

**ACTUALIZACIÓN TÉCNICA SOBRE LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO
USO DEL TENOFOVIR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES INFECTADOS
POR EL VIH: UNA PERSPECTIVA DE SALUD PÚBLICA**

JUNIO DEL 2012

**ACTUALIZACIÓN TÉCNICA SOBRE LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO
USO DEL TENOFOVIR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES INFECTADOS
POR EL VIH: UNA PERSPECTIVA DE SALUD PÚBLICA**

JUNIO DEL 2012

Edición original en inglés:

Technical update on treatment optimization: use of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected children and adolescents: a public health perspective

© World Health Organization, 2012

ISBN 978-92-41-50382-2

Catalogación en la Fuente, Biblioteca Sede de la OPS

Organización Pan Americana de la Salud.

Actualización técnica sobre la optimización del tratamiento : uso del tenofovir en niños y adolescentes infectados por el VIH : una perspectiva de salud pública. Junio del 2012. Washington, DC : OPS, 2013.

1. Infecciones por VIH – quimioterapia. 2. Fármacos Anti-VIH – administración & dosificación.
3. Inhibidores de la Proteasa VIH. 4. Niño. 5. Preescolar. 6. Adolescente. 7. Organización Mundial de la Salud. I. Título.

ISBN 978-92-75-31737-2

(Clasificación NLM : WC 503.2)

©Organización Mundial de la Salud, 2013. Todos los derechos reservados.

La edición en español fue realizada por la Organización Panamericana de la Salud. Las solicitudes de autorización para reproducir, íntegramente o en parte, esta publicación deberán dirigirse a Servicios Editoriales, Área de Gestión de Conocimiento y Comunicación, Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., EE. UU. (pubrights@paho.org).

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

La Organización Panamericana de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Panamericana de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

RESUMEN

El objetivo de esta actualización es proporcionar información y orientación a los países sobre la mejor manera de utilizar el tenofovir (TDF) para el tratamiento de los niños infectados por el VIH. Tiene por objeto complementar las recomendaciones normativas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre el tratamiento con antirretrovirales (ARV) y también contribuir a mejorar el acceso a formulaciones pediátricas antirretrovirales (ARV) más sencillas, en línea con tratamiento 2.0.

El TDF está recomendado por la OMS para su uso en adultos y adolescentes como fármaco de primera línea preferido para el tratamiento de la infección por el VIH, en combinación con otros ARV. El TDF se tolera bien y se presenta en co-formulación junto con otros ARV en combinaciones de dos o tres fármacos para administrar en dosis fijas una vez al día. En esta actualización técnica, la OMS ha analizado los datos publicados e inéditos disponibles actualmente sobre la seguridad, la eficacia y la dosificación del TDF en niños y adolescentes.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos ha aprobado el TDF para su uso en adolescentes y niños mayores de dos años. La dosis recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal (hasta un máximo de 300 mg), administrados una vez al día, ya sea en forma de polvo oral o en comprimidos de dosis reducidas.

Hay muchos beneficios potenciales en el uso del TDF en niños, especialmente la posibilidad de armonizar los regímenes pediátricos que contienen TDF con las recomendaciones de tratamiento para adultos, y la posibilidad de elaborar una combinación pediátrica de dosis fijas una vez al día. Sin embargo, el TDF también presenta riesgos potenciales. Los efectos secundarios del TDF se han investigado sobre todo en adultos pero existen algunos datos recientes de estudios llevados a cabo en niños y adolescentes. Los principales efectos secundarios son la disminución de la densidad mineral ósea (DMO), y la disfunción glomerular y tubular renal, que tiene como consecuencia la aparición de fosfaturia e hipofosfatemia, y la elevación de los niveles de hormona paratiroidea.

El prospecto del producto indica que los pacientes con antecedentes de fractura patológica y los que tienen riesgo de osteoporosis deben realizarse pruebas de DMO. También recomienda la evaluación del aclaramiento de creatinina antes del inicio del tratamiento con TDF. En entornos con recursos limitados, es frecuente que el estudio sistemático del aclaramiento de creatinina no esté disponible. Sin embargo, los datos de estudios a largo plazo indican que las determinaciones bioquímicas ordinarias no mejoran el resultado de los pacientes en comparación con la vigilancia clínica por sí sola.

En comparación con los estándares poblacionales, los niños infectados por el VIH tienen una masa ósea inferior a la correspondiente para su edad y sexo. Esto puede deberse a retrasos del crecimiento y la maduración sexual, al tiempo de evolución de la infección por el VIH y a la gravedad de la enfermedad. El recambio óseo es mayor en los niños pequeños que en los adultos y los adolescentes, como consecuencia del crecimiento del esqueleto. Las disminuciones de la DMO relacionadas con el TDF se correlacionan con la edad temprana, pero también con la disminución de la carga viral, lo que sugiere que los pacientes jóvenes que responden al tratamiento desde el punto de vista virológico pueden presentar un riesgo mayor de pérdida de DMO si toman TDF. Además, el empleo de otros ARV, como la estavudina y los inhibidores de la proteasa, especialmente el ritonavir, también se asocia con valores de masa ósea inferiores. Es importante señalar que las consecuencias clínicas de la DMO baja, relacionada con el VIH o con el TAR, siguen estando poco claras. Aunque no se han observado fracturas óseas en niños tratados con TDF, se desconoce la repercusión de una DMO inferior en el riesgo de padecer osteoporosis y fracturas a largo plazo.

