

Universidad de Valladolid

TRABAJO FIN DE GRADO

MEDICINA

DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL CON EL RÉGIMEN DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL BASADO EN TENOFVIR DISOPROXIL FUMARATO: UN METAANÁLISIS

Autora:

Beatriz Ávila Ossorio

Tutor:

F. Javier Álvarez González. Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid

Cotutor:

Francisco M. Herrera Gómez. Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid

Valladolid 2018

GLOSARIO DE TÉRMINOS, SIGLAS Y ABREVIATURAS UTILIZADAS

| SIGLAS Y ABREVIATURAS | TÉRMINOS |
|------------------------------|---|
| TDF | Tenofovir Disoproxil Fumarato |
| TAR | Tratamiento Antirretroviral |
| VIH | Virus de la Inmunodeficiencia Humana |
| ECA | Ensayo Clínico Aleatorizado |
| ADN | Ácido Desoxirribonucleico |
| ARN | Ácido Ribonucleico |
| FDA | Food and Drug Administration |
| TARGA | Terapia Antirretroviral de Gran Actividad |
| ITINN | Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Nucleósidos |
| ABC/3TC | Abacavir/Lamivudina |
| ZDV/3TC | Zidovudina/Lamivudina |
| FTC | Emtricitabina |
| IP/r | Inhibidores de la Proteasa reforzados con ritonavir |
| LPV/r | Lopinavir reforzado con ritonavir |
| d4T | Estavudina |
| EFV | Efavirenz |
| NVP | Nevirapina |
| ATV | Atanavir |

RESUMEN

Introducción y objetivo: Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) forma parte de los esquemas preferentes de tratamiento antirretroviral (TAR) para la infección por VIH. Diferentes publicaciones han asociado su uso con riesgo de toxicidad renal. El objetivo de esta revisión sistemática y metaanálisis es evaluar la tasa de interrupción de TDF atribuido al deterioro de la función renal en individuos infectados por el VIH. Se ha registrado en International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) 2017: CRD42017054923.

Métodos: Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados (ECA) publicados y no publicados y análisis post-hoc de ECA, que evaluaran la eficacia y seguridad de los regímenes de TAR basados en TDF comparados con TAR sin TDF en individuos mayores de 16 años infectados por el VIH. Se realizaron búsquedas en PubMed, Ovid MEDLINE®, ClinicalKey, Elsevier's Scopus, el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (CENTRAL) y ClinicalTrials.gov, sin límite de tiempo. La búsqueda se completó mediante revisión de referencias. Se realizó metaanálisis sobre datos agregados. Se utilizó el método de efectos aleatorios de Mantel-Haenszel. Se exploró heterogeneidad y sesgo de publicación.

Resultados: Se seleccionaron 11 estudios, publicados entre 2001 y 2011, realizados en distintos continentes y que incluyen a 5.370 individuos infectados por el VIH. El resultado de deterioro de la función renal presenta una OR combinada de 1,16, con un intervalo de confianza del 95% (0,61 a 2,18). El resultado de la disfunción del túbulo proximal renal presenta una OR de 1,20, con un intervalo de confianza del 95% (0,65 a 2,24). Puede existir sesgo de publicación.

Conclusiones: El empleo de TDF como parte del tratamiento antirretroviral en la infección por VIH se asocia con un efecto negativo sobre la función renal en algunos pacientes. Aunque la incidencia de deterioro renal asociado a TDF generalmente sea baja, este riesgo debe tenerse en cuenta a la hora de seleccionarlo en los esquemas de tratamiento antirretroviral. Debe individualizarse el tratamiento con TDF, para lo cual se deben analizar las características propias del paciente y decidir si éste es el mejor tratamiento. Es importante estudiar la función glomerular y del túbulo proximal renal antes de comenzar un tratamiento con TDF.

Palabras clave: Tenofovir; Fármacos anti-VIH; Insuficiencia renal; Adultos.

ABSTRACT

Background and Objective. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is preferred recommended as a first-line treatment of HIV infection. Several case reports of TDF-associated nephrotoxicity have been published. The objective of this systematic review and meta-analysis is to evaluate the rate of TDF discontinuation attributed to kidney function impairment in HIV-infected individuals. It has been registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO): CRD42017054923.

Methods. Systematic review of published and unpublished randomized controlled trials (RCT) and post-hoc analysis of RCTs evaluating the efficacy and safety of TDF-based regimens compared to non-TDF regimens in HIV-infected individuals (> 16 years). We searched in PubMed, Ovid MEDLINE®, ClinicalKey, Elsevier's Scopus, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and ClinicalTrials.gov, with no limits of time. The search was completed by reviewing references. Summary estimates obtained by random effects analysis are presented. Heterogeneity and publication bias were evaluated.

Results. 11 RCTs, published between 2001 and 2011, performed in different continents and representing 5.370 HIV-infected individuals, were selected. The pooled OR for the outcomes of kidney impairment function and proximal renal tubule dysfunction were, respectively, of 1.16 with 95% confidence interval (95% CI) 0.61 to 2.18, and 1.20 with 95% CI 0.65 to 2.24. Reporting bias may be present.

Conclusions. TDF exposure is associated with a negative effect on kidney function in some patients. Although the incidence of tenofovir-induced kidney function impairment is generally low, risk for nephrotoxicity lead to consider for avoiding TDF as part of an initial treatment regimen in selected patients. Glomerular function and proximal tubule function should be measured before initiate a TDF-based regimen. TDF treatment should be individualized. It's important to analyze the patient's features to decide what kind of treatment is the most favourable in terms of efficacy and safety.

Key words: Tenofovir; Anti-HIV Agents; Renal Insufficiency; Adults.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | | |
|------|---|----|
| 1. | INTRODUCCION | 1 |
| 2. | OBJETIVOS | 3 |
| 3. | MATERIAL Y MÉTODOS..... | 3 |
| 3.1. | Criterios de elegibilidad..... | 4 |
| 3.2. | Fuentes de información y estrategia de búsqueda | 4 |
| 3.3. | Criterios de selección..... | 5 |
| 3.4. | Selección de estudios y recopilación de datos..... | 5 |
| 3.5. | Síntesis de la información | 6 |
| 3.6. | Análisis estadístico..... | 6 |
| 4. | RESULTADOS..... | 6 |
| 4.1. | Ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis..... | 6 |
| 4.2. | Características de los pacientes | 8 |
| 4.3. | Resultados clínicos de la enfermedad renal | 11 |
| 4.4. | Riesgo de sesgo en los estudios | 13 |
| 5. | DISCUSIÓN | 16 |
| 6. | CONCLUSIONES | 18 |
| 7. | BIBLIOGRAFÍA | 18 |
| 8. | ANEXOS | 23 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | | |
|----------|---|----|
| Tabla 1. | Características de los ensayos incluidos en el metaanálisis. | 9 |
| Tabla 2. | Riesgo de sesgos en los estudios. | 15 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | | |
|-----------|---|----|
| Figura 1. | Diagrama de flujo. | 8 |
| Figura 2. | Forest plot de deterioro de la función renal. | 14 |
| Figura 3. | Forest plot de disfunción del túbulo proximal renal. | 14 |

1. INTRODUCCION

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un reconocido problema de salud pública por su impacto humano, social, económico y mediático. El VIH es un virus ARN que pertenece a la familia Retroviridae, subfamilia Lentivirinae. Se caracteriza por poseer la enzima transcriptasa inversa, que es capaz de sintetizar ADN a partir del ARN viral. El VIH provoca una infección crónica en el individuo que le lleva a un estado significativo de deterioro inmunológico, lo cual le confiere gran susceptibilidad de infecciones oportunistas y tumores. Se establece una situación de riesgo vital que puede acabar con la vida del paciente en ausencia de tratamiento.

La aportación de medicamentos antirretrovirales ha supuesto un hito en la evolución natural de la enfermedad debido a su capacidad para suprimir la replicación viral y restablecer el sistema inmune. En el momento presente, se encuentran disponibles siete familias de fármacos autorizadas por la US Food and Drug Administration (FDA) que difieren en su mecanismo de acción. El tratamiento de elección de la infección por VIH se basa en la combinación de por lo menos tres fármacos de más de una clase, conocido como terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA)^{1,2}. Dicha terapia ha conseguido retrasar la progresión clínica, reduciendo la morbilidad y mortalidad relacionadas con la infección por el VIH, además de conseguir significativa mejoría en la calidad de vida de estos pacientes^{3,4}. Un punto importante respecto a esta terapia es la interacción entre los distintos antirretrovirales seleccionados en un régimen terapéutico, así como con otros fármacos, y los efectos adversos a medio y largo plazo que puedan desarrollarse.

Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) es un profármaco de tenofovir, un análogo nucleotídico de la adenosina monofosfato, que inhibe la actividad de la transcriptasa inversa del VIH. Es el único fármaco de esta clase de antirretrovirales disponible en el mercado actual. Fue autorizado por la FDA en el año 2001, siendo el primero de este tipo, para el tratamiento de la infección por el VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales⁵. Después de su administración por vía oral, necesita ser bifosforilado dentro de la célula para

ser activo. Su biodisponibilidad en ayunas es del 25%, por lo que se recomienda la toma conjunta de alimentos, llegando así al 40%. Tiene una semivida intracelular larga, que oscila entre 12 y 50 horas, y es eliminado por vía renal, en gran parte por filtración glomerular y, en menor medida, por secreción tubular. Entre el 20% y el 30% del fármaco es transportado de forma activa dentro de las células tubulares proximales, mediante los transportadores de aniones orgánicos (principalmente OAT-1), localizados en la membrana basolateral de dichas células. Por último, es secretado a la luz tubular mediante las proteínas de resistencia a múltiples drogas (MRP-2 y MRP-4), situadas en la membrana apical⁶.

Tenofovir ha demostrado su actividad antiviral in vitro y clínicamente en diferentes ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA)^{7,8}. Generalmente, se le ha considerado seguro y bien tolerado debido a que los ECA iniciales no demostraron toxicidades significativas. Asimismo, diferentes estudios han concluido que TDF es seguro a nivel renal incluso muchos años después de su utilización⁹. A pesar de ello, ha surgido un debate desde el comienzo de su empleo sobre su seguridad a causa de diversos artículos que han relacionado su uso con toxicidad renal¹⁰⁻¹⁸.

Actualmente, tenofovir sigue siendo un fármaco fundamental en el tratamiento del VIH, de tal forma que se incluye dentro de esquemas terapéuticos preferentes en el tratamiento de la infección¹. Por ello, es importante estudiar si este fármaco presenta algún papel como posible causa de alteraciones renales en algunos de los pacientes expuestos, así como determinar alguna relación con otros factores que nos permitan seleccionar pacientes en los que sería más adecuado evitar su uso.

Por tanto, se propone realizar una revisión sistemática y metaanálisis con el objetivo de investigar la tasa de interrupción del tratamiento antirretroviral con tenofovir disoproxil fumarato atribuido al deterioro de la función renal en individuos infectados por el VIH, en comparación con otras terapias antirretrovirales desprovistas de tenofovir.

2. OBJETIVOS

Este trabajo se plantea con un doble objetivo:

1. Objetivo formativo: Desarrollar capacidades específicas que no se adquieren en el grado, como la realización de una revisión sistemática y metaanálisis.

2. Objetivo de investigación:

2.1. Conocer cuál es la tasa de interrupción de tenofovir disoproxil fumarato asociada al deterioro de la función renal en individuos infectados por el VIH.

2.2. Conocer si se produce alteración de la función del túbulo proximal renal relacionada con el uso de tenofovir disoproxil fumarato en individuos infectados por el VIH.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Realización de una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis con el objetivo de examinar si el uso de tenofovir disoproxil fumarato en el tratamiento de la infección por el VIH se relaciona con deterioro de la función renal, comparándolo con otros esquemas de tratamiento antirretroviral. Esta revisión se ha realizado de acuerdo con las directrices recomendadas por la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)¹⁹.

Se desarrolló un protocolo de revisión sistemática que fue registrado en International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) el 12 de Enero de 2017, con el número CRD42017054923.

3.1. Criterios de elegibilidad

Los estudios han sido seleccionados de acuerdo a la pregunta clínica de la revisión, en formato PICO (sigla en inglés) que se refiere a Paciente/Problema, Intervención, Comparador y Resultado.

Pacientes: Individuos infectados por el VIH.

Intervención: Tratamiento antirretroviral basado en tenofovir.

Comparador: Tratamiento antirretroviral que no incluya tenofovir.

Resultado: Interrupción de tenofovir asociado a deterioro de la función renal.

Diseño de los estudios: Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y post-hoc análisis de ECA, comparando esquemas antirretrovirales basados en tenofovir con esquemas desprovistos de tenofovir.

3.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Ovid MEDLINE®, ClinicalKey, Elsevier's Scopus, el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (CENTRAL) y ClinicalTrials.gov, desde el inicio hasta enero de 2018.

Se desarrollaron estrategias de búsqueda específicas en las diferentes bases de datos, utilizando términos como la intervención y el tipo de estudio. En las búsquedas se utilizaron términos descriptores como: "Tenofovir", "Kidney", "Anti-HIV Agents" y "Kidney Function Tests".

Además, se realizó una búsqueda de literatura gris. Se exploró en el portal DART-Europe E-Theses y en Dissertations metadatabase para identificar tesis de doctorados y master relevantes. Se realizaron búsquedas para otros trabajos pertinentes no publicados en los archivos de resúmenes de congresos de la Conferencia Internacional sobre SIDA e Infecciones de Transmisión

Sexual (ICASA) de 2008, 2011, 2013 y 2015, de la Conferencia Internacional SIDA de 2002, 2004, 2006, 2008, 2010, 2012, 2014 y 2016, del Congreso VIH & Hepatitis de las Américas de 2013, 2014, 2015 y 2016, y de la Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI) de 2002-2016.

Finalmente, para asegurar la precisión de los resultados, se realizó una búsqueda de las referencias citadas de todas las publicaciones elegibles, utilizando Web of Science para identificar todos los estudios que se citaban en los estudios incluidos.

3.3. Criterios de selección

Se incluyeron sólo estudios que fuesen ECA y post-hoc análisis de ECA que incluyesen a individuos mayores de 16 años infectados por el VIH y que evaluaran la eficacia y seguridad de los regímenes de tratamiento basados en TDF. Los estudios debían declarar resultados renales, incluyendo elevación del nivel de creatinina sérica, reducción en la tasa de filtración glomerular (TFG) estimada mediante la fórmula Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), disminución del aclaramiento de creatinina estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault (CG), fallo renal, proteinuria o hipofosfatemia.

3.4. Selección de estudios y recopilación de datos

Dos revisores examinaron de forma independiente, primero los títulos y resúmenes, y luego el texto completo de los trabajos potencialmente elegibles, para determinar el cumplimiento de los criterios de inclusión. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión junto con un tercer tutor. Se contactó con los autores correspondientes de los estudios incluidos siempre que fue posible para recuperar información que faltaba y para confirmar los detalles del estudio. Así, se extrajo de forma individual información sobre el diseño del estudio, seguimiento, tamaño de la población de estudio, grupo de tratamiento, datos demográficos de los pacientes, número de pacientes expuestos a TDF y controles no expuestos a TDF, características iniciales, criterios de deterioro de

la función renal definidos por el investigador y número de interrupciones debidas a un presunto deterioro de la función renal.

3.5. Síntesis de la información

Se proporciona una síntesis narrativa sistemática con información presentada en el texto y tablas para resumir las características y hallazgos de los estudios incluidos. La síntesis narrativa explorará la relación y los hallazgos tanto dentro como entre los estudios incluidos, en línea con la orientación del Centro de Revisión y Diseminación (CRD)²⁰.

3.6. Análisis estadístico

El metanálisis se llevó a cabo sobre datos agregados. Se utilizó Review Manager (RevMan) software versión 5.3 (Colaboración Cochrane) para analizar los datos. El método de efectos aleatorios de Mantel-Haenszel (M-H) se utilizó para estimar la diferencia general en el riesgo entre el grupo TDF y el grupo control sin TDF para la interrupción del fármaco atribuido al deterioro de la función renal (debido al previsible número pequeño de eventos y considerando que algunos trabajos pueden reportar cero eventos). Se estimó la Odds Ratio (OR) agrupada con un intervalo de confianza (95%). La heterogeneidad entre los ensayos se evaluó utilizando la estadística Q Cochrane y la estadística I-squared. El sesgo de publicación se analizó mediante gráfico de embudo (funnel plot).

4. RESULTADOS

4.1. Ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis

A través de la búsqueda bibliográfica se identificaron un total de 715 ensayos clínicos. Se descartaron diversos estudios que no cumplían los criterios de selección y, de los 62 textos completos que eran potencialmente relevantes, se

incluyeron 11 estudios para la realización de la síntesis cualitativa y solamente 6 ensayos para la realización del metaanálisis.

