

¿Mejora el denosumab la microarquitectura ósea en el primer año del trasplante?

Bonani M, Frey D, Graf N, Wüthrich RP. Effect of denosumab on trabecular bone score in *de novo* kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:1773-80

Análisis crítico: **Constanza M. Trujillo-Gargano***, **Cristian Acosta-Sörensen***, **Armando Torres-Ramírez†**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

NefroPlus 2020;12(1):46-50

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Objetivo

Determinar el efecto del denosumab sobre la microarquitectura ósea, valorada mediante el índice trabecular óseo (TBS, *trabecular bone score*; véase el apartado «Notas metodológicas»), en receptores de trasplante renal *de novo* durante el primer año.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Subanálisis de un ensayo clínico (EC) controlado y unicéntrico de 1 año de duración. Se analiza el TBS basal y a los 6 y 12 meses en un grupo de pacientes control y en otro tras administrar denosumab.

■ Asignación

- Asignación aleatoria 1:1, sin placebo, abierta para el enfermo y el profesional clínico.

■ Enmascaramiento

- Solo para quienes realizaron la absorciometría por rayos X de doble nivel de energía (DXA), la tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT) y los marcadores óseos.

■ Ámbito

- Receptores de trasplante renal del Hospital Universitario de Zúrich, Suiza.

■ Pacientes

- Del total de 90 pacientes aleatorizados en el EC POSTOP (Prolia for Osteoporosis of Transplant Operated Patients)¹, se determinó el TBS en 44 (21 del grupo control y 23 del grupo con denosumab). Todos recibieron triple terapia inmunosupresora (esteroides, anticalcineurínico y micofenolato mofetilo). Los criterios de exclusión fueron: hiper- o hipopara-

tiroidismo grave, hiper- o hipocalcemia, osteoporosis grave (puntuación T < -4,0) o función inestable del injerto renal.

■ Intervención

Grupo control: recibió suplementación oral de calcio (1 g/día) y vitamina D (800 UI/día).
Grupo con denosumab: recibió 60 mg de denosumab basal y a los 6 meses, más la misma suplementación oral de calcio y vitamina D.

■ Variables de resultado

Variables principales

- Porcentaje de pacientes con descenso, en términos absolutos, de TBS a los 6 y 12 meses del trasplante respecto al basal.
- Cambios porcentuales de TBS a los 6 y 12 meses respecto a la situación basal.

Variables secundarias

- Correlación de los valores de TBS con la densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar y fémur.
- Correlación de los cambios de TBS con los de DMO a los 12 meses respecto a la situación basal.

■ Tamaño muestral

- En el EC original POSTOP se calculó para observar el 4% de diferencia en el cambio de DMO lumbar al año a favor de denosumab (43 pacientes por grupo). En este subanálisis se incluyó a 44 pacientes (21 en el grupo control y 23 en el grupo con denosumab), que corresponden a aquellos en quienes se pudo determinar el TBS.

■ Promoción

Se declaró ausencia de financiación comercial.

*Ambos autores han contribuido por igual a la revisión.

†Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Basalmente, el grupo de denosumab mostró mayor DMO de la cadera y una tendencia a una edad y una proporción de hombres mayores.

Ver tabla 1.

Variables principales

Ver tabla 2.

En los 2 grupos se observó elevación del TBS respecto a los valores basales. La media de las diferencias entre grupos no fue significativa a los 6 meses: 2,485% (de -0,102 a 5,07), ni a los 12 meses: 1,542% (de -1,924 a 5,009).

Variables secundarias

Se observó una correlación positiva de los valores de TBS con la DMO de columna lumbar basalmente y a los 6 y 12 meses ($p < 0,001$ en cada punto). También existió correlación positiva con la DMO de cadera total, aunque de menor magnitud.

Los cambios en 1 año de la DMO en la columna lumbar no se correlacionaron con los de TBS ($p = 0,095$), especialmente en el grupo con denosumab ($p = 0,77$).

Como en el estudio original, denosumab incrementó de manera considerable la DMO de la columna lumbar al año, mientras que en el grupo control se mantuvo sin cambios.

Efectos secundarios

No procede (ya notificado en el EC original).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Al parecer, el denosumab modifica favorablemente la microarquitectura ósea, además de la densidad ósea, en el primer año del trasplante renal.

La valoración del TBS puede aportar información complementaria a la DXA sobre la salud ósea en el trasplante renal.

Tabla 1. Características basales de los grupos

	Grupo control (n = 21)	Grupo con denosumab (n = 23)
Edad (años), mediana	49,1	53,1
Hombres (%)	52	74
FGe (12 meses)	55,7 ± 17	52,7 ± 16,4
Dosis acumulada de esteroides (mg) (intervalo intercuartílico)	3.590 (2.969-4.334)	3.513 (2.963-4.110)
IMC (kg/m ²)	25,2 ± 3,8	26,9 ± 3,5
PTH (ng/l), mediana	97,5	116
DMO de la columna lumbar (g/cm ²)	0,938 ± 0,128	1,006 ± 0,158
DMO de la cadera total (g/cm ²)	0,843 ± 0,082	0,932 ± 0,137*
TBS	1,303 ± 0,098	1,32 ± 0,104

* $p = 0,01$.