En los niños y los adolescentes infectados por el VIH y con TAR, con el transcurso del tiempo se produce una disminución de la función renal, fosfaturia e hipofosfatemia. La hipofosfatemia se detecta con mayor frecuencia en niños tratados con TDF en comparación con los tratados con otros ARV. En varios estudios llevados a cabo en el Reino Unido, Estados Unidos y España se ha señalado la importante toxicidad glomerular y tubular renal atribuible al TDF, aunque no se pudo excluir la influencia de otros ARV, como la didanosina (ddI) y el lopinavir potenciado con ritonavir. La relación entre la disfunción renal, los niveles elevados de hormona paratiroidea, la hipofosfatemia y la disminución de la DMO en personas tratadas con TDF es compleja; sin embargo, es posible que la pérdida renal de fosfatos lleve a un aumento de los niveles de hormona paratiroidea que, a su vez, pueda ser responsable de la pérdida de DMO. El mecanismo preciso por el cual ocurre esto sigue estando poco claro y debe ser objeto de investigación adicional.

En resumen, con base en los datos pediátricos de que disponemos y extrapolando los datos de los adultos, el TDF parece ser eficaz en niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad cuando se utilizan las dosis actuales aprobadas por la FDA. Los beneficios del empleo del TDF en niños deben sopesarse frente al riesgo potencial de toxicidad. La extensa experiencia clínica en el uso del TDF indica que es bien tolerado en adultos. Los datos correspondientes a niños son mucho más limitados pero indican que la toxicidad es similar a la observada en las poblaciones adultas. Se requerirá investigación adicional y farmacovigilancia a largo plazo a medida que se vaya introduciendo el TDF en los programas de tratamiento de niños y adolescentes.

INTRODUCCIÓN

Esta actualización técnica analiza los datos actuales publicados e inéditos sobre la seguridad y la eficacia del fumarato de disoproxilo de tenofovir (TDF) en niños y adolescentes, y trata de proporcionar orientación a los programas nacionales que están considerando el uso del TDF en pacientes pediátricos. Tiene por objeto complementar las recomendaciones normativas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre el tratamiento antirretroviral (TAR) y también contribuir a mejorar el acceso a las formulaciones pediátricas de antirretrovirales (ARV) más sencillas, en la línea del tratamiento 2.0.¹

El TDF es un profármaco biodisponible por vía oral del tenofovir, un análogo nucleótido acíclico. Fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos en el 2001 en comprimidos de 300 mg administrables en una única dosis diaria a personas de 18 años de edad y mayores para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en combinación con otros ARV. La OMS recomienda el TDF como uno de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI) preferidos para el TAR de primera línea en adultos, dada su buena tolerancia. Requiere la administración en una sola toma al día y se presenta en coformulación farmacéutica en combinaciones de dosis fijas (CDF) de dos o tres ARV.²

En marzo del 2010, la FDA aprobó el TDF para su empleo en adolescentes de 12 a 17 años y, en enero del 2012, esta aprobación se extendió a los niños de 2 a 12 años de edad. La FDA aprobó las solicitudes de autorización de tres nuevas especialidades farmacéuticas suplementarias de comprimidos con dosis de TDF inferiores, de 150, 200 y 250 mg, para niños de 6 a 12 años de edad, y de una forma farmacéutica en polvo de administración oral para niños de 2 a 5 años de edad.^{3,4} No se han establecido la seguridad y la eficacia del TDF en niños menores de dos años de edad. La dosis de TDF recomendada por la FDA en niños de 2 a 12 años es de 8 mg/kg de peso corporal (hasta un máximo de 300 mg) una vez al día, administrada en forma de polvo oral o comprimidos, según la edad y el peso del paciente. Actualmente, el uso del TDF está aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en combinación con otros ARV en personas de 18 años de edad y mayores.⁵

EFICACIA EN ADULTOS

El TDF es uno de los ARV más utilizados en adolescentes y adultos debido a su potencia y su perfil farmacocinético (PK) favorable, que permite la dosificación una vez al día.^{6,7} Los estudios iniciales revelaron que en adultos infectados por el VIH-1 con carga viral de ARN del VIH detectable en plasma mientras seguían en TAR, la adición de TDF daba lugar a una disminución significativa de la carga viral en la semana 24 en comparación con placebo.⁸ En un estudio doble ciego, el TDF se comparó con la estavudina (d4T) en combinación con lamivudina (3TC) y efavirenz (EFV) en 600 pacientes sin tratamiento previo con ARV a lo largo de 48 semanas de tratamiento. Los resultados mostraron que el TDF no era inferior en cuanto a eficacia, ya que 76 % del grupo de TDF y 79 % del grupo de d4T mantuvieron una carga viral menor de 50 copias/ml.⁹ En un estudio no enmascarado de TDF, más emtricitabina (FTC), más EFV, comparado con zidovudina (AZT), más 3TC, más EFV, en 517 pacientes sin tratamiento previo con ARV, el brazo de TDF fue equivalente al brazo de AZT en cuanto a tolerabilidad y eficacia.¹⁰ Los regímenes basados en TDF/FTC tienen una eficacia comparable a los regímenes basados en abacavir (ABC)/3TC en estudios de cambio de tratamiento,^{11,12} y en estudios que incluyen a pacientes sin TAR previo.¹³⁻¹⁵

Se han comercializado y han sido aprobados por la FDA y la OMS comprimidos con CDF de dos o tres fármacos que contienen TDF combinado con FTC o 3TC y EFV. Recientemente, la FDA también ha aprobado CDF que contienen TDF con rilpivirina y elvitegravir potenciado. El empleo de CDF ha demostrado mejorar la adherencia a la medicación.¹⁶ La OMS prefiere estas combinaciones y deben ser priorizadas por los programas con objeto de optimizar y expandir los servicios de TAR. Se dispone ampliamente de formulaciones genéricas de TDF bajo la concesión voluntaria de licencias por parte del fabricante.