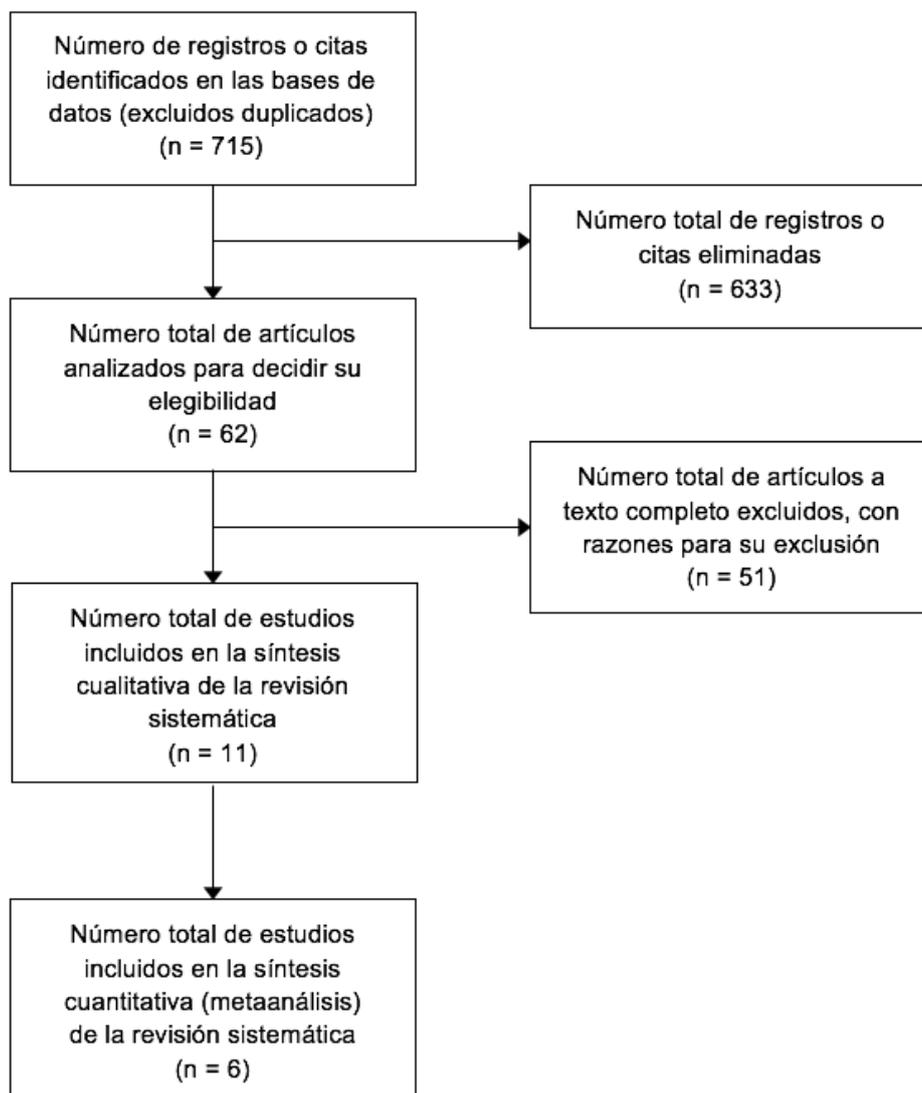
La figura 1 presenta el diagrama de flujo de los resultados de la búsqueda de acuerdo con las guías PRISMA.

Todos los ensayos están publicados en inglés y, aunque los trabajos fueron encontrados solo después de buscar en todas las bases de datos, estos 11 ensayos clínicos aleatorizados pueden encontrarse en PubMed. Los detalles de los registros de todos los ensayos están disponibles públicamente.

Los estudios fueron publicados entre los años 2001 y 2013, con unos tamaños muestrales que oscilan entre 49 y 1857 sujetos. Todos los ensayos incluidos son estudios multicéntricos, nacionales e internacionales, llevados a cabo en diferentes centros clínicos de América del Norte^{22-24,26,28,29,31} y del Sur^{24,28,31}, Asia²¹, Australia²⁹ y Europa²⁵⁻³⁰. Han sido financiados por órganos estatales que participan en la investigación de Estados Unidos²¹⁻²⁴ y España²⁵, y por Universidades nacionales. Además, la mayoría de los estudios han sido patrocinados por los laboratorios Gilead Sciences^{21,22,25-29}, así como GlaxoSmithKline^{25,30,31}.

El seguimiento varía según el ensayo. Los participantes del ensayo GS901²² fueron seguidos durante 16 semanas. Los integrantes de los estudios California Collaborative Treatment Group Team (CCTG) 578²³, BICOMBO²⁵, Randomized Abacavir vs Viread Evaluation (RAVE)²⁷ y GS907²⁹ presentaron un seguimiento de 48 semanas. En el ensayo South East Asia Research Collaboration with Hawaii (SEARCH) 003²¹ se siguió a los pacientes durante 72 semanas. Por otro lado, los estudios KIVEXA Vs TRUVADA, Both Administered With Efavirenz, In ART-Naive Subjects (ASSERT)³⁰ y Head-to-head Epcicom And Truvada (HEAT)³¹ realizaron un seguimiento de 96 semanas. Los estudios que muestran un seguimiento más amplio son GS934²⁶, GS903²⁸ y AIDS Clinical Trials Group Study (ACTG) A5202²⁴, con un seguimiento de 144 semanas en los dos primeros y de 169 semanas en el último caso.

Figura 1. Diagrama de flujo.



4.2. Características de los pacientes

Un total de 5.370 individuos infectados por el VIH fueron asignados aleatoriamente a un régimen antirretroviral que incluyese o no tenofovir disoproxil fumarato. De éstos, 1.113 sujetos habían realizado TAR previo, mientras que 4.257 no habían recibido TAR anteriormente. La duración media de tiempo en tratamiento antirretroviral previo fue similar entre los estudios, siendo de 5,4 años²⁹, 5.2 años²⁷ y 3.9 años²⁵.

La tabla 1 resumen las características de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Tabla 1. Características de los ensayos incluidos en el metaanálisis.

| Ensayo (identificador) | Diseño | Seguimiento, en semanas | Características de los participantes (n ó %) | Intervención (n) | Comparador (n) | Co-tratamiento | Resultados |
|--------------------------|--------|-------------------------|---|------------------|------------------------------|----------------------|-------------------------------|
| SEARCH 003 (NCT00669487) | ECA | 72 | Sin uso previo de TAR (148) Edad, años: 34 ^a TFG-MDRD, mL/min: 83.0 ^a Carga viral, log ₁₀ copias/mL: 4.87 ^a Recuento células CD4+, céls./μL: 161 ^a | TDF/FTC (48) | d4T/3TC (51) AZT/3TC (49) | NVP | Deterioro de la función renal |
| ACTG A5202 (NCT00118898) | ECA | 169 | Sin uso previo de TAR (1857) Edad, años: 38 ^b Carga viral, log ₁₀ copias/mL: 4.7 ^b Recuento células CD4+, céls./μL: 230 ^b | TDF/FTC (929) | ABC/3TC (928) | EFV ó ATV/r | Deterioro de la función renal |
| ASSERT (NCT00549198) | ECA | 96 | Sin uso previo de TAR (385) Edad, años: 37.0 ^b Carga viral, log ₁₀ copias/mL: 5.06 ^b Recuento células CD4+, céls./μL: 240 ^b | TDF/FTC (193) | ABC/3TC (192) | EFV | Deterioro de la función renal |
| BICOMBO (ISRCTN61891868) | ECA | 48 | Uso previo de TAR (333) Edad, años: 43 ^b TFG-CG, mL/min: 100 ^b Recuento células CD4+, céls./μL: 514 ^b | TDF/FTC (166) | ABC/3TC (167) | Cualquier IP ó NNRTI | Deterioro de la función renal |
| HEAT (NCT00244712) | ECA | 96 | Sin uso previo de (688) Edad, años: 38 ^b TFG-CG-, mL/min: 101 ^b Carga viral, log ₁₀ copias/mL: 4.9 ^b Recuento células CD4+, céls./μL: 202 ^b | TDF/FTC (345) | ABC/3TC (343) | LPV/r; no NNRTIs | Deterioro de la función renal |
| GS934 (NCT00112047) | ECA | 144 | Sin uso previo de TAR (509) Edad, años: 37 ^b TFG-CG, mL/min: 121 ^b Carga viral, log ₁₀ copias/mL: 5.0 ^b Recuento células CD4+, céls./μL: 237 ^b | TDF/FTC (255) | ZDV/3TC (254) | EFV; no IP | Deterioro de la función renal |

