

¿Cuál es el efecto de los quelantes de fósforo basados en calcio en comparación con los quelantes sin calcio en la mortalidad de los pacientes con enfermedad renal crónica?

Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013;382:1268-77.

Análisis crítico: **Fernando García López**

Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Madrid

NefroPlus 2014;6(1):25-8

doi:10.3265/NefroPlus.pre2014.Jan.12444

■ Delimitación del tema en estudio

El control de la hiperfosfatemia ligada a la enfermedad renal crónica con quelantes sin calcio podría reducir la mortalidad, al retrasar la progresión de la calcificación vascular que se produciría con quelantes con calcio. Esta revisión, actualización de otra publicada en 2009, con resultados no concluyentes pero con escasa potencia estadística, evalúa el efecto de los quelantes de fósforo basados en calcio en comparación con los quelantes sin calcio sobre la mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica.

■ Criterios de selección de estudios

Ensayos controlados, aleatorizados y no aleatorizados, publicados desde el 1 de agosto de 2008 hasta el 22 de octubre de 2012, para completar los ensayos recuperados en la revisión previa. Se recuperaron estudios en pacientes con enfermedad renal crónica en cualquier estadio que compararan ensayos con quelantes con calcio (carbonato y acetato de calcio) con quelantes sin calcio (hidrocloruro o carbonato de sevelámero y lantano); el criterio de valoración principal fue la mortalidad por cualquier causa; los secundarios fueron los sucesos cardiovasculares, la calcificación vascular, las fracturas y la elasticidad vascular.

■ Fuentes de datos

Los repertorios bibliográficos de artículos médicos y ensayos controlados y aleatorizados, sin restricción de idioma. Se examinó la bibliografía citada en las revisiones efectuadas sobre el tema.

■ Extracción de datos

La búsqueda, extracción y entrada de datos para el análisis se hicieron por dos observadores independientes; las discrepancias se resolvieron por consenso o por concurso de un tercero. La información que faltaba de los artículos se solicitó a los autores.

■ Evaluación de la calidad

El riesgo de sesgos en los ensayos controlados y aleatorizados se evaluó mediante el método de generación de la secuencia, la ocultación de la asignación, el enmascaramiento, la descripción selectiva de resultados, las pérdidas de seguimiento, el grado en que se completó la descripción de los resultados y otras fuentes de sesgos. Se empleó el método Cochrane para clasificar el riesgo de sesgos en tres grupos: riesgo bajo, incierto o alto. Se emplearon gráficos de embudo, la regresión ponderada de Egger y el método de «recortar y llenar» (*trim and fill*) de Duval para evaluar el sesgo de publicación.

■ Tratamiento de los resultados

Razones de riesgos para las variables dicotómicas y diferencias de medias ponderadas para las variables continuas. La combinación de resultados se hizo con el modelo de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird.

■ Promoción

Ninguna. Cuatro de los autores recibieron financiación de compañías farmacéuticas para presentaciones o por labores de consultoría y uno de ellos está en el consejo asesor de dos compañías farmacéuticas.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se incluyeron en la revisión sistemática 18 estudios, 8 nuevos, con 3230 participantes, además de los 10 incluidos en la revisión previa. De los 8 estudios nuevos incluidos, 2 fueron estudios observacionales de cohortes, 1 fue un estudio transversal, 1 fue

un ensayo enmascarado y 4 fueron ensayos no enmascarados. De los 18 estudios incluidos, en 14 se describieron las cifras de fósforo al comienzo y al final del estudio y no hubo diferencias estadísticamente significativas en el cambio producido en el fósforo entre los quelantes con o sin calcio.

- Mortalidad por cualquier causa: el metanálisis de 11 ensayos, con 4622 pacientes y 936 muertes, dio una razón de riesgos de muerte en el grupo de quelantes sin calcio de 0,78 (intervalo de confianza del 95 % de 0,61 a 0,98) con respecto al grupo de quelantes con calcio, con una heterogeneidad moderada ($I^2 = 43$ %). Los resultados de los tres ensayos no aleatorizados fueron semejantes.