RESISTENCIA

Aunque la resistencia al TDF se confiere mediante la mutación de punto único K65R, el TDF se mantiene activo frente a cepas del VIH resistentes a la didanosina (ddl) y la AZT así como frente a cepas con la mutación de resistencia a multinucleósidos Q151M.¹⁷ Además, el TDF presenta un incremento de actividad frente a cepas VIH con la mutación de resistencia a 3TC M184V.^{8,18} La mutación K65R solo se produce en 2 a 3 % de los pacientes tratados con TDF en combinación con otros ARV y es rara en pacientes no tratados anteriormente con TDF.¹⁷

TOXICIDAD

Los estudios preclínicos han revelado que los principales órganos diana de la toxicidad del TDF son el aparato digestivo, los riñones y el hueso. En general, los efectos secundarios sobre el aparato digestivo son leves y transitorios.⁷ Los efectos secundarios clínicamente importantes del TDF en adultos y niños son la disminución de la densidad mineral ósea (DMO), la disfunción tubular renal y glomerular, el aumento de la secreción de hormona paratiroidea (PTH), la fosfaturia y la hipofosfatemia. Aunque se han notificado casos mortales de acidosis láctica cuando se añadió TDF a un régimen que también contenía ddl, ello se debió a que el TDF aumenta las concentraciones de ddl, y esta presenta una importante toxicidad mitocondrial. El propio TDF tiene un menor efecto sobre el ADN mitocondrial que el ddl o los INTI análogos de la timidina, AZT y d4T.^{17,19}

TOXICIDAD ÓSEA

El inicio de tratamientos con antirretrovirales combinados (TARc) que contienen TDF se ha asociado sistemáticamente con disminuciones de la DMO más importantes que las observadas al iniciar los regímenes de TARc sin TDF.^{6,9} En adultos, las disminuciones de DMO ocurren en fases relativamente tempranas del tratamiento y luego parecen estabilizarse.^{6,9,20} En pacientes en tratamiento con TDF, se ha notificado la presencia de marcadores de un mayor recambio óseo, tales como niveles elevados de fosfatasa alcalina ósea y de telopeptido C.^{17,21}

Aunque no se ha establecido la importancia clínica de estas pérdidas de DMO, un análisis preliminar reciente de los datos del registro clínico del departamento de Asuntos de los Veteranos de los Estados Unidos sugiere que el riesgo de fractura es mayor en los sometidos a tratamiento con TDF. Además, este riesgo puede verse aumentado en los que toman TDF y un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir (RTV), una combinación que aumenta la exposición al TDF.²²

TOXICIDAD ÓSEA EN NIÑOS

La toxicidad ósea relacionada con el TDF no se ha estudiado tanto en niños como en adultos. Dado que en los niños la DMO se incrementa con el transcurso del tiempo, y en los adultos la DMO permanece constante o desciende con la edad, es difícil establecer una comparación directa de la repercusión del TDF sobre la DMO en diferentes grupos de edad.

Entre los factores agravantes aparecen la propia infección por el VIH y el uso concomitante de otros ARV. Los niños y adolescentes con infección por el VIH pueden tener una DMO inferior a la de los no infectados por el VIH, aunque no sean tratados con TDF.²³⁻²⁵ También se ha señalado a otros INTI como causas potenciales de DMO baja en niños infectados por el VIH.^{23,26,27}

Dos pequeños estudios llevados a cabo en niños señalaron disminuciones de la DMO después del uso del TDF. En uno de ellos, se observó una reducción de la DMO dependiente de la edad en los participantes más jóvenes.²⁸ En el segundo estudio, con seis niños que recibían la presentación de 300 mg de TDF, dos niños prepuberales experimentaron una disminución de la DMO superior a 6 %; el niño más pequeño experimentó una disminución de 27 %.²⁹

Por el contrario, en un estudio italiano con pacientes pediátricos que pasaron de regímenes que contenían d4T e IP a TDF/3TC/EFV, no se observó ningún efecto del TDF sobre la DMO. La falta de efecto sobre la DMO observada en este estudio puede haberse debido a que los niños estudiados eran mayores, recibían dosis inferiores de TDF y no tomaban IP simultáneamente.^{30,31}

Aunque el patrón de los cambios en la DMO relacionados con el TDF es similar en adultos y niños, un estudio patrocinado por la industria sobre el TDF en niños de 12 a 18 años de edad indicó que la disminución de la DMO puede ser más prolongada en adolescentes,³² en lugar de estabilizarse al cabo de 6 a 12 meses, como ocurre en los adultos.^{9,21} Los resultados no publicados de un ensayo aleatorizado patrocinado por la industria y llevado a cabo en niños más pequeños (de 2 a 12 años de edad) también mostraron una disminución de la DMO después de iniciar el tratamiento con TDF, pero el seguimiento a más largo plazo, hasta las 96 semanas, sugirió que, del mismo modo que ocurre en los adultos, esta mejora gradualmente.^a Los niveles elevados de marcadores óseos y de excreción de calcio indican que el TDF estimula la resorción ósea. El recambio óseo es mayor en niños pequeños que en niños mayores y adolescentes como consecuencia de la mayor velocidad de crecimiento del esqueleto y por ello resulta difícil comparar directamente los cambios de la DMO en adultos y niños. El mayor recambio óseo en los niños posiblemente podría explicar por qué los cambios en la DMO relacionados con el TDF pueden ser más marcados en niños que en adultos.³³

Al mismo tiempo, es importante señalar que los datos son escasos y no está clara la repercusión clínica de esta toxicidad ósea. Se ha notificado un mayor riesgo de fracturas en los adultos tratados con TDF²² pero, hasta la fecha, no se han observado en niños fenómenos clínicos adversos relacionados con disminuciones de la DMO. Sin embargo, es razonable formular la hipótesis de que una tasa de remodelación ósea elevada puede reducir la fortaleza ósea.³⁴ Si el trastorno de la fisiología ósea normal durante la niñez o la adolescencia conduce a una reducción de la masa ósea máxima, podría haber un mayor riesgo de padecer osteoporosis y fracturas a lo largo de la vida.³⁵

a Los datos de este estudio inédito forman parte de los archivos de la FDA y, provenientes del patrocinador, fueron consultados por la OMS a efectos de este análisis. Este estudio, titulado "Safety and efficacy of switching from stavudine or zidovudine to tenofovir DF in HIV-1 infected children", se prevé que haya sido completado en Agosto del 2014. Los resultados se actualizaron por última vez el 15 de febrero del 2012. Se pueden consultar los detalles en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00528957?term=Gilead+HIV+in+children&rank=1> y en http://www.gilead.com/pdf/viread_pi.pdf (estudio 352, página 20).

