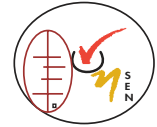


¿Qué eficacia y seguridad ofrece el tratamiento farmacológico de la enfermedad ósea postrasplante renal?



S. Palmer, D. O. McGregor, G. Strippoli

Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD005015

Análisis crítico: P. Delgado y D. Hernández

Servicio de Nefrología y Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

Delimitación del tema en estudio: contexto: La enfermedad ósea postrasplante constituye una de las principales complicaciones del trasplante renal a medio-largo plazo. Esto se debe fundamentalmente al riesgo aumentado de fractura, cuatro veces superior al de la población general, como consecuencia de la pérdida precoz y progresiva de masa ósea. Para su prevención y tratamiento se han empleado distintos grupos farmacológicos (suplementos de calcio, vitamina D y derivados, bifosfonatos, calcitonina, terapia hormonal sustitutiva), pero actualmente no existe consenso sobre qué tratamiento es el más eficaz y seguro en estos pacientes.

Delimitación del tema en estudio: objetivo: Evaluar las intervenciones farmacológicas utilizadas con el fin de prevenir o tratar la enfermedad ósea postrasplante, en términos de eficacia (riesgo de fractura, pérdida de masa ósea) y seguridad (función del injerto, rechazo agudo, mortalidad, efectos adversos).

Criterios de selección de estudios: Los criterios de inclusión fueron: ensayos clínicos (EC) aleatorizados o quasi-aleatorizados (controlados, la asignación a los grupos de estudio se hace mediante alternación), paralelos o cruzados, en los que se evalúe la intervención con un tratamiento para la enfermedad ósea postrasplante (calcio, vitamina D, bifosfonatos, calcitonina u otros), frente a otros fármacos y/o placebo o no tratamiento. La población de estudio está constituida por pacientes trasplantados renales de cualquier edad, bajo cualquier régimen inmunosupresor. La variable de resultado principal fue la aparición de fractura, en cualquier localización, incluida la fractura por compresión vertebral. Las variables de resultado secundarias fueron: cambios en la densidad de masa ósea en columna lumbar, cuello femoral y radio (evaluado por DEXA); histomorfometría de bajo remodelado; rechazo agudo; creatinina plasmática media al final del tratamiento; mortalidad global y efectos adversos de los fármacos. Se acepta cualquier idioma. En las publicaciones múltiples de un mismo ensayo clínico, se selecciona sólo la publicación con la información más completa.

Criterios de exclusión: No se seleccionan EC en pacientes trasplantados de otros órganos, ni dobles trasplantes.

Fuentes de datos: Dos investigadores realizaron una búsqueda electrónica por separado, utilizando Cochrane, MEDLINE y EMBASE, para lo que siguen una estrategia precisa mediante numerosas palabras clave. Posteriormente la búsqueda se amplía con referencias bibliográficas citadas en capítulos de libros, revisiones narrativas y artículos relevantes, y mediante cartas con información acerca de ensayos clínicos no publicados o incompletos. La última búsqueda se realiza en marzo de 2006.

Extracción de datos: Se realiza de forma independiente por dos autores, utilizando formatos estandarizados. Si falta información relevante sobre alguna de las publicaciones seleccionadas, se le solicita mediante correspondencia al investigador principal. Las discrepancias finales fueron resueltas mediante consulta y discusión con un tercer investigador, que aporta asistencia metodológica.

Evaluación de la calidad: Se siguen los siguientes criterios: técnica de asignación, tipo de enmascaramiento, realización de análisis por intención de tratar y porcentaje de pacientes que finaliza el estudio (exclusiones y pérdidas de seguimiento). Cabe destacar que el resultado en la evaluación de la calidad no constituye un criterio de exclusión.