| | | | | | | | |
|------------------------|---------------------------|-----|---|------------------------------------|-------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| CCTG 578 | CP (anidada en ECA) | 48 | Sin uso previo de TAR (51), con uso previo de TAR (95) Edad, años: 39.7 ^a TFG-CG, mL/min: 106 ^a Carga viral, log ₁₀ copias/mL: 5.2 ^a Recuento células CD4+, céls./μL: 196.9 ^a | TDF/PI/r (51) TDF/NNRTI (29) | Régimen sin TDF (66) | Cualquier TARGA | Deterioro de la función renal |
| RAVE, (NCT00647946) | ECA | 48 | Uso previo de TAR (105) Edad, años: 42.5 ^b Recuento células CD4+, céls./μL: 504 ^b | Régimen con TDF (52) | Régimen con ABC (53) | Cualquier TARGA; no dt4, ZDV | Deterioro de la función renal |
| GS903 (NCT00158821) | ECA | 144 | Sin uso previo de TAR (600) Edad, años: 36 ^a TFG-CG, mL/min: 124 ^a Carga viral, log ₁₀ copias/mL: 4.91 ^a Recuento células CD4+, céls./μL: 279.5 ^a | TDF (299) | d4T (301) | 3TC/EFV ó 3TC/NVP | Deterioro de la función renal |
| GS907 (NCT00002450) | ECA | 48 | Uso previo de TAR (550) Edad, años: 41.6 ^a Carga viral, log ₁₀ copias/mL: 3.36 ^a Recuento células CD4+, céls./μL: 427 ^a | TDF (368) | Placebo (182) | Cualquier TARGA | Deterioro de la función renal |
| GS901 | ECA | 16 | Sin uso previo de TAR (19), con uso previo de TAR (30) Edad, años: 39 ^a Carga viral, log ₁₀ copias/mL: 4.53 ^b Recuento células CD4+, céls./μL: 330 ^b | TDF (38) | Placebo (11) | Ninguno | Deterioro de la función renal |

NOTA. TFG-MDRD, Tasa de filtración glomerular estimada mediante la fórmula MDRD; TFG-CG, Tasa de filtración glomerular estimada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault.

^a Media; ^b Mediana.

Cinco de los estudios identificados utilizaron como comparador un esquema antirretroviral basado en ABC/3TC^{24,25,27,30,31}, mientras que otros tres estudios utilizaron como comparadores ZDV/3TC²⁶ y d4T^{21,28}. Uno de ellos utilizó como comparador cualquier tipo de TARGA que no incluyera TDF²³. Por último, los dos estudios restantes utilizaron como comparador placebo^{22,29}.

Los co-tratamientos varían en función de los distintos estudios. En la mayoría se utilizaron esquemas concretos que incluían inhibidores de la proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa análogos y no análogos de nucleósidos. Tres estudios utilizaron como co-tratamiento cualquier esquema de TARGA^{23,27,29}. Un único estudio no utilizó co-tratamiento²².

Los sujetos de los diferentes estudios debían presentar una función renal adecuada para poder participar en los ensayos, con unos criterios de inclusión que incluían un filtrado glomerular estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault (TFG-CG) \geq 50-60 ml/min y una concentración de creatinina sérica \leq 1,5-2 mg/dl, en función del estudio. Las tasas de filtración glomerular estimadas al inicio de los estudios oscilaron entre 83 mL/min y 124 mL/min.

4.3. Resultados clínicos de la enfermedad renal

Todos los ensayos clínicos aleatorizados realizaron un seguimiento a lo largo del tiempo de los niveles séricos de creatinina y de la tasa de filtración glomerular mediante la fórmula de Cockcroft-Gault. También estudiaron el desarrollo de efectos adversos y el abandono de algún participante relacionado con deterioro en la función renal.

Los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en la evaluación cuantitativa determinaron los resultados de deterioro de la función renal y de disfunción del túbulo proximal renal. Las figuras 2 y 3 presentan los forest plots de estos resultados incluidos en el metaanálisis.

Los estudios GS901²², BICOMBO²⁵, GS934²⁶, RAVE²⁷, GS903²⁸ y HEAT³¹ notificaron elevaciones de los niveles de creatinina sérica a lo largo del

seguimiento, pero éstos fueron puntuales o similares a los observados en el grupo control. Además, en el estudio HEAT³¹ se observó un mayor número de pacientes en el grupo TDF que desarrolló un estado 3 de enfermedad renal crónica. En el estudio CCTG 578²³ se advirtió un descenso mayor en la tasa de filtración glomerular estimada en el grupo TDF/IP/r a partir de la semana 48, comparado con los otros dos grupos de tratamiento, grupo TDF/ITINN y grupo sin TDF. El estudio ACTG A5202²⁴ informó de un pequeño pero significativo incremento en el aclaramiento de creatinina en las semanas 48 y 96 en los individuos que recibían TDF/FTC/EFV, en comparación con los otros brazos de tratamiento. Por último, en el estudio SEARCH 003²¹ se observó un pequeño pero no significativo descenso de la tasa de filtración glomerular en el grupo de tratamiento con TDF.

En seis estudios se reportan casos de alteración en la función del túbulo proximal renal. Los estudios GS903²⁸ y GS907²⁹ observaron elevaciones del nivel de creatinina sérica, hipofosfatemia y proteinuria, de forma similar en ambos grupos de tratamiento. El estudio HEAT³¹ informó de cinco casos de disfunción del túbulo proximal renal en el grupo TDF (1%), mientras que no ocurrió ningún caso en el grupo comparador. En los estudios SEARH²¹, ACTG A5202²⁴ y ASSERT³⁰ se notificaron también casos de proteinuria en los grupos de tratamiento con tenofovir.

Solamente tres de los estudios reportan casos de interrupción del tratamiento con tenofovir debido a alteraciones en la función renal. En el estudio ACTG A5202²⁴, el tratamiento con TDF fue suspendido o la dosis reducida debido a cambios en la función renal en seis pacientes que recibían co-tratamiento con ATV/r y en tres que recibían co-tratamiento con EFV. En el estudio BICOMBO²⁵, dos pacientes del grupo de tratamiento con TDF tuvieron que interrumpir su medicación (ambos en la visita de la semana 48) debido a deterioro de la función renal. Por último, en el estudio HEAT³¹, la suspensión del tratamiento con tenofovir fue secundaria a desarrollo de disfunción del túbulo proximal renal en cinco pacientes (1%) del grupo de tratamiento con TDF.

61 individuos de un total de 2.051 presentaron deterioro de la función renal en el grupo tratado con TDF (2,97%), frente a 47 sujetos de un total de 2.096 (2,24%) tratados con terapia sin TDF, siendo la OR combinada de 1,16 con un intervalo de confianza del 95%, IC 0,61 a 2,18 ($p=0,23$, $I^2=31\%$).

25 pacientes de un total de 2.051 en el grupo TDF desarrollaron disfunción del túbulo proximal renal (0,78%) comparado con 20 pacientes de un total de 2.096 (0,95%) tratados con terapia sin TDF, siendo la OR combinada de 1,20 con un intervalo de confianza del 95%, IC 0,65 a 2,24 ($p=0,43$, $I^2=0\%$).

4.4. Riesgo de sesgo en los estudios

La valoración del riesgo de sesgos se realizó utilizando la herramienta de la Colaboración Cochrane. Se evaluaron los siguientes dominios en los ensayos incluidos: 1) generación de la secuencia aleatorizada, 2) ocultamiento de la asignación (sesgo de selección), 3) cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización), 4) cegamiento de la evaluación de resultado, 5) manejo de los datos de resultado incompleto (sesgo de desgaste), 6) notificación selectiva (sesgo de notificación) y 7) otros sesgos. De esta forma, se analizó cada uno de estos sesgos con una escala de bajo riesgo, alto riesgo o riesgo poco claro.

Los resultados para cada dominio y cada ensayo se muestran en la tabla 2. Solamente el ensayo CCTG 578²³ falla en la generación de la secuencia aleatorizada por no haber aleatorizado los regímenes de tratamiento antirretroviral al inicio del estudio. Casi todos los estudios incluidos fallaron en informar del cegamiento de los evaluadores de los resultados. Por último, todos los ensayos excepto dos^{23,24} fueron financiados por compañías que producían tenofovir disoproxil fumarato, y se consideró que tenían un riesgo poco claro de sesgo para las otras fuentes de dominio de polarización.

Figura 1. Forest plot de deterioro de la función renal.