EFECTOS SECUNDARIOS RENALES

El TDF se elimina tanto mediante filtración glomerular como por secreción tubular activa. Puede producirse competencia con otros compuestos que también se excretan por vía renal.¹⁷ El prospecto del TDF recomienda la evaluación del aclaramiento de creatinina antes de iniciar el tratamiento.³⁶ En entornos con recursos limitados, es frecuente que el estudio sistemático del aclaramiento de creatinina no esté disponible. Los datos a largo plazo del ensayo clínico DART indican que rara vez se producen cambios significativos en la tasa calculada de filtración glomerular (TFG) en los adultos que toman TDF y que las determinaciones bioquímicas sistemáticas no mejoran el resultado de los pacientes en comparación con la vigilancia clínica por sí sola.³⁷

El uso del TDF se asocia con disfunción tubular proximal, con o sin reducción de la función renal.³⁸ Se ha notificado la aparición de insuficiencia renal, incluidos casos de insuficiencia renal aguda y Síndrome de Fanconi, con el uso del TDF en la práctica clínica.¹⁷ A partir de los estudios de casos realizados en Francia, Peyriere y colaboradores notificaron la aparición de tubulopatía proximal como un efecto adverso raro del tratamiento con TDF a largo plazo, que ocurre más a menudo en pacientes con bajo peso o insuficiencia renal leve preexistente.³⁹

La disfunción tubular renal y la toxicidad tubular se han asociado con mayores concentraciones plasmáticas de TDF.⁴⁰ En pacientes que toman TDF además de IP potenciados, los niveles de TDF aumentan y la toxicidad renal es más frecuente. Aunque la insuficiencia renal es un efecto secundario del TDF bien descrito, solo en una pequeña minoría de pacientes llega a ser suficientemente grave como para requerir un cambio de tratamiento. Un metanálisis de estudios¹⁷ mostró que el uso del TDF se asociaba con una disminución estadísticamente significativa de la función renal; sin embargo, la importancia clínica de este efecto fue moderada.⁴¹

TOXICIDAD RENAL EN NIÑOS

En niños y adolescentes infectados por el VIH y en TAR, con el transcurso del tiempo se produce una disminución de la función renal e hipofosfatemia.⁴² Se han detectado tasas más elevadas de hipofosfatemia en niños tratados con TDF, en comparación con los tratados con otros ARV.

En un análisis retrospectivo de 1253 niños infectados por el VIH de la cohorte nacional de niños infectados por el VIH en el Reino Unido e Irlanda, 159 niños habían tomado TDF. El TDF había sido eficaz a pesar del hecho de que, en más de la mitad de los casos, la dosificación era insuficiente o excesiva. Una pequeño número de niños (12 de 159) experimentó efectos adversos graves como consecuencia del tratamiento con TDF; la mitad presentó toxicidad renal, y en todos los casos menos uno esta se asoció con el tratamiento concurrente con lopinavir-ritonavir o con ddI.⁴³ La hipofosfatemia fue significativamente más frecuente cuando había una exposición reciente al TDF, pero generalmente era reversible al interrumpir el tratamiento con este fármaco.⁴⁴ De los 2102 niños incluidos en la cohorte 219/219C del Grupo de Ensayos Clínicos sobre el SIDA Pediátrico (PACTG, por sus siglas en inglés), el 22 % presentó alguna alteración renal persistente, y el empleo del TDF se asoció con un riesgo doble de toxicidad renal.⁴⁵ Un estudio prospectivo de 40 niños menores de 18 años que habían sido tratados con TDF al menos durante seis meses no observó ningún cambio en aclaramiento de creatinina, pero los niveles séricos de fosfatos mostraron una disminución significativa a lo largo del seguimiento.⁴⁶ En cambio, otro estudio llevado a cabo con 27 niños italianos, que habían recibido tratamiento con TDF durante dos años, no encontró ningún dato probatorio de deterioro de la función glomerular o tubular renal.^{31,47}

El ensayo patrocinado por la industria sobre el uso del TDF entre los 2 y los 12 años de edad seleccionó aleatoriamente a niños bien controlados con AZT o d4T para que o bien siguieran con ese tratamiento o cambiaran a TDF. Los resultados confirmaron que la toxicidad glomerular relacionada con el TDF era leve y que los modelos de disfunción tubular renal eran similares a los observados en adultos.