Tratamiento de los resultados: La estimación del efecto de la intervención se expresa para variables continuas como diferencia de media ponderada (WMD), y para variables categóricas como riesgo relativo (RR), ambos con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se ponderan los resultados mediante el modelo de efectos aleatorios, y, con el fin de asegurar la consistencia, también se realiza el modelo de efectos fijos. Se acepta un nivel de significación estadística de $\alpha = 0,1$. Se comprueba la existencia de heterogeneidad mediante χ^2 y análisis de subgrupos, y se exploran sus posibles causas. Los efectos adversos a los medicamentos fueron tabulados y presentados de forma descriptiva. Se analizan los datos en función del tipo de intervención (vitamina D/bifosfonatos/calcitonina/calcio, frente a otro fármaco y/o placebo o no tratamiento) para cada variable de resultado.

Promoción: No declarada.

RESULTADOS PRINCIPALES

Se incluyen 24 EC en 1.299 pacientes. La calidad metodológica de los EC analizados es, en general, subóptima (técnica de asignación correcta: 6 EC; enmascaramiento para pacientes e investigadores: 4 EC; ningún EC describe análisis por intención de tratar, hasta 36,4% de pacientes perdidos de seguimiento). Se observó gran heterogeneidad en la mayoría de los análisis realizados, y no fue posible el análisis por subgrupos.

Los hallazgos más importantes se obtienen del meta-análisis donde se compara la administración de cualquier tratamiento (Vitamina D, bifosfonatos, calcitonina o calcio) vs placebo o no tratamiento: reducción del riesgo de fractura del 49% (RR: 0,51; IC 95% 0,27-0,99; $P = 0,05$), menor pérdida de masa ósea en cuello femoral (WMD: 6,48; IC 95% 5,27-7,69; $P < 0,00001$) y columna lumbar (WMD: 5,43; IC 95% 2,5-8,36; $P = 0,0003$). Con todo, ningún estudio de forma individual demostró este efecto protector sobre la fractura.

En cuanto al resto de las intervenciones terapéuticas analizadas, los hallazgos más destacados son:

- **Bifosfonatos vs placebo/no tratamiento:** ganancia de masa ósea con bifosfonatos a nivel de columna lumbar (WMD: 7,66; IC 95% 4,82-10,50; $P < 0,00001$) y cuello femoral (WMD: 7,18; IC 95% 6,22-8,13; $P < 0,00001$); con menor incidencia de rechazo agudo (RR: 0,59; IC 95% 0,39-0,90; $P = 0,01$).
- **Bifosfonatos vs vit D:** menor pérdida de masa ósea con bifosfonatos a nivel de columna lumbar (WMD: 4,72; IC 95% 3,7-5,75; $P < 0,00001$) y cuello femoral (WMD: 3,30; IC 95% 2,76-3,83; $P < 0,00001$).
- **Vitamina D vs placebo/no tratamiento:** la vitamina D ofrece ventajas por mejoría de la densidad de masa ósea en cuello femoral (análisis de 2 EC), sin diferencias en columna lumbar.
- **Vitamina D + calcio vs placebo/no tratamiento:** mejoría significativa de la densidad de masa ósea a nivel de columna lumbar (WMD: 4,53; IC 95% 0,13-8,94; $P = 0,04$) y cuello femoral (WMD: 5,26; IC 95% 2,78-7,74; $P = 0,00003$).

La estimación del efecto de otras intervenciones se ve limitado por el número de EC incluidos en los análisis, por lo que los resultados son de difícil interpretación (bifosfonatos vs calcitonina: 1EC; calcitonina vs placebo/no tratamiento: 1 EC; Vitamina D + calcio vs vitamina D: 1 EC). Un efecto no esperado por los investigadores fue la menor incidencia de rechazo agudo con cualquier tipo de tratamiento (RR: 0,7; IC 95% 0,50-0,99). No se obtuvieron diferencias con respecto a creatinina plasmática, efectos adversos y mortalidad global. A destacar, ningún tratamiento fue menos seguro que placebo u otro fármaco en términos de mortalidad, reacciones adversas y función renal.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

1. Los tratamientos más investigados son: bifosfonatos, vitamina D con/sin calcio y calcitonina. 2. El tratamiento de la enfermedad ósea postrasplante reduce el riesgo de fracturas un 49%, un efecto que no se observó en los EC de forma aislada. Bifosfonatos, vitamina D y calcitonina reducen la pérdida de masa ósea en columna lumbar. 4. Los fármacos son bien tolerados.

