Nuevos y viejos anti-retrovirales en pediatría: Nuevas dosis, presentaciones y asociaciones

Julia Villarroel B.

New and "old" antiretroviral drugs in Pediatrics: New doses, formulations and associations

Of the 25 antiretroviral drugs available in the market, only 16 are allowed for prescription in the pediatric patients. The antiretroviral, pertaining to the first three families, used for two decades, remain valid and are important components of antiretroviral therapy in naive children. We describe doses, presentations and current associations for these drugs in children, and also discuss new co-formulations that will reduce the number of doses, improve tolerance and therefore achieve better adherence of pediatric patients.

Key words: HIV, antiretroviral therapy, reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors.

Palabras clave: VIH, terapia anti-retroviral, inhibidores de transcriptasa reversa, inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa, inhibidores de proteasas.

Hospital Clínico
Dr. Félix Bulnes Cerda,
Santiago, Chile.
Servicio de Pediatría.
Comité Nacional de SIDA Pediátrico.

Conflictos de interés: la autora declara no tenerlos.

Recibido: 30 de junio de 2010
Aceptado: 31 de agosto de 2010

Correspondencia a:
Julia Villarroel B.
julia.villarroel@vtr.net

Introducción

La pandemia de SIDA ha ido en aumento a nivel mundial y Chile no está ajeno a esto; es así como el primer caso de infección por VIH en adultos se diagnosticó en 1984 y el primer caso pediátrico por mecanismo transfusional en 1987. En 1989 se reportan los primeros casos por transmisión vertical; desde entonces la incidencia se ha incrementado en nuestro país y actualmente 2.000 personas contraen la infección al año. Como país tenemos una prevalencia de 0,2 a 0,3% de la población general, siendo la principal vía de transmisión la sexual. Desde 1996 el número de mujeres infectadas ha crecido tanto en Chile como en el resto del mundo, llegando a una relación hombre: mujer de 3,6:1 para los infectados; esto implica que un mayor número de niños puede adquirir la infección por transmisión vertical.

Los importantes avances en la terapia anti-retroviral (TAR) al mejorar la efectividad asociando a lo menos tres anti-retrovirales (ARVs), han permitido suprimir la replicación viral, haciendo idealmente indetectable la carga viral (CV), recuperando el sistema inmune y reduciendo la morbi-mortalidad.

Después de tres décadas de inicio de la pandemia de SIDA y de una década desde la introducción de la TAR de gran actividad (TARGA) y de la llegada de nuevos medicamentos y familias de fármacos, hay 25 ARV disponibles, de los cuales 16 están autorizados para la edad pediátrica, existiendo formulaciones pediátricas en 15 de ellos. De los 25 ARV, tres han sido discontinuados, ellos son amprenavir

(el que fue remplazado por fosamprenavir), delavirdina y zalcitabina. A continuación se revisarán los ARV más antiguos y los nuevos pertenecientes a las tres primeras familias, los que continúan vigentes y constituyen el pilar de la triterapia en pacientes pediátricos naïve.

Inhibidores nucleósidos y nucleótidos de transcriptasa reversa

La familia más antigua la constituyen los inhibidores nucleósidos/nucleótidos de transcriptasa reversa (INTR), actúan en una etapa anterior a la integración del ADN viral en el cromosoma de la célula hospedera, por lo que no tienen acción sobre las células crónicamente infectadas. Necesitan de la fosforilación por kinasas de la célula hospedera para transformarse en un fármaco activo¹. Ocasionalmente una serie de toxicidades que se producen por la inhibición de la ADN polimerasa presente en las mitocondrias, lo que produce disminución de la síntesis de ADN. Las toxicidades más frecuentes son hematológicas (granulocitopenia, anemia), cefalea, náuseas, vómitos, anorexia, toxicidad hepática, pancreatitis, neuropatía periférica, redistribución de las grasas y, con el uso por tiempo prolongado se presentan, además, miopatías y miocardiopatías. Algunos efectos adversos son ocasionados por todos los fármacos de esta familia; sin embargo, otras son ocasionadas sólo por algunos de ellos¹.

En esta familia se encuentran las enunciadas en la Tabla 1.