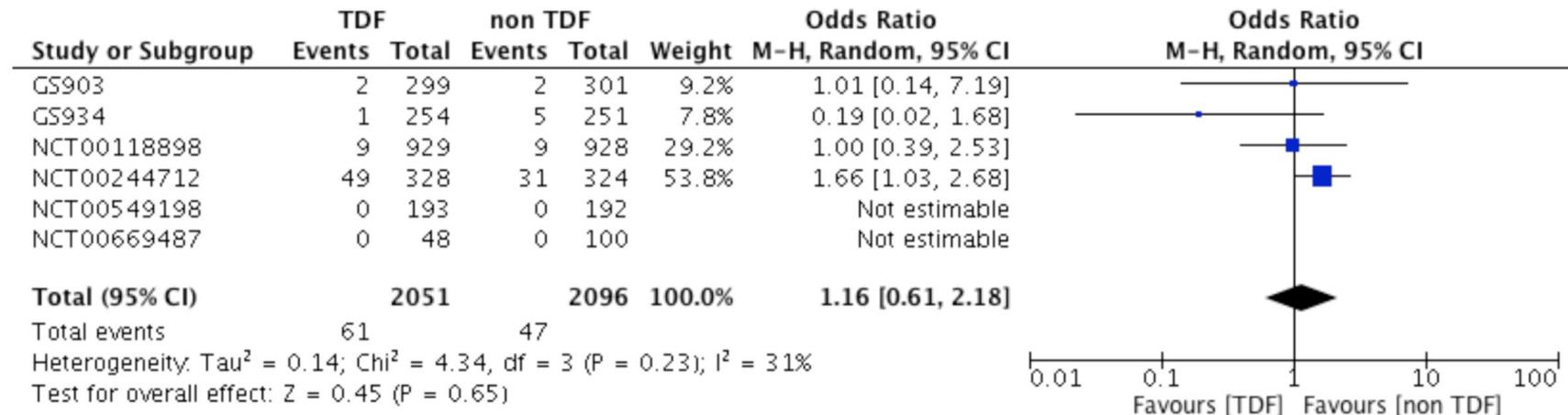


Figura 2. Forest plot de disfunción del túbulo proximal renal.

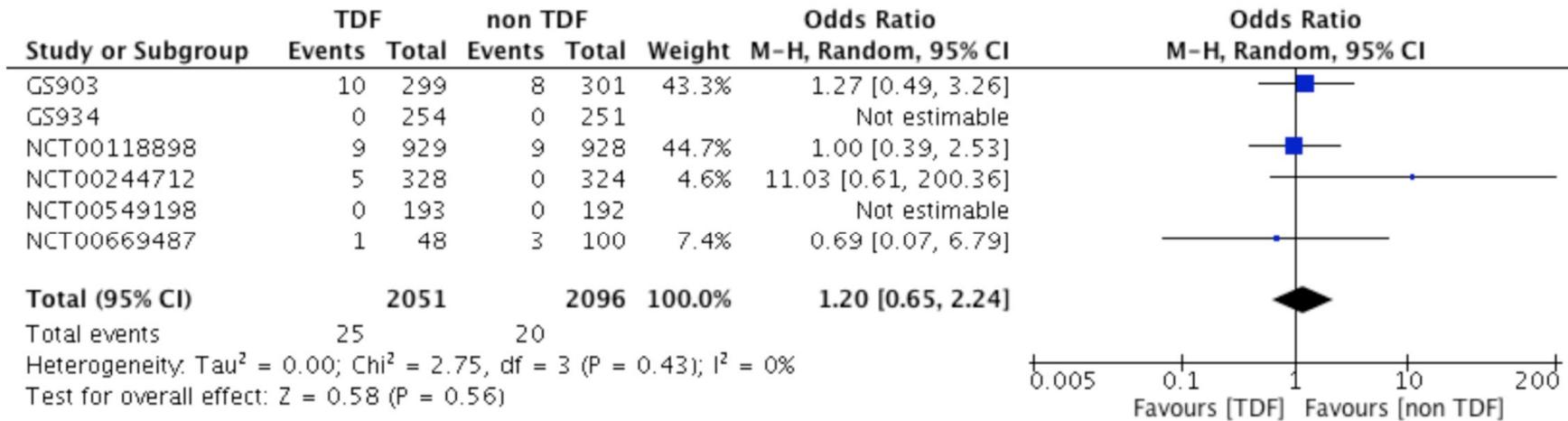


Tabla 2. Riesgo de sesgos en los estudios.

| | Generación de secuencia aleatorizada | Ocultación de la asignación | Cegamiento de participantes y del personal | Cegamiento de los datos de resultados | Manejo de datos de resultado incompletos | Notificación selectiva | Otros sesgos |
|------------|---|------------------------------------|---|--|---|-------------------------------|---------------------|
| SEARCH 003 | Bajo riesgo | Bajo riesgo | Poco claro | Poco claro | Bajo riesgo | Bajo riesgo | Poco claro |
| ACTG A5202 | Bajo riesgo | Bajo riesgo | Bajo riesgo | Bajo riesgo | Bajo riesgo | Bajo riesgo | Bajo riesgo |
| ASSERT | Bajo riesgo | Bajo riesgo | Alto riesgo | Alto riesgo | Bajo riesgo | Bajo riesgo | Poco claro |
| BICOMBO | Bajo riesgo | Poco claro | Alto riesgo | Alto riesgo | Bajo riesgo | Bajo riesgo | Poco claro |
| HEAT | Bajo riesgo | Poco claro | Bajo riesgo | Poco claro | Bajo riesgo | Bajo riesgo | Poco claro |
| GS934 | Bajo riesgo | Bajo riesgo | Alto riesgo | Alto riesgo | Bajo riesgo | Bajo riesgo | Poco claro |
| CCTG 578 | Alto riesgo | Poco claro | Poco claro | Poco claro | Poco claro | Bajo riesgo | Bajo riesgo |
| RAVE | Bajo riesgo | Bajo riesgo | Alto riesgo | Alto riesgo | Bajo riesgo | Bajo riesgo | Poco claro |
| GS903 | Bajo riesgo | Bajo riesgo | Bajo riesgo | Poco claro | Bajo riesgo | Bajo riesgo | Poco claro |
| GS907 | Bajo riesgo | Bajo riesgo | Bajo riesgo | Poco claro | Bajo riesgo | Bajo riesgo | Poco claro |
| GS901 | Bajo riesgo | Bajo riesgo | Bajo riesgo | Poco claro | Bajo riesgo | Bajo riesgo | Poco claro |

5. DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática ha estudiado la relación entre el uso de un régimen de terapia antirretroviral basado en tenofovir disoproxil fumarato y su impacto en la función renal, en comparación con un régimen que no incluya dicho fármaco en individuos infectados por el VIH.

La mayoría de los ensayos clínicos que se han incluido muestran de forma individual un deterioro de la función renal y disfunción del túbulo proximal, en los grupos de tratamiento con TDF. Se realizó un análisis estadístico donde se comparó la proporción de individuos incluidos en los ensayos clínicos aleatorizados bajo tratamiento antirretroviral con TDF con desenlaces como el deterioro de la función renal o disfunción del túbulo proximal renal, con la proporción de pacientes bajo tratamiento antirretroviral sin TDF que habían sufrido los mismo desenlaces, y los valores de OR combinada y sus intervalos de confianza al 95% demostraron que el tratamiento basado en TDF tiene un impacto negativo en la función renal. Este metaanálisis ha sido llevado a cabo de acuerdo a un protocolo de revisión planificado, registrado y prospectivamente actualizado¹⁹.

Una revisión sistemática³³ sobre estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados analizó la seguridad renal del uso de TDF en el tratamiento de pacientes infectados por el VIH. Esta revisión concluyó que existe una asociación estadísticamente significativa entre el uso de TDF y el descenso de la función renal, aunque clínicamente la magnitud del efecto se consideró pequeña. Además de estos datos, se han publicado multitud de casos clínicos^{10-13,15,16} y estudios observacionales de cohortes^{14,17} en los que se han asociado el uso de TDF con fallo renal agudo, elevación de los niveles de creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía (incluyendo síndrome de Fanconi). En general, son lesiones reversibles siempre que se suspenda el tratamiento con TDF, aunque la recuperación suele ser lenta y en ocasiones incompleta. Asimismo, ha llegado a señalarse que la afectación renal es mayor si el paciente presenta una serie de factores, entre los que se han incluido una edad avanzada, el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos, el descenso previo

de la función renal y el uso de un régimen antirretroviral que asocie inhibidores de la proteasa³⁴.