DMO: densidad mineral ósea; FGe: filtrado glomerular estimado; IMC: índice de masa corporal; PTH: hormona paratiroidea; TBS: índice trabecular óseo.

Tabla 2. Cambios en el índice trabecular óseo (TBS) a los 6 y a los 12 meses del trasplante con respecto a la situación basal

VARIABLES PRINCIPALES	GRUPO I (n = 21; control)	GRUPO II (n = 23; denosumab)
<i>Número de pacientes con descenso del TBS a los 6 meses</i>	<i>Eventos: 9</i>	<i>Eventos: 2</i>
RAR, % (IC del 95%)		0,34 (0,10-0,58)
RRR, % (IC del 95%)		0,80 (0,17-0,95)
NNT (IC del 95%)		2,93 (1,72-9,93)
<i>Número de pacientes con descenso del TBS a los 12 meses</i>	<i>Eventos: 6</i>	<i>Eventos: 3</i>
RAR, % (IC del 95%)		0,16 (-0,08 a 0,39)
RRR, % (IC del 95%)		0,54 (-0,60 a 0,87)
NNT (IC del 95%)		6,44 (-12,20 a 2,55)
<i>Cambios porcentuales de TBS a los 6 y 12 meses respecto a la situación basal</i>	<i>Grupo I (n = 21)</i>	<i>Grupo II (n = 23)</i>
6 meses	1,508 ± 4,710	3,993 ± 3,680 (NS)
12 meses	2,096 ± 6,647	3,638 ± 4,299 (NS)

IC: intervalo de confianza; NNT: número de pacientes que es necesario tratar; NS: no significativo; RAR: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción relativa del riesgo.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El índice trabecular óseo o TBS analiza la textura ósea obtenida mediante DXA en la columna lumbar utilizando un software específico. El TBS analiza la microarquitectura ósea y valores bajos se asocian, en población general y en receptores de trasplante renal, con fractura osteoporótica mayor con independencia de la DMO^{1,2}. En mujeres con osteoporosis posmenopáusica, el denosumab mejora el TBS de manera independiente a la DMO³.

Metodología

Se trata de un subanálisis de un ensayo clínico diseñado para detectar una diferencia del 4% en la DMO lumbar con denosumab en comparación con el grupo control⁴. En el presente estudio, solo se pudo incluir el 50% de los pacientes originales. Por tanto, no tiene suficiente potencia estadística para demostrar diferencias en el TBS.

Por el limitado número de casos, no se pudo estratificar el efecto de denosumab en receptores con osteoporosis pretrasplante o sin ella.

El tiempo de seguimiento del estudio es corto (1 año) y los cambios de TBS no se pueden relacionar con el riesgo de fractura.

Resultados

El estudio demuestra un incremento superior de TBS en el grupo con denosumab frente al grupo control a los 6 meses. A los 12 meses, no existen diferencias considerables entre grupos.

En el grupo control se observó un incremento continuo de la TBS a lo largo del estudio, seguramente por el uso de suplementos de calcio y vitamina D.

El TBS se correlacionó con la DMO en cada punto del estudio (basal, 6 y 12 meses). Sin embargo, los cambios en 1 año de DMO y TBS no guardaron relación en el grupo con denosumab. Esto sugiere que el fármaco mejora la microarquitectura ósea de manera independiente a la DMO.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El estudio no permite concluir que denosumab más calcio y vitamina D mejora la microarquitectura ósea durante el primer año del trasplante respecto a calcio y vitamina D.

Este estudio puede servir de prueba de concepto para diseñar ensayos clínicos de intervención farmacológica orientados a prevenir los cambios de DMO y TBS postrasplante renal en pacientes con alto riesgo de fractura.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Alteraciones del metabolismo óseo y mineral tras el trasplante renal. Tratamiento de la osteoporosis

Subespecialidad: Trasplante renal

Palabras clave: *Trabecular bone score* (TBS). Osteoporosis. Denosumab. Trasplante de riñón

Nivel de evidencia: C

Grado de recomendación: IIb

■ NOTAS METODOLÓGICAS

Índice trabecular óseo (TBS, *trabecular bone score*): valoración de la salud ósea