El TDF se asocia tanto con disfunción renal como con niveles superiores de PTH;^{17,48} sin embargo, la relación entre la toxicidad renal, el incremento de la PTH y la reducción de la DMO en personas tratadas con TDF está poco clara.⁴⁹ Es posible que la hipofosfatemia secundaria a la baja resorción tubular de fosfatos pueda estar relacionada con los niveles altos de PTH asociados con el uso del TDF.⁵⁰⁻⁵²

DEFICIENCIA DE VITAMINA D

La deficiencia de vitamina D es común en los niños y adolescentes infectados por el VIH,^{53,54} y puede por sí misma provocar una disminución de la DMO y un aumento de la PTH. Se ha observado que los incrementos de PTH relacionados con el TDF son independientes de la deficiencia de vitamina D y también se han relacionado con la deficiencia de vitamina D en estudios con adultos infectados por el VIH.^{48,51,55,56}

Un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, llevado a cabo en adultos jóvenes de 18 a 24 años, confirmó la asociación del empleo del TDF con concentraciones mayores de PTH, y también señaló la deficiencia de vitamina D como una covariable importante en las elevaciones iniciales de la PTH. Los autores concluyeron que en los adolescentes y adultos jóvenes que tomaban TDF, la administración de suplementos de vitamina D3 tenía como consecuencia una disminución de la PTH.⁵¹ Se requieren estudios adicionales antes de que se pueda recomendar la administración de suplementos de vitamina D como una intervención inocua o eficaz en niños tratados con TDF.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La administración concurrente de TDF con ddl aumenta significativamente los niveles de ddl, e incrementa concomitantemente el riesgo de efectos secundarios relacionados con esta, tales como pancreatitis, neuropatía, incremento de la nefrotoxicidad y disminución del recuento de linfocitos CD4.^{19,57-60} Aunque puede emplearse una dosis menor de ddl, no hay datos para apoyar esta estrategia en niños o adolescentes menores de 18 años de edad y es mejor evitar esta combinación si fuera posible.^{7,57}

FARMACOCINÉTICA Y POSOLOGÍA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

La posología habitual del TDF en adultos es de 300 mg/día, lo que corresponde a 175 mg/m² de superficie corporal. Los niños, especialmente los más pequeños, pueden necesitar una dosis mayor, debido a que el aclaramiento renal es mayor que en los adultos.⁶¹ En un estudio farmacocinético llevado a cabo por Hazra y colaboradores, la dosis media usada fue de 208 mg/m² de superficie corporal, y los niños más pequeños fueron tratados con dosis de hasta 300 mg/m² de superficie corporal una vez al día.⁶¹ A pesar de esto, los valores del área bajo la curva^b y de la Cmax^c fueron inferiores en los niños que en los estudios realizados en adultos.

b El área bajo la curva es el área comprendida por debajo del gráfico de la concentración plasmática del fármaco versus el tiempo transcurrido tras la administración, y resulta útil para calcular la biodisponibilidad y la aclaramiento total de los fármacos.

c La Cmax hace referencia a la concentración máxima (o pico) que un fármaco alcanza tras ser administrado y antes de la administración de una segunda dosis.

Una dosis de 208 mg/m² de superficie corporal corresponde a una cantidad de miligramos de TDF administrados que no difiere en más del 5 % de la dosis de 8 mg/kg de peso corporal, utilizada en el estudio patrocinado por la industria en niños de 2 a 12 años de edad. En este estudio, los TARc que contenían TDF mostraron una eficacia no inferior a los que contenían AZT o d4T durante 48 semanas mediante un análisis instantáneo.^a

En un estudio farmacocinético anterior del TDF, una dosis de 8 mg/kg de peso corporal (en polvo de administración oral) o de 208 mg/m² de superficie corporal (en comprimidos de dosis reducida) produjo una buena respuesta virológica, con control de la carga viral vinculada tanto a la exposición al fármaco como a la resistencia inicial. Además, hubo una amplia variación interindividual en la exposición al fármaco para una misma dosis administrada.⁶¹ No se puede confirmar ninguna alternativa a las dosis propuestas actualmente (8 mg/kg o 208 mg/m²) a falta de más datos que vinculen los resultados virológicos a determinadas exposiciones al fármaco. Se podrían proponer opciones posológicas apropiadas por intervalos de peso si se dispusiera de más datos farmacocinéticos de las formas farmacéuticas que se usarán en la práctica clínica pediátrica (por ejemplo, comprimidos de CDF).

FARMACODINAMIA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

La farmacodinamia (PD) vincula los parámetros farmacocinéticos (PK)^d a los resultados. En este contexto, los resultados de interés son el beneficio terapéutico (como el control de la carga viral) y la toxicidad (como la disfunción tubular renal o las modificaciones en la DMO).

Un estudio realizado por los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos (NIH) incluyó a 18 niños de una media de 10 años de edad muy experimentados con diferentes tratamientos, en fracaso terapéutico, con una mediana de 9,7 años de TAR. Habían sido tratados previamente con una mediana de 10 ARV, y albergaban virus portadores de múltiples mutaciones en la transcriptasa inversa y la proteasa.²⁸ Este estudio pudo vincular el área bajo la curva tras una dosis única, el área bajo la curva en situación de concentración estable y la disminución de la DMO a las 24 y 48 semanas al resultado virológico. Estos datos indican que la respuesta virológica se asocia a una mayor exposición al TDF (tanto después de una dosis única como cuando la concentración es estable) y a una disminución en la DMO. La respuesta virológica puede usarse como una variable representativa de la exposición al fármaco y proporcionar información sobre la relación entre la exposición y la respuesta.³³ Es posible que la disminución en la DMO sea debida a los cambios en el estado inflamatorio asociados a un mejor control del VIH (síndrome inflamatorio de reconstitución inmune), pero el efecto de las diferencias de exposición al fármaco sobre el resultado siguen siendo poco claras y es preciso ampliar la investigación.