CLASIFICACIÓN

Trasplante renal. Enfermedad ósea postrasplante. Hiperparatiroidismo secundario. Fracturas postrasplante. Bifosfonatos. Osteoporosis. Vitamina D. Nivel de evidencia: 1a. Grado de recomendación: A.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

Esta revisión sistemática aclara algunos de los aspectos del tratamiento de la enfermedad ósea postrasplante, pero algunas carencias metodológicas dificultan la aplicación directa de sus resultados. Muchos de los ensayos clínicos analizados incluyen un tamaño muestral pequeño y adolecen de importantes aspectos en la metodología que merman la calidad de los mismos (ausencia de enmascaramiento o de información sobre la aleatorización e intención de tratar). Básicamente, esta revisión sistemática cuenta con dos inconvenientes principales (*ver nota metodológica*): el sesgo de publicación y la gran heterogeneidad entre los estudios (población trasplantada adulta junto a pediátrica, algunos EC no incluyeron ambos sexos, se aplica la inter-

vención en momentos diferentes postrasplante, duración del tratamiento variable, distinta inmunosupresión de mantenimiento, etc.). Esto pone en evidencia el escaso conocimiento actual sobre estos aspectos, y no contesta preguntas importantes: ¿Cuál es el fármaco de elección? ¿A qué dosis y por cuánto tiempo se debe utilizar? ¿Cuál es el mejor momento para comenzar el tratamiento? Por tanto, éstas preguntas requieren la realización de EC correctamente diseñados, con el suficiente tamaño muestral y seguimiento a largo plazo, multicéntricos, que pongan a prueba diferentes tratamientos para el tratamiento de la patología ósea postrasplante, que sean aplicables en la práctica clínica diaria.

CONCLUSIONES de los REVISORES

El tratamiento farmacológico de la enfermedad ósea postrasplante es necesario, ya que disminuye el riesgo de fracturas y reduce la pérdida de masa ósea. Estos fármacos ofrecen una aceptable seguridad para injerto y paciente. No existe información precisa sobre cuál es la intervención terapéutica de elección, por lo que urge la realización de EC controlados a largo plazo.

NOTAS CLÍNICAS

1. ENFERMEDAD ÓSEA POSTRASPLANTE: MEDIDAS PREVENTIVAS (P. Delgado, D. Hernández)

Generalmente, los pacientes renales alcanzan el trasplante con alteraciones hormonales y del metabolismo mineral que condicionan una estructura e histología óseas patológicas. El rápido empeoramiento que ocurre precozmente postrasplante es debido a varios factores: persistencia del hiperparatiroidismo, efectos adversos de inmunosupresores (glucocorticoides y anticalcineurínicos), persistencia de distintos grados de insuficiencia renal, acidosis, etc. En éste escenario, los pacientes trasplantados se enfrentan a un riesgo elevado de pérdida de masa ósea, fracturas patológicas, necrosis ósea avascular y dolores osteoarticulares. Algunas de las medidas preventivas recomendadas son: 1. Tratamiento energético del hiperparatiroidismo pretrasplante para mantener unos niveles de PTH entre 100 y 250 pg/ml; 2. Aconsejar modificaciones en el estilo de vida,

evitando el consumo de alcohol y tabaco, y practicando ejercicio físico regular; 3. Minimizar el uso de glucocorticoides; 4. Identificar a los pacientes de alto riesgo de fractura (mujeres > 46 años, largos periodos en diálisis, diabéticos y antecedentes de fractura), realizar DEXA precozmente y repetirla en los primeros 3-6 meses postrasplante, lo que permitirá cuantificar el grado de pérdida de masa ósea y actuar precozmente.