- Radiografía de columna torácica y lumbar (Rx-CTL): la Rx-CTL lateral centrada en T7 y L3 es el método de elección para el diagnóstico de una fractura vertebral. Está especialmente indicada cuando se objetiva una pérdida de altura, cifosis torácica o bien dolor dorsolumbar de inicio reciente⁵.
- Densidad mineral ósea (DMO): la DMO estimada con DXA es el método de práctica clínica para valorar la masa ósea, entendida como la cantidad de mineral por unidad de área⁶.
- El TBS analiza la textura ósea obtenida mediante DXA en la columna lumbar utilizando un software específico y estima la microarquitectura ósea¹.
- La HR-pQCT analiza la masa ósea volumétrica (mg de hidroxiapatita por cm³) del hueso trabecular del radio y la tibia, y la microestructura trabecular aportando su número y separación. En lo que respecta a hueso cortical, analiza su densidad volumétrica, grosor y porosidad. Finalmente, mediante análisis computacional también estima la resistencia ósea. Se trata de una técnica muy informativa, pero no disponible para la práctica clínica en la mayoría de los centros⁶.
- Microindentación ósea (MiO): la MiO es una técnica mínimamente invasiva que analiza las propiedades mecánicas del hueso al medir la resistencia del hueso cortical a la apertura de grietas microscópicas. Cuanto más profundo penetre la aguja exploratoria en la cara anterior de la tibia, menos resistente será el tejido óseo al impacto⁷. El parámetro final utilizado es el índice de resistencia *in vivo* (BMSi).
- Histomorfometría ósea: la biopsia ósea sin descalcificar tras doble marcaje con tetraciclina es el método de referencia para valorar el remodelado óseo y la mineralización aunque no se relaciona con la masa ósea. Es una técnica invasiva disponible en pocos centros, pero en los casos de osteoporosis refractaria aporta información imprescindible para elegir el tratamiento más apropiado⁸.

■ NOTAS CLÍNICAS

Denosumab

Anticuerpo monoclonal anti-RANKL que no se elimina por vía renal y que puede utilizarse con filtrados < 30 ml/min. El denosumab incrementa el riesgo de cistitis, aunque no de pielonefritis aguda, infección urinaria u otras infecciones en el trasplante renal⁴. Al contrario de lo que ocurre con los bisfosfonatos, el denosumab no se incorpora a la matriz ósea y se han descrito fracturas vertebrales tras su retirada⁹. Por tanto, se recomienda un tratamiento alternativo de la osteoporosis cuando se suspenda.

Esteroides

La dosis acumulada de esteroides es un factor de riesgo modificable de pérdida de masa ósea y fracturas tras el trasplante renal. La retirada rápida de esteroides se asocia con una reducción de la tasa de fracturas¹⁰. La exposición reducida (5 mg de prednisona a partir del día 42) sin otro tratamiento óseo se asocia con un ligero descenso de la DMO en la columna al año, pero sin cambios en la cadera/cuello femoral, ni en el TBS o en el BMSi¹¹.

Conflicto de intereses

Los Dres. Constanza Mercedes Trujillo-Gargano, Cristian Acosta-Sörensen y Armando Torres-Ramírez declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva BC Leslie WD. Trabecular Bone Score: A new DXA-derived measurement for fracture risk assessment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46:153-80.
2. Naylor KL, Lix LM, Hans D, Garg AX, Rush DN, Hodsman AB, Leslie WD. Trabecular bone score in kidney transplant recipients. *Osteoporos Int*. 2016;27:1115-21.
3. McClung MR, Lippuner K, Brandi ML, Zanchetta JR, Bone HG, Chapurlat R, et al. Effect of denosumab on trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2017;28:2967-73.
4. Bonani M, Frey D, Brockmann J, Fehr T, Mueller TF, Saleh L, et al. Effect of twice-yearly denosumab on prevention of bone mineral density loss in de novo kidney transplant recipients: A randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2016;16:1882-91.
5. Torres A, Torregrosa V, Marcen R, Campistol JM, Arias M, Hernández D, et al. Mineral metabolism disorders, vertebral fractures and aortic calcifications in stable kidney transplant recipients: The role of gender (EMITRAL study). *Nefrologia*. 2016;36:255-67.
6. Iyer SP, Nikkel LE, Nishiyama KK, Dworakowski E, Cremers S, Zhang C, et al. Kidney transplantation with early corticosteroid withdrawal: paradoxical effects at the central and peripheral skeleton. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1331-41.
7. Pérez-Sáez MJ, Prieto-Alhambra D, Díez-Pérez A, Pascual J. Advances in the evaluation of bone health in kidney transplant patients. *Nefrologia*. 2018;38:27-33.
8. Lorenzo V. Atlas de osteodistrofia renal. SEN. <https://www.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idwebstructure=25>
9. Tripto-Shkolnik L, Fund N, Rouach V, Chodick G, Shalev V, Goldshtein I. Fracture incidence after denosumab discontinuation: Real-world data from a large healthcare provider. *Bone*. 2020;130:115-50.
10. Nikkel LE, Mohan S, Zhang A, McMahon DJ, Boutroy S, Dube G, et al. Reduced fracture risk with early corticosteroid withdrawal after kidney transplant. *Am J Transplant*. 2012;12:649-59.
11. Pérez-Sáez MJ, Herrera S, Prieto-Alhambra D, Vilaplana L, Nogués X, Vera M, et al. Maintenance low dose systemic glucocorticoids have limited impact on bone strength and mineral density among incident renal allograft recipients: A pilot prospective cohort study. *Bone*. 2018;116:290-4.