Con los datos examinados resulta razonable recomendar una estrecha vigilancia sobre los pacientes que vayan a recibir tratamiento con TDF. Por otro lado, estudios futuros deberían investigar la posible existencia de factores individuales y externos que puedan potenciar la toxicidad renal por tenofovir a corto y a largo plazo. De esta forma, podrían identificarse aquellos pacientes en los que existe un alto riesgo de presentar complicaciones renales por el uso de este fármaco. El objetivo debe ser integrar un modelo de medicina personalizada, de manera que a la hora de decidir el mejor tratamiento para un determinado paciente se tengan en cuenta, por un lado, la mejor evidencia científica disponible y, por otro lado, las características individuales de ese paciente. Del mismo modo, podremos seleccionar aquellos pacientes en los que es más recomendable evitar ciertos tratamientos.

Esta revisión sistemática tiene algunas limitaciones que deben detallarse. En primer lugar, los estudios incluidos son parcialmente heterogéneos, lo que refleja en gran medida las diferencias en las características intrínsecas de los pacientes de cada población de estudio. En segundo lugar, se han incluido solamente ensayos clínicos aleatorizados, en los cuales puede haberse excluido individuos con un riesgo medio o alto de experimentar alteraciones en la función renal; por lo que existe riesgo de sesgo de participación. Además, los tamaños muestrales son relativamente pequeños y, en la mayoría de los casos, el seguimiento se realiza durante un período breve de tiempo. Por último, a pesar de una búsqueda exhaustiva y sistemática, de literatura publicada y gris, existe riesgo potencial de sesgo de publicación. Se realizó un funnel plot que resultó muy asimétrico lo cual sugiere evidencia de falta de estudios pequeños con efecto negativo sobre la función renal o heterogeneidad estadística de otro tipo.

6. CONCLUSIONES

- El empleo de TDF como parte del tratamiento antirretroviral en la infección por VIH se asocia con un efecto negativo sobre la función renal en algunos pacientes.
- Aunque la incidencia de deterioro renal asociado a TDF generalmente sea baja, este riesgo debe tenerse en cuenta a la hora de seleccionarlo en los esquemas de tratamiento antirretroviral.
- Debe individualizarse el tratamiento con TDF, para lo cual se deben analizar las características propias del paciente y decidir si éste es el mejor tratamiento.
- Es importante estudiar la función renal de los pacientes antes de comenzar un tratamiento con TDF.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Documento de consenso de GeSIDA/Plan nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2018) [Internet]; 2018 [consultado el 28 de Marzo de 2018]. Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida_TAR_adultos_v3-1.pdf
2. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe [Internet]; 2017 [consultado el 28 de Marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.eacsociety.org/files/guidlines-9.0-spanish.pdf>
3. Palella FJJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining Morbidity and Mortality among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. N Engl J Med. 1998;338:853-860

4. Crum NF, Riffenburgh RH, Wegner S, Agan BK, Tasker SA, Spooner KM, et al. Comparisons of Causes of Death and Mortality Rates Among HIV-Infected Persons: Analysis of the Pre-, Early, and Late HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) Eras. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. febrero de 2006;41(2):194.
5. Fernández-Fernández B, Montoya-Ferrer A, Sanz A, Sanchez-Niño M, Izquierdo MC, Poveda J, et al. Tenofovir Nephrotoxicity: 2011 Update. *2011;2011:354908*.
6. Tourret J, Deray G, Isnard-Bagnis C. Tenofovir Effect on the Kidneys of HIV-Infected Patients: A Double-Edged Sword? *J Am Soc Nephrol*. octubre de 2013;24(10):1519-27.
7. Robbins BL, Srinivas RV, Kim C, Bischofberger N, Fridland A. Anti-Human Immunodeficiency Virus Activity and Cellular Metabolism of a Potential Prodrug of the Acyclic Nucleoside Phosphonate 9-R-(2-Phosphonomethoxypropyl)adenine (PMPA), Bis(isopropylloxymethylcarbonyl)PMPA. *Antimicrob Agents Chemother*. marzo de 1998;42(3):612-7.
8. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Beall G, Lampiris H, Berger D, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS*. junio de 2002;16(9):1257.
9. Cassetti I, Madruga JVR, Suleiman JMAH, Etzel A, Zhong L, Cheng AK, et al. The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials*. junio de 2007;8(3):164-72.
10. Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, et al. Tenofovir-Related Nephrotoxicity in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: Three Cases of Renal Failure, Fanconi Syndrome, and Nephrogenic Diabetes Insipidus. *Clin Infect Dis*. 15 de abril de 2003;36(8):1070-3.
11. Schaaf B, Aries SP, Kramme E, Steinhoff J, Dalhoff K. Acute Renal Failure Associated with Tenofovir Treatment in a Patient with Acquired

- Immunodeficiency Syndrome. Clin Infect Dis. 1 de agosto de 2003;37(3):e41-3.
12. Peyrière H, Reynes J, Rouanet I, Daniel N, de Boever CM, Mauboussin J-M, et al. Renal Tubular Dysfunction Associated With Tenofovir Therapy: Report of 7 Cases. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. marzo de 2004;35(3):269.
 13. Kapitsinou PP, Ansari N. Acute renal failure in an AIDS patient on tenofovir: a case report. Journal of Medical Case Reports. 31 de marzo de 2008;2:94.
 14. Antoniou T, Raboud JM, Chirhin S, Yoong D, Govan V, Gough K, et al. Incidence of and risk factors for tenofovir-induced nephrotoxicity: a retrospective cohort study. HIV Medicine. 1 de julio de 2005;6(4):284-90.
 15. Gaspar G, Monereo A, García-Reyne A, Guzmán M de. Fanconi syndrome and acute renal failure in a patient treated with tenofovir: a call for caution. AIDS. enero de 2004;18(2):351.
 16. Lee JC, Marosok RD. Acute tubular necrosis in a patient receiving tenofovir. AIDS. noviembre de 2003;17(17):2543.
 17. Mauss S, Berger F, Schmutz G. Antiretroviral therapy with tenofovir is associated with mild renal dysfunction. AIDS. enero de 2005;19(1):93.
 18. Jülg BD, Bogner JR, Crispin A, Goebel F-D. Progression of renal impairment under therapy with tenofovir. AIDS. agosto de 2005;19(12):1332.
 19. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ. 2015 Jan 2;349:g7647.
 20. Centre for Reviews and Dissemination. Systematic reviews: Centre for Reviews and Dissemination's (DRC) guidance for undertaking reviews in health care. Centre for Reviews and Dissemination, University of York [Internet]; 2008 [consultado el 15 de Abril de 2018]. Disponible en: https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf

21. Phanuphak N, Ananworanich J, Teeratakulpisarn N, Jadwattanakul T, Kerr SJ, Chomchey N, et al. A 72-week randomized study of the safety and efficacy of a d4T to AZT switch at 24 weeks compared to AZT or TDF when given with 3TC and NVP. *Antivir Ther.* 2012;17(8):1521-31.
22. Barditch-Crovo P, Deeks SG, Collier A, Safrin S, Coakley DF, Miller M, et al. Phase I/II trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother.* octubre de 2001;45(10):2733-9.
23. Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun S, Jain S, Kemper C, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis.* 1 de enero de 2008;197(1):102-8.
24. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, Sax PE, Mollan K, Budhathoki C, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med.* 5 de abril de 2011;154(7):445-56.
25. Martínez E, Arranz JA, Podzamczar D, Loncá M, Sanz J, Barragán P, et al. A simplification trial switching from nucleoside reverse transcriptase inhibitors to once-daily fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with virological suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1 de julio de 2009;51(3):290-7.
26. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1 de enero de 2008;47(1):74-8.
27. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS.* 24 de octubre de 2006;20(16):2043-50.
28. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JMAH, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination

- therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 14 de julio de 2004;292(2):191-201.
29. Squires K, Pozniak AL, Pierone G, Steinhart CR, Berger D, Bellos NC, et al. Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2 de septiembre de 2003;139(5 Pt 1):313-20.
30. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, Domingo P, Podzamczar D, Fisher M, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. septiembre de 2010;55(1):49-57.
31. Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS*. 31 de julio de 2009;23(12):1547-56.
32. Higgins JP, Altman DG, Sterne JA. Assessing risk of bias in included studies. In: Julian PT Higgins and Sally Green. *Cochrane Handbook for systematic reviews of intertentions*, Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration [Internet]; 2011 [consultado el 15 de Abril de 2018]. Disponible en: <http://www.handbook.cochrane.org>
33. Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic Review and Meta-analysis: Renal Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis*. 1 de septiembre de 2010;51(5):496-505.
34. Rollot F, Nazal E-M, Chauvelot-Moachon L, Kélaïdi C, Daniel N, Saba M, et al. Tenofovir-Related Fanconi Syndrome with Nephrogenic Diabetes Insipidus in a Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome: The Role of Lopinavir-Ritonavir-Didanosine. *Clin Infect Dis*. 15 de diciembre de 2003;37(12):e174-6.