La respuesta virológica también se relaciona con la resistencia a los ARV. En el estudio sobre el TDF patrocinado por la industria en edades comprendidas entre 12 y 18 años, se observó una tasa elevada de resistencia al TDF y a los fármacos del tratamiento de base optimizado.³² Aunque los participantes en ese estudio tuvieran un área bajo la curva de TDF similar a la observada en los adultos, solo 41 % tenían una carga vírica menor a 400 copias/ml en la semana.²⁴ En un estudio similar con una población experimentada con diferentes tratamientos, 6 de 18 participantes tenían una carga vírica menor de 400 copias/ml en la semana 48 del estudio.²⁸

^d C_{max}, ABC, C_{min}

La adherencia es otro factor que puede restar claridad a las relaciones farmacodinámicas. En el mismo ensayo patrocinado por la industria, solo 39 % de los participantes en el estudio mantuvieron una adherencia superior al 95 %.³² El estudio de los NIH, que requería desplazamientos a larga distancia para la mayoría de sus participantes, podría haber tenido una mejor adherencia, y quizás contribuir a la posibilidad de que ese estudio aportara datos probatorios de una relación entre la farmacocinética y la farmacodinamia, incluso en un grupo de estudio muy experimentado en diferentes tratamientos previos.⁶¹ El ensayo patrocinado por la industria en niños de 2 a 12 años de edad señaló que la adherencia al TDF en polvo resultó especialmente problemática.^a

Sería útil realizar estudios farmacocinéticos adicionales en niños de 2 a 18 años de edad para confirmar la posología más apropiada y la idoneidad de las opciones de dosificación por intervalos de peso. Sería preferible que tales estudios se realizarían con y sin IP potenciados en el régimen de base, ya que el RTV aumenta la exposición al TDF.

RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE TRABAJO SOBRE ARV PEDIÁTRICOS DE LA OMS EN MATERIA DE FORMAS FARMACÉUTICAS FUTURAS

Con base en la aprobación del TDF en la población pediátrica, el Grupo de Trabajo sobre ARV Pediátricos (PAWG, por sus siglas en inglés) de la OMS ha elaborado recomendaciones sobre las futuras formas farmacéuticas apropiadas para las CDF pediátricas que contengan TDF y un régimen simplificado de dosificación basado en intervalos de peso.⁶²

Se propusieron cuatro formulaciones que contienen TDF para que fueran elaboradas, en orden descendente de prioridad:

1. CDF dual de TDF y 3TC para uso pediátrico, ya sea el comprimido para adultos ranurado, si fuera factible, o un comprimido específico para niños que contenga 75 mg de TDF y 75 mg de 3TC (una cuarta parte del comprimido para adultos).
2. CDF triple de TDF, 3TC y EFV para uso pediátrico, ya sea el comprimido para adultos ranurado o un comprimido específico para niños que contenga 75 mg de TDF, 75mg de 3TC y 150 mg de EFV (una cuarta parte del comprimido para adultos).
3. Comprimido de CDF dual de TDF y FTC específico para niños que contenga 75 mg de TDF y 60 mg de FTC.
4. Comprimido triple de TDF, FTC y EFV específico para niños que contenga 75 mg de TDF, 60 mg de FTC y 150 mg de EFV.

El contenido de estas CDF propuestas en cuanto a dosificación y proporción de los fármacos individuales fueron modelados mediante el uso de una herramienta para determinar la dosis apropiada suministrada versus la dosis proyectada para cada componente de la CDF.⁶³ Esta herramienta genérica emplea los intervalos de peso de la OMS con objeto de que se correspondan con las recomendaciones posológicas actuales.⁶⁴ Los modelos suponen un intervalo óptimo proyectado entre la dosis proyectada descrita para cada medicamento y hasta un 25 % por encima de esta dosis.

Todas las formas farmacéuticas (comprimidos ranurados para adultos y comprimidos específicos para niños) propuestas que contienen TDF y 3TC podrían ser administradas de manera que proporcionaran eficazmente las dosis previstas a los niños. También resultaría más fácil y más rápido para los fabricantes comercializarlas ya que la proporción de cada uno de los medicamentos sería la misma que en la preparación para los adultos.

El PAWG trató sobre la posibilidad de ranurar los comprimidos de CDF de adultos en ambos lados con objeto de poder partirlos en dos o tres partes. Las dosis proporcionadas por los comprimidos partidos en dos o tres partes serían aceptables, pero era motivo de preocupación el hecho de que en la práctica podría resultar difícil fabricar, ranurar y partir grandes comprimidos de CDF de varias capas de esta manera. Si se elaboran tales comprimidos, sería importante establecer datos de factibilidad, farmacocinética y biodisponibilidad que apoyaran esta estrategia de dosificación.

El PAWG también analizó los datos de eficacia y seguridad del ensayo patrocinado por la industria (no publicado) sobre el TDF en niños de 2 a 12 años, en particular, la información sobre las dosis recomendadas y los efectos secundarios renales y óseos notificados. El PAWG señaló que se habían observado efectos secundarios óseos y renales en niños y subrayó la importancia de los estudios en curso y la vigilancia programática de las cohortes de niños tratados con TDF.

CONCLUSIÓN E INDICACIONES FUTURAS

Esta actualización técnica analiza los datos actuales publicados y no publicados en relación con el uso del TDF en niños y adolescentes después de su reciente aprobación por parte de la FDA3 en combinación con otros fármacos ARV para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes pediátricos de 2 a 12 años de edad.