Por tipo de quelante, hubo una reducción no significativa en la mortalidad en los 12 estudios (10 de ellos aleatorizados) de sevelámero en comparación con quelantes con calcio y en un ensayo aleatorizado de lantano en comparación con quelantes con calcio.

Por duración del seguimiento, también hubo una diferencia estadísticamente significativa en mortalidad a favor de los quelantes sin calcio con respecto a los quelantes con calcio cuando la duración del seguimiento fue de 24 meses (razón de riesgos, 0,86, 0,76 a 0,96, $I^2 = 0$ %).

El efecto favorable a los quelantes sin calcio en la mortalidad se observó tanto en pacientes en diálisis como en aquellos en prediálisis (razones de riesgos respectivas, 0,88 [0,79 a 0,99] y 0,54 -0,28 a 1,03).

- Sucesos cardiovasculares: razón de riesgo de sucesos cardiovasculares en el grupo de quelantes sin calcio con respecto a los quelantes con calcio, 0,85, 0,35 a 2,03; la misma que en la revisión previa, pues ninguno de los 8 estudios nuevos evaluó esta variable de resultado.
- Calcificación de las arterias coronarias: a partir de la información aportada por 704 pacientes, 235 nuevos, y con la puntuación de Agatston como criterio, hubo un descenso en la puntuación con los quelantes sin calcio cuando analizaron los datos con mayor tiempo de seguimiento de cada estudio: diferencia de medias -95,26, (-146,68 a 43,84). De los 7 ensayos, en 2 la evaluación de la calcificación de las arterias coronarias no fue enmascarada.
- Ningún estudio evaluó fracturas o elasticidad vascular como variables de resultado.

Sí hubo pruebas de sesgo de publicación, tanto en el gráfico de embudo como en la regresión de Egger.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En comparación con los quelantes de fósforo basados en el calcio, los quelantes sin calcio se asocian con un descenso de la mortalidad. Son necesarios estudios adicionales para identificar las causas de muerte y para ver si estas difieren según el tipo de quelante.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El metanálisis de esta revisión sistemática muestra una reducción del 22 % en la mortalidad de pacientes con enfermedad renal crónica tratados con quelantes del fósforo sin calcio en comparación con aquellos tratados con quelantes con calcio. Estos hallazgos se produjeron por igual en pacientes en diálisis y en aquellos en prediálisis. Y fueron independientes de la magnitud de la reducción en el fósforo, pues no hubo diferencias en el descenso del fósforo según el tipo de quelante.

Sin embargo, estos resultados están empañados por algunos aspectos metodológicos cuestionables. En primer lugar, hubo ciertas pruebas de sesgo de publicación, es decir, que ensayos con un tamaño de muestra pequeño con resultados contrarios a los quelantes sin calcio no se hubieran publicado. En consecuencia, los resultados del metanálisis estarían sesgados en favor de los quelantes sin calcio (ver nota metodológica). En segundo lugar, la calidad de muchos de los estudios que componen la revisión sistemática es baja: ensayos no aleatorizados, no enmascarados o con pérdidas en el seguimiento. Aunque la falta de enmascaramiento tiene menos importancia en ensayos que evalúan la mortalidad como criterio de valoración, los ensayos con un riesgo alto de sesgos pueden inclinar los resultados erróneamente en favor de los quelantes sin fósforo. Muchos de los ensayos del metanálisis estuvieron promovidos por compañías farmacéuticas con intereses en los quelantes sin calcio, sevelámero y lantano, o sus investigadores tuvieron vínculos con ellas. Sorprendentemente, los autores no hicieron ningún análisis de sensibilidad que tuviera en cuenta la calidad de los estudios que compusieron el metanálisis.