8. ANEXOS

Tablas de riesgo de sesgos de cada estudio:

| ESTUDIO SEARCH 003, NCT00669487 | | |
|---|-------------------|--|
| Ítem | Evaluación | Comentarios |
| Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección) | Bajo riesgo | Cita: "Participants were randomized....". |
| Ocultación de la asignación (sesgo de selección) | Bajo riesgo | Cita: "Randomization conducted centrally using a block design stratified by baseline hemoglobin (Hb) < or ≥ 10 g/dL" |
| Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización) | Riesgo poco claro | - |
| Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (resultados notificados por el paciente) | Riesgo poco claro | - |
| Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) | Bajo riesgo | 64 participantes fueron excluidos antes de la aleatorización 6 participantes perdieron el seguimiento 48 participantes suspendieron la intervención 2 participantes fueron retirados del análisis Comentario: Se describen los números y los motivos de abandono y exclusión en cada grupo de intervención |
| Notificación selectiva (sesgo de notificación) | Bajo riesgo | Comentario: Todas las tablas a las que hace referencia aparecen junto con los datos correctos |

ESTUDIO ACTG A5202, NCT00118898

| Ítem | Evaluación | Comentarios |
|---|-------------------|---|
| Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección) | Bajo riesgo | Cita: "Participants were randomly assigned..." |
| Ocultación de la asignación (sesgo de selección) | Bajo riesgo | Cita: "Allocation used a centralized computer system, with assignment dynamically balanced by site" |
| Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización) | Bajo riesgo | Cita: "The NRTI treatment assignment was blinded to everyone except the site pharmacist" |
| Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (resultados notificados por el paciente) | Bajo riesgo | Cita: "The NRTI treatment assignment was blinded to everyone except the site pharmacist" |
| Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) | Bajo riesgo | 7 participantes resultaron no aptos antes de la asignación 6 participantes rechazaron el tratamiento 3 participantes nunca regresaron a la clínica 9 participantes no empezaron el tratamiento 596 participantes cambiaron o interrumpieron el tercer fármaco Comentario: Se describen los números y los motivos de abandono, exclusión y cambio de fármacos en cada grupo de intervención |
| Notificación selectiva (sesgo de notificación) | Bajo riesgo | Comentario: Todas las tablas a las que hace referencia aparecen junto con los datos correctos |

| ESTUDIO ASSERT, NCT00549198 | | |
|---|-------------------|--|
| Ítem | Evaluación | Comentarios |
| Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección) | Bajo riesgo | Cita: "Eligible ART-naive subjects were randomized to..." |
| Ocultación de la asignación (sesgo de selección) | Bajo riesgo | Cita: "Randomization was conducted centrally, stratified by screening eGFR (MDRD), black or nonblack race, and body mass index (BMI)" |
| Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización) | Alto riesgo | Cita: "This multicenter, randomized, open-label study..." Comentario: No hay cegamiento. |
| Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (resultados notificados por el paciente) | Alto riesgo | Cita: "This multicenter, randomized, open-label study..." Comentario: No hay cegamiento. |
| Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) | Bajo riesgo | 45 participantes experimentaron efectos adversos 10 perdieron el seguimiento 6 quebrantaron el protocolo 10 decidieron abandonar 1 progresión de enfermedad 6 respuesta de carga viral insuficiente 7 fallo virológico definido por protocolo 6 incumplimiento 2 no cumplían criterios de elegibilidad 5 por decisión del investigador 9 por otras razones Comentario: Se describen los números y los motivos de abandono y exclusión en cada grupo de intervención |
| Notificación selectiva (sesgo de notificación) | Bajo riesgo | Comentario: Todas las tablas a las que hace referencia aparecen junto con los datos correctos |

| ESTUDIO BICOMBO, ISRCTN61891868 | | |
|---|-------------------|---|
| Ítem | Evaluación | Comentarios |
| Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección) | Bajo riesgo | Cita: "A random sequence was generated by a computer stratifyng by current PI-based or non-NRTI-based therapy" |
| Ocultación de la asignación (sesgo de selección) | Riesgo poco claro | - |
| Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización) | Alto riesgo | Cita: "This multicenter, randomized, open-label clinical trial..." Comentario: No hay cegamiento. |
| Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (resultados notificados por el paciente) | Alto riesgo | Cita: "This multicenter, randomized, open-label clinical trial..." Comentario: No hay cegamiento. |
| Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) | Bajo riesgo | 2 participantes fueron excluidos 42 participantes suspendieron la medicación del estudio: 26 experimentaron efectos adversos 1 falleció 3 presentaron fracaso viral 13 perdieron el seguimiento 6 retiraron el consentimiento 3 tenían otras razones |
| Notificación selectiva (sesgo de notificación) | Bajo riesgo | Comentario: Todas las tablas a las que hace referencia aparecen junto con los datos correctos |

| ESTUDIO HEAT, NCT00244712 | | |
|---|-------------------|--|
| Ítem | Evaluación | Comentarios |
| Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección) | Bajo riesgo | Cita: "Each participant was randomly assigned to receive..." |
| Ocultación de la asignación (sesgo de selección) | Riesgo poco claro | - |
| Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización) | Bajo riesgo | Cita: "HEAT was a randomized (1:1), double-blind, placebo-matched..." Comentario: Es doble ciego |
| Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (resultados notificados por el paciente) | Riesgo poco claro | - |
| Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) | Bajo riesgo | 233 participantes discontinuaron prematuramente: 97 perdieron el seguimiento 41 experimentaron efectos adversos 36 decidieron suspenderlo 21 tenían otros motivos 21 por incumplimiento 14 desarrollaron fallo virológico definido por protocolo 2 violaron el protocolo 1 presentó progresión de enfermedad |
| Notificación selectiva (sesgo de notificación) | Bajo riesgo | Comentario: Todas las tablas a las que hace referencia aparecen junto con los datos correctos |

| ESTUDIO 934 NCT00112047 | | |
|---|-------------------|---|
| Ítem | Evaluación | Comentarios |
| Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección) | Bajo riesgo | Cita: "We conducted a prospective, randomized, multicenter..." |
| Ocultación de la asignación (sesgo de selección) | Bajo riesgo | Cita: "... and patients were randomly assigned centrally by an interactive voice-response system in..." |
| Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización) | Alto riesgo | Cita: "We conducted an open-label,..." Comentario: No hay cegamiento |
| Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (resultados notificados por el paciente) | Alto riesgo | Cita: "We conducted an open-label,..." Comentario: No hay cegamiento |
| Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) | Bajo riesgo | 170 participantes fueron excluidos: 110 no cumplían los criterios de inclusión, 36 no dieron su consentimiento, 24 tenían otras razones 6 participantes no llegaron a recibir los fármacos del estudio 104 participantes no tuvieron respuesta: 31 desarrollaron efectos adversos, 13 tuvieron fallo virológico, 3 fallecieron, 4 no se lograron adherir al régimen, 28 perdieron el seguimiento, 12 retiraron el consentimiento, 7 se quedaron embarazadas, 6 tenían otros motivos |
| Notificación selectiva (sesgo de notificación) | Bajo riesgo | Comentario: Todas las tablas a las que hace referencia aparecen junto con los datos correctos |

| ESTUDIO CCTG 578 | | |
|---|-------------------|---|
| Ítem | Evaluación | Comentarios |
| Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección) | Alto riesgo | Cita: "... HIV regimens were not randomized at baseline and..." |
| Ocultación de la asignación (sesgo de selección) | Riesgo poco claro | - |
| Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización) | Riesgo poco claro | - |
| Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (resultados notificados por el paciente) | Riesgo poco claro | - |
| Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) | Riesgo poco claro | Comentario: No se proporcionan los motivos de los datos faltantes |
| Notificación selectiva (sesgo de notificación) | Bajo riesgo | Comentario: Todas las tablas a las que hace referencia aparecen junto con los datos correctos |