Zidovudina (AZT): Es un análogo de timidina, fue el primer anti-retroviral formulado y desde 1990 ha sido autorizado para uso en niños. Se han podido determinar las dosis adecuadas en pediatría especialmente en pre-

maturos², los cuales presentan un aclaramiento menor y diferente biodisponibilidad. Las dosis se muestran en la Tabla 2. Es importante considerar que, en prematuros bajo 30 semanas de edad, la dosis se aumenta a cada 8 horas después de la cuarta semana de vida y en prematuros de más de 30 semanas de gestación, la dosis se debe incrementar cada 8 horas en la segunda semana de vida. En noviembre de 2009 fue aprobada por la FDA la dosificación de zidovudina según kilos de peso (Tabla 2)³. La formulación endovenosa se puede administrar en forma intermitente o en infusión continua; la administración en forma intermitente debe administrarse en una hora y en infusión continua debe ser infundida a una velocidad de 20 mg/m² de superficie corporal por hora⁴. En 1997 apareció la formulación combinada con lamivudina (Combivir®: 300 mg AZT + 150 mg 3TC), la que fue aprobada para ser administrada cada 12 horas en niños sobre 12 años de edad. Antes de administrar Combivir® es fundamental

Tabla 1. Inhibidores nucleósidos y nucleótidos de transcriptasa reversa disponibles en la actualidad

Fármaco	Abreviatura	Nombre comercial
Zidovudina	AZT	Retrovir®
Lamivudina	3TC	EpiVir®
Didanosina	ddl	VIDEX®
Abacavir	ABC	Ziagen®
Stavudina	d4T	ZERIT®
Emtricitabina	FTC	Emtriva®
Tenofovir	TDF	Viread®

Tabla 2. Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de transcriptasa reversa

Nombre	Formulaciones	Edad/ kilos	Dosis	Dosis máxima	Observaciones
Zidovudina	Endovenosa 10 mg/ml	Prematuros	1,5 mg/kg/dosis cada 12 horas ev 2 mg/kg/dosis cada 12 horas oral	200 mg	Prematuros < 30 semanas de gestación: aumentar la dosis a cada 8 horas después de la cuarta semana de vida. Prematuros > 30 semanas: aumentar la dosis en la segunda semana de vida
Zidovudina	Jarabe 10 mg/ml	< 6 semanas	1,5 mg/kg/dosis cada 6 horas ev 2 mg/kg/dosis cada 6 horas oral	200 mg por día	Formulación endovenosa se diluye con solución glucosada al 5%, se mantiene estable por 24 horas refrigerada
Zidovudina	Cápsulas 100mg Tabletas 300 mg	6 semanas a 18 años	240 mg/m ² superficie corporal cada 12 horas 160 mg/m ² superficie corporal cada 8 horas	600 mg por día	Puede ser administrado con o sin alimentos
Zidovudina		4 kg a < 9 kg	12 mg / kg/dosis cada 12 horas	200 mg por día	Efectos adversos: anemia, neutropenia, cefalea, náuseas, vómitos, anorexia, miopatías
Zidovudina		9 kg a < 30 kg	9 mg/kg/dosis cada 12 horas	600 mg por día	Aumenta la toxicidad hematológica al ser usado con ganciclovir
Zidovudina		> 30 kg	300 mg cada 12 horas oral	600 mg por día	La dosis debe ser ajustada en insuficiencia renal
Didanosina	Jarabe 10 mg/ml	2 semanas a 8 meses	100 mg/m ² superficie corporal/dosis, cada 12 horas	Dosis máxima 180 mg/m ² superficie corporal por día	Dado con antiácidos. Dosis para formulación oral La dosis debe ser ajustada en insuficiencia renal
Didanosina	Tabletas dispersables 25, 50, 100, 150 y 200 mg	8 meses a 6 años	120 mg/ m ² superficie corporal/dosis, cada 12 horas		Efectos adversos: pancreatitis, neuropatías periféricas, diarrea, despigmentación de retina, acidosis láctica, hepatomegalia severa
Didanosina	VIDEX EC® 125, 200, 250 y 400 mg	> 6 años	240 mg/m ² superficie corporal una vez por día	400 mg por día	Formulación VIDEX EC®
Didanosina		20 kg a < 25 kg	200 mg una vez por día	250 mg por día	Formulación VIDEX EC®
Didanosina		25 kg a < 60 kg	250 mg una vez por día	250 mg por día	Formulación VIDEX EC®
Didanosina		> 60 kg	400 mg una vez por día	400 mg por día	Formulación VIDEX EC®
Lamivudina	Jarabe 10 mg/ml	< 30 días	2 mg/ kg/ dosis cada 12 horas	150 mg por día	Puede ser o no dado con los alimentos