Con base en los datos disponibles, el TDF es eficaz en niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad cuando se emplean las actuales dosis aprobadas por la FDA. Es preciso llevar a cabo estudios adicionales para confirmar la posología e investigar las reacciones adversas colaterales del TDF en combinación con el EFV en niños. Los directores de programa necesitan equilibrar los beneficios del empleo del TDF en niños y adolescentes (como la posibilidad de lograr una armonía con el tratamiento de los adultos, mejorar la secuenciación de los INTI en los regímenes de primera y segunda línea, y la ventaja de una posible CDF administrada una vez al día) en contraposición a los riesgos de toxicidad ósea y renal, especialmente la repercusión de la disminución de la DMO en el riesgo a largo plazo de fracturas por fragilidad. Al mismo tiempo, es digno de mención que no solo el TDF puede causar una reducción de la DMO. La propia infección por el VIH y muchos otros medicamentos ARV también causan una disminución de la DMO. Además, el TDF es activo tanto contra el VIH como contra el virus de la hepatitis B (VHB) y, para algunos niños, incluidos aquellos en los que un régimen posológico de un comprimido una vez al día podría mejorar la adherencia, y los coinfectados por el VIH y el VHB, los beneficios del TDF pesan más que los riesgos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 OMS, ONUSIDA. *Marco de acción del tratamiento 2.0: Impulsando la próxima generación del tratamiento, la atención y el apoyo*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011. Se puede consultar en: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/treatment/es/index.html> . Último acceso el 8 de marzo del 2013.
- 2 WHO. *Antiretroviral therapy for HIV infection in adolescents and adults: recommendations for a public health approach*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010. Se puede consultar en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf . Último acceso el 8 de marzo del 2013.
- 3 US Food and Drug Administration. *Drugs@FDA*. Viread. Se puede consultar en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails> . Último acceso el 8 de marzo del 2013.
- 4 Gilead Sciences, Inc. *U.S. Food and Drug Administration approves new formulations of Viread® for use by children living with HIV*. Foster City, CA, Gilead Sciences, Inc., 18 January 2012. Se puede consultar en: http://www.gilead.com/pr_1650180 . Último acceso el 8 de marzo del 2013.
- 5 European Medicines Agency. *Truvada (emtricitabine/tenofovir disoproxil)*. Se puede consultar en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000594/human_med_001113.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 . Último acceso el 8 de marzo del 2013.
- 6 Lyseng-Williamson KA, Reynolds NA, Plosker GL. Tenofovir disoproxil fumarate: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*, 2005, 65(3):413-432. Epub 2005/01/27.
- 7 Chapman TM, McGavin JK, Noble S. Tenofovir disoproxil fumarate. *Drugs*, 2003, 63(15):1597-1608.
- 8 Squires K et al. Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection: a randomized trial. [resumen para los pacientes en *Annals of Internal Medicine*, 2003, 139(5 Pt 1):I22; PMID: 12965954]. *Annals of Internal Medicine*, 2003, 139(5 Pt 1):313-320.
- 9 Gallant JE et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. [véase la observación]. *Journal of the American Medical Association*, 2004, 292(2):191-201.
- 10 Gallant JE et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354(3):251-260.
- 11 Martinez E 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. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2009, 51(3):290-297.
- 12 Martin A et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 49(10):1591-1601.
- 13 Smith KY et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS*, 2009, 23(12):1547-1556.
- 14 Post FA et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2010, 55(1):49-57.
- 15 Sax PE et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *New England Journal of Medicine*, 2009, 361(23):2230-2240.
- 16 Deeks ED, Perry CM. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen (Atripla): a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*, 2010, 70(17):2315-2338.
- 17 Gilead. *Product monograph tenofovir disoproxil fumarate tablets 300 mg*. Foster City, CA 2012, Gilead Sciences, Inc., 2012. Se puede consultar en: http://www.gilead.ca/pdf/ca/viread_pm_english.pdf . Último acceso el 8 de marzo del 2013.
- 18 Miller MD et al. Antiviral activity of tenofovir (PMPA) against nucleoside-resistant clinical HIV samples. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2001, 20(4-7):1025-1028.
- 19 Murphy MD, O'Hearn M, Chou S. Fatal lactic acidosis and acute renal failure after addition of tenofovir to an antiretroviral regimen containing didanosine. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 36(8):1082-1085. Epub 2003/04/10.
- 20 Cassetti I 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 Clinical Trials*, 2007, 8(3):164-167.
- 21 Stellbrink H-J et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir - lamivudine versus tenofovir - emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 51(8):963-972.