Los autores postulan que el beneficio de los quelantes sin calcio tendría lugar a través de un enlentecimiento en la calcificación vascular debido a la ausencia del aporte de calcio como quelante. El aumento en la calcificación vascular produciría rigidez vascular y prolongación del QT del electrocardiograma, con mayor riesgo de arritmias ventriculares. El aumento de la calcificación vascular en el grupo de quelantes con calcio sería concordante con esta hipótesis, aunque la calidad de la evidencia no era óptima. Lamentablemente, en ninguno de los ensayos de la actualización se indicaron los sucesos cardiovasculares. Es claro que son necesarios más estudios para aclarar los mecanismos por los que los quelantes sin calcio reducirían el riesgo de muerte.

Algunas limitaciones del estudio señaladas por sus autores son la presunción de que el carbonato de calcio y el acetato de calcio tienen un efecto similar, o que las dos formas del sevelámero y el lantano también comparten un efecto igual; tampoco se han estudiado otros quelantes sin calcio distintos al sevelámero o al lantano (por ejemplo, los que contienen aluminio o magnesio y otros en experimentación, como el colestilan, los quelantes con hierro, la nicotinamida o el PA21).

Con estos resultados surge la pregunta: ¿es el momento de recomendar categóricamente el uso de los quelantes sin fósforo y el abandono de los quelantes con calcio? Las dudas metodológicas y acerca de las vías fisiopatológicas aconsejan prudencia antes de contestar afirmativamente a esa pregunta. En los próximos años aparecerán nuevos estudios que amplíen la evidencia y permitan delimitar con mayor claridad los beneficios relativos de los distintos quelantes de fósforo.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Evidencia de una calidad moderada muestra que en los pacientes con enfermedad renal crónica los quelantes de fósforo sin calcio reducen la mortalidad en comparación con los quelantes con calcio. Sin embargo, hay pruebas de sesgo de publicación y los estudios que sirven para extraer esa conclusión contienen un cierto riesgo de sesgos, lo que cuestiona su validez.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Enfermedad renal crónica

Tema: Hiperfosfatemia

Palabras clave: Quelantes de fósforo. Carbonato de calcio. Acetato de calcio. Sevelámero. Hidrocloruro de sevelámero. Carbonato de sevelámero. Carbonato de lantano. Revisión sistemática.

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderada

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

■ NOTA METODOLÓGICA

SESGO DE PUBLICACIÓN

Se produce cuando, en una revisión sistemática o en una guía de práctica clínica, los autores no pueden identificar estudios sobre la materia. La ausencia de estos estudios puede alterar los resultados de la revisión o del metanálisis, según los resultados particulares de los estudios no identificados. Sin embargo, en la práctica la mayoría de los estudios no identificados suelen tener resultados «negativos», aquellos con resultados sin significación estadística, que no se publican precisamente por ese motivo. Como esos estudios con resultados negativos no se incluyen en el metanálisis, este puede arrojar resultados demasiado favorables a un resultado positivo. La falta de identificación de estos estudios se debe, por lo general, a que no se han publicado o se han publicado de modo incompleto, en forma de resúmenes a congresos o tesis. Por ese motivo, este sesgo se denomina sesgo de publicación. Hay pruebas de que los ensayos con resultados positivos se publican más que los que tienen resultados negativos. También hay pruebas de que los ensayos con resultados positivos se publican en un tiempo menor desde su

finalización que aquellos con resultados negativos (sesgo del tiempo de retraso). El riesgo de sesgo de publicación es mayor en revisiones de ensayos de tamaño de muestra pequeño, sobre todo si están promovidos por la industria farmacéutica.

Hay distintos procedimientos para sugerir la existencia de sesgo de publicación. Son métodos como los gráficos de embudo, la regresión ponderada de Egger y el método de «recortar y llenar» (*trim and fill*). Estos métodos son aproximativos y no constituyen nunca una certeza de la existencia de ensayos no publicados.

El método GRADE de evaluación de la calidad de la evidencia reduce un nivel la calificación de aquellas revisiones donde hay sospecha de sesgo de publicación.

Bibliografía de la nota metodológica

- Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence-publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1277-82.