Tabla 2. Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de transcriptasa reversa (continuación)

Nombre	Formulaciones	Edad/ kilos	Dosis	Dosis máxima	Observaciones
Lamivudina	Jarabe (Epivir HBV®) 5 mg/ml	1 mes a < 12 años	4 mg/kg/dosis cada 12 horas	150 mg por día	La solución oral puede ser guardada a temperatura ambiente
Lamivudina	Tabletas 150, 300 mg Tabletas 100 mg (Epivir HBV®)	> 12 años	150 mg cada 12 horas oral	300 mg por día	Efectos adversos: cefalea, fatiga, disminución del apetito, diarreas, exantemas, dolor abdominal, pancreatitis, neuropatías periféricas, anemia, neutropenia, redistribución de las grasas, alteraciones en las enzimas hepáticas
Lamivudina		14 kg a < 21 kg	75 mg cada 12 horas	150 mg	La dosis debe ser ajustada en insuficiencia renal
Lamivudina		21 kg a < 30 kg	75 y 150 mg cada 12 horas	225 mg	
Lamivudina		> 30 kg	150 mg cada 12 horas	300 mg	
Lamivudina		> 50 kg	150 mg cada 12 horas o 300 mg cada 24 horas	300 mg	
Abacavir	Jarabe 20 mg/ml	> 3 meses	8 mg/kg/dosis cada 12 horas oral	300 mg	Realizar previamente test de sensibilidad.
Abacavir	Tabletas 300 mg	14 kg a < 21 kg	150 mg cada 12 horas	300 mg	Efectos adversos: reacciones de hipersensibilidad, náuseas, diarrea, cefalea, exantemas, fatiga, acidosis láctica, compromiso hepático
Abacavir	Kivexa® (ABC 600 mg + 3TC 300 mg)	21 kg a < 30 kg	450 mg por día	450 mg	
Abacavir	Tricivir® (ABC 300 mg + 3TC 150 mg + AZT 300mg)	> 30 kg	300 mg cada 12 horas	600 mg por día	
Abacavir		> 12 años	300 mg cada 12 horas oral o 600 mg una vez por día	600 mg por día	
Stavudina	Jarabe 1 mg/ml	< 13 días	0,5 mg/kg/dosis cada 12 horas		Formulación oral dura refrigerada 30 días
Stavudina	Cápsulas 15, 20, 30 y 40 mg	14 días a < 30 kg	1 mg/kg/dosis cada 12 horas		Puede ser administrado con alimentos
Stavudina		> 30 kg	30 mg cada 12 horas		Efectos adversos: neuropatías periféricas, pancreatitis, hepatitis, cefaleas, lipodistrofia, acidosis láctica
Stavudina		> 60 kg	40 mg cada 12 horas		
Emtricitabina	Jarabe 10 mg/ml	3 meses a 17 años	6 mg/kg/día una vez por día	Dosis máxima 240 mg por día	Puede mantenerse refrigerada o a temperatura ambiente menor de 25°C. Puede ser dado con o sin alimentos
Emtricitabina	Cápsulas 200 mg	> 33 kg	200 mg una vez por día	Dosis máxima 200 mg por día	Efectos adversos: cefalea, insomnio, náuseas, neutropenia, acidosis láctica, alteraciones en la pigmentación de la piel, compromiso hepático
Truvada®	Emtricitabina 200 mg + tenofovir 300 mg	> 18 años	1 tableta por día		No usarlo si la creatinemia es menor de 30 ml/min. La tableta puede ser partida. Puede darse con o sin alimentos
ATRIPLA®	Emtricitabina 200 mg + tenofovir 300 mg + efavirenz 600 mg	> 18 años	1 tableta por día		No usarlo si la creatinemia es menor de 50 ml/min. Debe ser dado con estómago vacío. No partir la tableta. Se administra con estómago vacío
Tenofovir	Comprimidos de 300 mg	12 a 18 años	210 mg/m ² superficie corporal una vez por día	300 mg al día	Se deben ajustar dosis en insuficiencia renal. Puede ser administrado sin relación con los alimentos, excepto cuando se da en conjunto con ddl, en este caso se debe ingerir en ayunas
Tenofovir		> 18 años	300 mg una vez por día	300 mg por día	Efectos adversos: náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, disminución en la mineralización ósea, disfunciones tubulares renales