| ESTUDIO RAVE, NCT00647946 | | |
|---|-------------------|---|
| Ítem | Evaluación | Comentarios |
| Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección) | Bajo riesgo | Cita: "... and were randomized to start either tenofovir DF..." |
| Ocultación de la asignación (sesgo de selección) | Bajo riesgo | Cita: "The randomization list, generated using a random number generator and stratified by prior exposure to..." |
| Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización) | Alto riesgo | Cita: "Thi phase IV, open-label, multicentre..." Comentario: No hay cegamiento. |
| Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (resultados notificados por el paciente) | Alto riesgo | Cita: "Thi phase IV, open-label, multicentre..." Comentario: No hay cegamiento. |
| Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) | Bajo riesgo | 74 participantes fueron excluidos: 17 no cumplían los criterios de inclusión, 34 rechazaron participar, 26 por otras razones 3 participantes suspendieron TDF: 1 presentó toxicidad relacionada con el fármaco, 1 retiró el consentimiento, 1 tenía motivos personales 7 participantes suspendieron ABC: 3 desarrollaron toxicidad relacionada con el fármaco, 2 retiraron el consentimiento, 2 violaron el protocolo |
| Notificación selectiva (sesgo de notificación) | Bajo riesgo | Comentario: Todas las tablas a las que hace referencia aparecen junto con los datos correctos |

| ESTUDIO 903, NCT00158821 | | |
|---|-------------------|---|
| Ítem | Evaluación | Comentarios |
| Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección) | Bajo riesgo | Cita: "Patients were centrally randomized in a 1:1 ratio to receive either..." |
| Ocultación de la asignación (sesgo de selección) | Bajo riesgo | Cita: "Interactive Clinical Technologies Inc developed and maintained an interactive voice response system (IVRS), which centralized patient randomization and blinded kit numbers for drug dispensation" |
| Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización) | Bajo riesgo | Cita: "..., double-blind study conducted..." |
| Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (resultados notificados por el paciente) | Riesgo poco claro | - |
| Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) | Bajo riesgo | 151 participantes fueron excluidos: 95 no cumplían los criterios de inclusión, 13 perdieron el seguimiento, 24 retiraron el consentimiento, 2 por errores administrativos, 17 por otras razones 82 participantes suspendieron el régimen con TDF: 24 desarrollaron efectos adversos, 16 incumplimiento, 16 perdieron el seguimiento, 10 respuesta virológica subóptima, 5 necesitaban medicación prohibida, 5 retiraron consentimiento, 4 quedaron embarazadas, 1 falleció, 1 por otro motivo 100 participantes suspendieron el régimen con d4T: 41 efectos adversos, 16 incumplimiento, 15 perdieron el seguimiento, 5 respuesta virológica subóptima, 2 necesitaban medicación prohibida, 12 retiraron consentimiento, 4 quedaron embarazadas, 3 fallecieron, 2 por otro motivo |
| Notificación selectiva (sesgo de notificación) | Bajo riesgo | Comentario: Todas las tablas a las que hace referencia aparecen junto con los datos correctos |

| ESTUDIO 907, NCT 00002450 | | |
|---|-------------------|--|
| Ítem | Evaluación | Comentarios |
| Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección) | Bajo riesgo | Cita: "Patients were then randomly assigned in a..." |
| Ocultación de la asignación (sesgo de selección) | Bajo riesgo | Cita: "Through an interactive voice response system that centralized patient randomization, [...], assigned patients to their treatment groups, and blinked kit numbers to conceal the allocation sequence" |
| Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización) | Bajo riesgo | Cita: "Randomized, double-blind, placebo-controlled study..." |
| Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (resultados notificados por el paciente) | Riesgo poco claro | - |
| Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) | Bajo riesgo | 424 participantes fueron excluidos: 380 no reunían criterios de inclusión, 22 rechazaron participar, 22 por otros motivos Comentario: Se describen los números y los motivos de abandono cada grupo de intervención |
| Notificación selectiva (sesgo de notificación) | Bajo riesgo | Comentario: Todas las tablas a las que hace referencia aparecen junto con los datos correctos |

| ESTUDIO 901 | | |
|---|-------------------|--|
| Ítem | Evaluación | Comentarios |
| Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección) | Bajo riesgo | Cita: "Within each cohort, approximately eight subjects were randomly assigned to receive tenofovir DF and two were assigned to receive a placebo" |
| Ocultación de la asignación (sesgo de selección) | Bajo riesgo | Cita: "Randomization was performed centrally by a computer-generated random-number program that assigned subject numbers in blocks of five within each dose cohort to active-drug or placebo treatment" |
| Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización) | Bajo riesgo | Cita: "This was a randomized, double-blind,..." "The treating investigator, without knowledge of treatment assignment,..." |
| Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (resultados notificados por el paciente) | Riesgo poco claro | - |
| Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) | Bajo riesgo | 4 sujetos abandonaron el fármaco del estudio debido a anomalías de laboratorio según el protocolo 1 participante del grupo placebo fue apartado del estudio debido a una elevación en los niveles iniciales de amilasa y lipasa tras la administración de una dosis única Otras razones para el abandono fueron la petición del paciente y el incumplimiento (2 en el grupo placebo y 2 en el grupo TDF-600mg) |
| Notificación selectiva (sesgo de notificación) | Bajo riesgo | Comentario: Todas las tablas a las que hace referencia aparecen junto con los datos correctos |

DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL CON EL RÉGIMEN DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL BASADO EN TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO: UN METAANÁLISIS



AUTORA: BEATRIZ ÁVILA OSSORIO
TUTOR: F. JAVIER ÁLVAREZ. COTUTOR: FRANCISCO HERRERA



INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótido que forma parte de los esquemas preferentes de tratamiento antirretroviral (TAR) para la infección por VIH. Diferentes publicaciones han asociado su uso con riesgo de toxicidad renal. El objetivo de esta revisión sistemática y metaanálisis es evaluar la tasa de interrupción de TDF atribuido al deterioro de la función renal en individuos infectados por el VIH. Se ha registrado en International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) 2017: CRD42017054923.

MÉTODOS

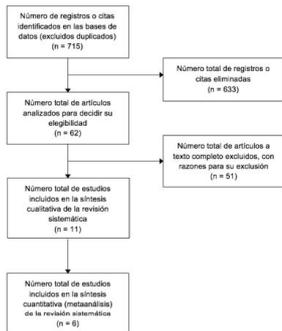
Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados (ECA) publicados y no publicados y análisis post-hoc de ECA, que evaluaran la eficacia y seguridad de los regímenes de TAR basados en TDF comparados con TAR sin TDF en individuos mayores de 16 años infectados por el VIH. Se realizaron búsquedas en PubMed, Ovid MEDLINE®, ClinicalKey, Elsevier's Scopus, el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (CENTRAL) y ClinicalTrials.gov, sin límite de tiempo. La búsqueda se completó mediante revisión de referencias. Se realizó metaanálisis sobre datos agregados. Se utilizó el método de efectos aleatorios de Mantel-Haenszel. Se exploró heterogeneidad y sesgo de publicación.

RESULTADOS

Se seleccionaron 11 estudios, publicados entre 2001 y 2011, realizados en distintos continentes y que incluyen a 5.370 individuos infectados por el VIH. Todos los estudios notificaron alteraciones en la función renal en el grupo de tratamiento con TDF.

El resultado de la disfunción del túbulo proximal renal presenta una OR de 1,20, con un intervalo de confianza del 95% (0,65 a 2,24). Puede existir sesgo de publicación.

Figura 1. Diagrama de flujo.



El resultado de deterioro de la función renal presenta una OR de 1,16, con un intervalo de confianza del 95% (0,61 a 2,18).

Figura 2. Forest plot de deterioro de función renal.

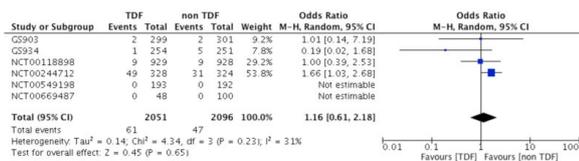
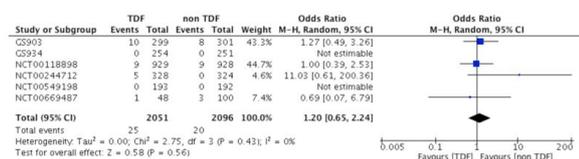


Figura 3. Forest plot de disfunción tubular proximal renal.



CONCLUSIONES

- El empleo de TDF como parte del tratamiento antirretroviral en la infección por VIH se asocia con un efecto negativo sobre la función renal en algunos pacientes.
- Aunque la incidencia de deterioro renal asociado a TDF generalmente sea baja, este riesgo debe tenerse en cuenta a la hora de seleccionarlo en los esquemas de tratamiento antirretroviral.
- Debe individualizarse el tratamiento con TDF, para lo cual se deben analizar las características propias del paciente y decidir si éste es el mejor tratamiento.
- Es importante estudiar la función glomerular y del túbulo proximal renal antes de comenzar un tratamiento con TDF.