- 22 Bedimo R et al. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS*, 2012, 26(7):825-831.
- 23 Jacobson DL et al. Total body and spinal bone mineral density across Tanner stage in perinatally HIV-infected and uninfected children and youth in PACTG 1045. *AIDS*, 2010, 24(5):687-696.
- 24 Arpadi SM et al. Bone mineral content is lower in prepubertal HIV-infected children. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2002, 29(5):450-454.
- 25 Jacobson DL et al. Predictors of bone mineral density in human immunodeficiency virus-1 infected children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2005, 41(3):339-346.
- 26 Zuccotti G et al. Antiretroviral therapy and bone mineral measurements in HIV-infected adolescents. *Bone*, 2010, 46(6):1633-1638.
- 27 Mora S et al. Longitudinal changes of bone mineral density and metabolism in antiretroviral-treated human immunodeficiency virus-infected children. [véase la observación]. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004, 89(1):24-28.
- 28 Hazra R et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy for pediatric HIV infection. *Pediatrics*, 2005, 116(6):e846; DOI: 10.1542/peds.2005-0975.
- 29 Purdy JB et al. Decreased bone mineral density with off-label use of tenofovir in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *Journal of Pediatrics*, 2008, 152(4):582-584.
- 30 Giacomet V et al. A 12-month treatment with tenofovir does not impair bone mineral accrual in HIV-infected children. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2005, 40(4):448-450. Epub 2005/11/11.
- 31 Vigano A et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in vertically HIV-infected children, adolescents and young adults: a 60-month follow-up study. *Clinical Drug Investigation*, 2011, 31(6):407-415.
- 32 Negra MD et al. A randomized study of tenofovir disoproxil fumarate in treatment-experienced human immunodeficiency virus-1 infected adolescents. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2012, 31(5):469-473.
- 33 Gafni RI et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy: impact on bone mineral density in HIV-infected children. *Pediatrics*, 2006, 118(3):e711-718. Epub 2006/08/23.
- 34 Chavassieux P, Seeman E, Delmas PD. Insights into material and structural basis of bone fragility from diseases associated with fractures: how determinants of the biomechanical properties of bone are compromised by disease. *Endocrine Reviews*, 2007, 28(2):151-164.
- 35 Heaney RP et al. Peak bone mass. *Osteoporosis International*, 2000, 11(12):985-1009.
- 36 *Tenofovir product label*. Se puede consultar en: http://www.gilead.com/pdf/viread_pi.pdf . Último acceso el 8 de marzo del 2013.
- 37 Stöhr W et al., DART Trial Team. Glomerular dysfunction and associated risk factors over 4-5 years following antiretroviral therapy initiation in Africa. *Antiviral Therapy*, 2011, 16(7):1011-1020.
- 38 Fernandez-Fernandez B et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Research and Treatment*, 2011, (2011):354908. Epub 2011/07/01, doi:10.1155/2011/354908..
- 39 Peyriere H et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2004, 35(3):269-273. Epub 2004/04/13.
- 40 Rodriguez-Novoa S et al. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations. *AIDS*, 2010, 24(7):1064-1066. Epub 2010/03/20.
- 41 Cooper RD et al. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 51(5):496-505.
- 42 Pontrelli G et al. Renal function in HIV-infected children and adolescents treated with tenofovir disoproxil fumarate and protease inhibitors. *BMC Infectious Diseases*, 2012, 12:18. Epub 2012/01/25, doi:10.1186/1471-2334-12-18.
- 43 Riordan A et al. Tenofovir use in human immunodeficiency virus-1-infected children in the United kingdom and Ireland. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2009, 28(3):204-209. Epub 2009/02/12.
- 44 Judd A et al. Effect of tenofovir disoproxil fumarate on risk of renal abnormality in HIV-1-infected children on antiretroviral therapy: a nested case-control study. *AIDS*, 2010, 24(4):525-534.
- 45 Andiman WAMD et al. Incidence of persistent renal dysfunction in human immunodeficiency virus-infected children: associations with the use of antiretrovirals, and other nephrotoxic medications and risk factors. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2009, 28(7):619-625.

- 46 Soler-Palacin P et al. Prospective study of renal function in HIV-infected pediatric patients receiving tenofovir-containing HAART regimens. *AIDS*, 2011, 25(2):171-176. Epub 2010/11/16.
- 47 Viganò A et al. Renal safety of tenofovir in HIV-infected children: a prospective, 96-week longitudinal study. *Clinical Drug Investigation*, 2007, 27(8):573-581.
- 48 Masià M et al. Early changes in parathyroid hormone concentrations in patients initiating antiretroviral therapy with tenofovir. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2012, 28:242-246.
- 49 Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2002, 17 (Suppl 2):N87-N94.
- 50 Domrongkitchaiporn S et al. Oral phosphate supplementation corrects hypophosphatemia and normalizes plasma FGF23 and 25-hydroxyvitamin D3 levels in women with chronic metabolic acidosis. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 2010, 118(2):105-112. Epub 2009/05/19.
- 51 Havens PL et al. Vitamin D3 decreases parathyroid hormone in HIV-infected youth being treated with tenofovir: a randomized, placebo-controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*, 2012, 54(7):1013-1025. Epub 2012/01/24.
- 52 Marks KH, Kilav R, Naveh-Many T, Silver J. Calcium, phosphate, vitamin D, and the parathyroid. *Pediatric Nephrology*, 1996, 10(3):364-367. Epub 1996/06/01.
- 53 Arpadi SM et al. Effect of bimonthly supplementation with oral cholecalciferol on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in HIV-infected children and adolescents. *Pediatrics*, 2009, 123(1):e121-e126. Epub 2009/01/02.
- 54 Stephensen CB et al. Vitamin D status in adolescents and young adults with HIV infection. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2006, 83(5):1135-1141. Epub 2006/05/11.
- 55 Rosenvinge MM et al. Tenofovir-linked hyperparathyroidism is independently associated with the presence of vitamin D deficiency. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2010, 54(5):496-499.
- 56 Childs KE et al. Short communication: inadequate vitamin D exacerbates parathyroid hormone elevations in tenofovir users. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2010, 26(8):855-859.
- 57 Pecora Fulco P, Kirian MA. Effect of tenofovir on didanosine absorption in patients with HIV. *Annals of Pharmacotherapy*, 2003, 37(9):1325-1328.
- 58 Martínez E et al. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. [véase la observación]. *Lancet*, 2004, 364(9428):65-67.
- 59 Rollet F et al. Tenofovir-related Fanconi syndrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: the role of lopinavir - ritonavir - didanosine. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 37(12):e174-176.
- 60 Negrodo E et al. Unexpected CD4 cell count decline in patients receiving didanosine and tenofovir-based regimens despite undetectable viral load. *AIDS*, 2004, 18(3):459-463. Epub 2004/04/20.
- 61 Hazra R et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-infected children. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48(1):124-129.
- 62 WHO Paediatric Antiretroviral Working Group. *Developing dosing guidance for new and upcoming formulations of paediatric antiretrovirals in line with Treatment 2.0 priorities: meeting report*. Geneva, Switzerland, WHO, 25-26 October 2011 (en imprenta).
- 63 WHO. *WHO generic tool for assessing paediatric ARV dosing*. Se puede consultar en: <http://www.who.int/hiv/paediatric/generictool/en/> . Último acceso el 8 de marzo del 2013.
- 64 WHO. *Prescribing information and weight-based dosing of available ARV formulations for infants and children*. Se puede consultar en: www.who.int/hiv/pub/paediatric/paediatric_arv_dosing.pdf . Último acceso el 8 de marzo del 2013.