conocer la función renal, ya que no puede ser dado en pacientes con depuración de creatinina menor a 50 ml/min x 1,73 m², o en pacientes con compromiso hepático. En el año 2000 aparece Trizivir® (AZT 300 mg + 3TC 150 mg + ABC 300 mg), está autorizado para administrarlo cada 12 horas a adolescentes con más de 40 kg de peso; tampoco puede ser usado si la depuración de creatinina es menor de 50 ml/min x 1,73 m², o hay compromiso hepático.

Didanosina (ddI): Es un análogo de purina. Fue aprobada en 1991 para uso en adultos y lactantes sobre 6 meses de edad. Es conocido que ddI es inestable a pH ácido, por lo que debe ser administrado con antiácidos; sin embargo, un estudio reciente (PAGTG 144) sugiere que las concentraciones sistémicas de ddI en niños son semejantes, tanto en presencia como en ausencia de alimentos. Faltan aún estudios que permitan afirmar con certeza esto, lo que sería de gran ayuda en la terapia de los lactantes, quienes reciben alimentación cada 4 horas⁵. Se han estudiado las concentraciones obtenidas en niños con diferentes dosis y se han podido determinar las más adecuadas⁶. Recientemente se han creado cápsulas de liberación retardada (VIDEX EC®), aprobadas para usar en niños sobre 6 años de edad o con más de 20 kg de peso. VIDEX EC® dado en una dosis de 240 mg/m² de superficie corporal administrado una vez por día, alcanza concentraciones semejantes a las dadas cada 12 horas de las tabletas con tampón. En la Tabla 2 se muestran las dosis pediátricas⁷.

Lamivudina (3TC): Es un análogo de citidina, también requiere de fosforilación intracelular para ser activa, actúa sobre VIH-1, VIH-2 y el virus de hepatitis B. Fue aprobada en 1995 para uso en niños sobre 3 meses de edad. En el año 2004 aparece Kivexa® (Abacavir + 3TC) en formulación para mayores de 18 años y adultos, el cual debe ser administrado dos veces por día. En 2008 aparecen tabletas ranuradas de lamivudina de 150 mg para niños con más de 14 kg de peso. Se ha evaluado la administración de 3TC en niños una vez por día; sin embargo, las concentraciones obtenidas en pacientes entre 2 y 6 años son bajas⁸, por lo que actualmente sólo se recomienda su uso cada 24 horas en adolescentes mayores de 16 años o con más de 50 kg de peso. La Tabla 2 muestra las dosis de lamivudina en la edad pediátrica. En general, es bien tolerada y los efectos adversos serios como pancreatitis y neuropatías periféricas han disminuido con las nuevas combinaciones de anti-retrovirales.

Abacavir (ABC): Es un análogo de guanosina, se convierte a trifosfato por vías enzimáticas diferentes a los otros inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa, atraviesa la barrera remato-encefálica. No es metabolizado en el citocromo P450, sino por la dehidrogenasa alcohólica, por lo cual el uso de alcohol aumenta los niveles