REFERENCIAS

1. John Cunningham. Posttransplantation bone disease. *Transplantation* 2005; 79: 629-34.
2. Torres A, García S, Barrios Y, Hernández D, Lorenzo V. Alteraciones del metabolismo óseo tras el trasplante renal. CIN'2003- 3rd Congress of Nephrology in Internet. <http://www.uninet.edu/cin2003/conf/atorres/atorres.html>

NOTAS METODOLÓGICAS

1. HETEROGENEIDAD EN EL META-ANÁLISIS (D. Hernández, P. Delgado)

El meta-análisis representa una herramienta fundamental en el proceso de una revisión sistemática. Básicamente, utiliza procedimientos cuantitativos para la evaluación conjunta de los resultados obtenidos en los trabajos individuales sobre una misma cuestión y obtener un valor medio global de la cantidad medida o del parámetro estimado. Obviamente, este método científico incrementa el poder estadístico, es reproducible y permite la generalización de los resultados. Adicionalmente, minimiza el sesgo de las revisiones narrativas y determina la necesidad de realizar ensayos clínicos con la estimación de un tamaño muestral más apropiado. Con todo, los meta-análisis no son inexpugnables y en ocasiones presentan problemas metodológicos que pudieran cuestionar sus resultados. Los dos principales problemas metodológicos de los meta-análisis son: a) la posible heterogeneidad de los estudios clínicos agregados, y b) el llamado sesgo de publicación. Centrándonos en el primero, la heterogeneidad contempla a su vez dos aspectos: a) el relativo a las diferencias metodológicas, que nos dará información si los estudios pueden ser combinables o no independientemente de los resultados, y 2) la cuantificación de la variabilidad de los resultados. Esto nos permite saber si las diferencias entre los estudios individuales y la media obtenida es superior a la esperable por el azar. Por tanto, ignorar la heterogeneidad puede generar resultados equívocos de un meta-análisis.

Cuando se observa que los resultados de cada ensayo o estudio son homogéneos, es apropiado aplicar un modelo estadístico de efectos fijos. La homogeneidad de los estudios puede analizarse con el test estadístico X^2 y la I^2 (Higgins *BMJ* 2003; 327: 557-60). Por el contrario, si se observa heterogeneidad estadística y metodológica, es preferible aplicar un modelo de efectos al azar o aleatorio (modelo descrito por DerSimonian and Laird, *Control Clin Trials* 1986; 7:177-88) o un modelo de efectos mixtos. Los actuales paquetes informáticos para la realización de los meta-análisis (Review Manager 4.02) nos permiten la elección de cualquiera de estos métodos. Otras herramientas estadísticas empleadas para

analizar la heterogeneidad de los estudios son: a) la meta-regresión, y b) el análisis de subgrupos y sensibilidad. El término de meta-regresión hace referencia al análisis en el que las características de los estudios o de los sujetos incluidos en cada estudio se emplean como variables explicativas (variables independientes) en un modelo de regresión multivariante, en el que la variable dependiente es el efecto medido o alguna medida de la desviación del efecto de cada estudio respecto del efecto global. En términos prácticos, la meta-regresión puede emplearse cuando los ensayos clínicos incluidos difieran en el tiempo de seguimiento, dosis empleadas, características poblacionales, etc. y queremos estimar la influencia de un determinado tratamiento sobre una determinada variable biológica o *end-point* determinado. El análisis de subgrupos o estratificación consiste en efectuar el meta-análisis en diferentes grupos de estudios, agrupados según las características de los mismos (estudios publicados frente a los no publicados, estudios con fármacos frente a placebo *versus* otros tratamientos, estudios de gran tamaño frente a otros de muestras pequeñas, etc.) o según las características de los pacientes incluidos. Esto nos permitirá comprobar la variación del resultado final al estimarlo de nuevo en cada ocasión.

El sesgo de publicación viene dado por la inclusión de estudios con resultados favorables para un determinado tratamiento. Un método útil para conocer el sesgo de publicación lo constituye la visualización del gráfico del embudo (*funnel plot*) (Egger M, Davey SG, Schneider M, Minder C. *BMJ* 1997; 315: 629-34). En el eje de abscisas estaría el tamaño muestral y en el de ordenadas el efecto del tratamiento. Por tanto, en la base del embudo estarían los estudios pequeños con amplia variabilidad en la respuesta terapéutica, es decir estudios a favor y en contra. Por el contrario, a la derecha estarían los grandes estudios con menor variabilidad en los resultados. Un sesgo de publicación vendría representado por una asimetría en la base del embudo, puesto que sólo los estudios pequeños favorables al tratamiento han sido publicados.