plasmáticos de ABC en más del 40%. Fue aprobado por la FDA en 1998 para uso en niños sobre 3 meses de edad y en adultos. En noviembre de 2000 se aprobó el antes mencionado Tricivir®, para ser administrado en adultos cada 12 horas. En 2004 apareció la formulación de ABC unido a 3TC (Kivexa®) que permite la administración una vez por día y en el año 2009 se presentaron tabletas de 300 mg para uso pediátrico. Se ha estudiado la posibilidad de darlo una vez por día, *versus* dos veces por día; los ensayos efectuados mostraron que las concentraciones plasmáticas disminuían en niños bajo 6 años de edad al ser ingerido en dosis única⁸. Al administrarlo en conjunto con AZT y 3TC se apreció una modesta supresión de la carga viral (10%)⁹. Se ha demostrado también una potencia mayor al asociar ABC más 3TC *versus* AZT más 3TC (estudio PENTA 5)^{10,11}. En un tercio de los casos ocasiona náuseas y vómitos; menos frecuentes pero más graves son la acidosis láctica y el compromiso hepático. Además, se presentan reacciones de hipersensibilidad en 5% de los casos; en este caso, la sintomatología es semejante a un cuadro de influenza con compromiso respiratorio, fiebre, erupciones de piel, fatiga, decaimiento, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, síntomas que pueden llevar a la muerte. Esta reacción es más frecuente en pacientes de raza caucásica, aparece entre una y dos semanas después de iniciado el tratamiento y está relacionada con los antígenos de histocompatibilidad (HLA-B5701), por lo cual, en la actualidad se contraindica administrar este medicamento sin haber efectuado previamente la determinación de estos antígenos; este test se encuentra disponible en Chile y es gratuito¹²⁻¹⁴. Las dosis pediátricas se muestran en la Tabla 2.

Stavudina (d4T): Es un análogo de timidina. En 1996 fue aprobada para uso en niños a partir de los 6 meses de edad. Se ha demostrado que AZT es un potente inhibidor de la fosforilación intracelular de d4T y actuarían como antagonistas, por lo que no se recomienda usarlos juntos¹⁵. Se asocia a gran cantidad de eventos adversos como neuropatía periférica, acidosis láctica, compromiso hepático y lipodistrofia (28%)^{16,17}. Desde el año 2006 la OMS ha revisado la administración de d4T debido a la mayor frecuencia de eventos adversos que presenta y es así como recomendó bajar las dosis de 40 mg a 30 mg cada 12 horas, con lo que se observó una disminución de la neuropatía; sin embargo, no ocurrió lo mismo con la acidosis láctica, la que persistió. Además, al disminuir las dosis, aumenta el riesgo de usar dosis sub óptimas, por lo cual, la OMS recomendó en 2010 la eliminación paulatina de d4T de la terapia anti-retroviral. En Chile no se indica como primera línea; sin embargo, en otros países en desarrollo está vigente aún y, en general, se utiliza en terapias de segunda línea. En la Tabla 2 se describen las dosis pediátricas.

Emtricitabina (FTC): Es un análogo de citosina, con estructura química muy semejante a 3TC, pero con una potencia cinco veces mayor, también requiere de fosforilación intracelular para ser activa. Tiene acción sobre el VIH-1, VIH-2 y el virus de hepatitis B. No se encuentra en nuestro país. En 2005 fue aprobada para uso en niños entre 3 meses y 18 años. Viene en co- formulación con tenofovir (Truvada®) y también unida a tenofovir y efavirenz (ATRIPLA®)¹⁸. En general, es bien tolerada y sólo en un bajo porcentaje se han apreciado efectos adversos. Actualmente se está probando su uso en niños bajo 3 meses de edad. La Tabla 2 muestra las dosis pediátricas.

Tenofovir (TDF): Otro inhibidor de nucleótidos, fue aprobado en el año 2001 para uso en adultos. En agosto de 2004 apareció unido a emtricitabina (Truvada®). En el año 2006 se asoció en una tableta a emtricitabina y efavirenz (ATRIPLA®). En marzo de 2010 la FDA lo aprobó para ser usado en niños sobre 12 años de edad, con TANNER avanzado y con más de 35 kgs. de peso. Produce toxicidad renal, que aparece más frecuentemente en pacientes con bajo peso, insuficiencia renal y en pacientes en los que se administran concomitantemente fármacos nefrotóxicos. Sobre el tejido óseo produce osteomalacia y desmineralización ósea, por lo cual no se recomienda su uso en niños con TANNER 1 a 3^{20,21}. Las dosis se muestran en la Tabla 2.

Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa (INNTR)

También impiden que el ARN viral se transforme en ADN, ocasionando la terminación prematura de la síntesis de ADN viral; al inhibir la ADN polimerasa por unión no competitiva rompen un único sitio catalítico de la enzima transcriptasa reversa. Se metabolizan en el citocromo P450, por lo que pueden ocasionar bastantes interacciones con otros fármacos, también requieren de fosforilación intracelular para activarse. No actúan sobre el VIH 2 u otros retrovirus. Ocasionalmente producen erupciones de piel que pueden ser graves y constituir un síndrome de Stevens-Johnson; toxicidad hepática, la que puede terminar en insuficiencia hepática, (nevirapina), alteraciones del sistema nervioso central (confusión, alucinaciones, mareos) efectos teratogénicos (efavirenz). Los fármacos que pertenecen a este grupo se mencionan en la Tabla 3.

Nevirapina (NVP): Fue aprobada para uso en niños desde los 15 días de vida. Se administra como parte de la profilaxis en el recién nacido, en una o dos dosis. En relación a esto no se han reportado alteraciones hepáticas en niños o en las madres que recibieron este fármaco como profilaxis en el parto²²⁻²⁴. Es importante recordar

que cuando se administra nevirapina en madres gestantes durante el parto, se debe seguir dando a la madre, AZT + 3TC por 7 días post parto, para disminuir el riesgo de desarrollar resistencia a nevirapina. El estudio P1060 permitirá demostrar si el uso de nevirapina en el parto pudiera o no generar resistencia posteriormente, al usarlo como parte de la triterapia. Uno de los efectos adversos serios es la toxicidad hepática, la que se ve con mayor frecuencia en adultos y especialmente en mujeres con CD4 mayores de 250 céls/mm³ o en hombres con CD4 mayores de 400 céls/mm³; afortunadamente este compromiso se aprecia con menor frecuencia en la edad pediátrica^{23,24}. Las dosis se muestran en la Tabla 4. En dos estudios se ha medido la eficacia de nevirapina en formulación de liberación sostenida de 400 mg y demostraron que era segura, bien tolerada y no se observó mayor toxicidad, incluyendo la hepática, en relación a las formulaciones administradas cada 12 horas. Se demostró también, que la formulación de liberación sostenida mantuvo concentraciones constantes entre las dosis. Estaría indicada en adultos que están recibiendo nevirapina por más de 12 a 18 semanas^{26,27}.

Efavirenz (EFV): Fue aprobado en 1998 para ser usado en niños a partir de los 3 años de edad, en adolescentes y adultos. Produce bastantes efectos adversos; en adultos son más frecuentes las alteraciones del SNC (50%), tales como trastornos del sueño, alucinaciones, mareos, agitación y en personas con ideas suicidas puede acentuar estos impulsos. Afortunadamente en niños, se ha observado alteración del sueño sólo en 14% de los casos²⁸; por lo anterior, se recomienda ingerirlo al momento de acostarse. En la edad pediátrica es mucho más frecuente la erupción de piel (27%)²⁹, la que puede ser máculo-papular y, en raros casos, puede constituir un síndrome de Stevens-Johnson. Existen personas con una mutación genética (G516T), que permite que estos pacientes tengan altos niveles plasmáticos del fármaco y, por lo tanto, mayor posibilidad de efectos secundarios³⁰. Por otra parte, estudios en monos y en fetos humanos cuyas madres recibieron efavirenz en el primer trimestre del embarazo se observaron malformaciones del SNC, tales como mielomeningocele³¹. Se ha visto que el uso

Tabla 3. Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa (INNTR) disponibles

Fármaco	Abreviatura	Nombre comercial
Nevirapina	NVP	Viramune®
Efavirenz	EFV	Stocrin®
Etravirina	ETR	Intelence®
Delarvidina	DVD	Rescriptor®

Tabla 4. Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa

Nombre	Formulaciones	Edad/kg	Dosis	Dosis máxima	Observaciones
Nevirapina	Jarabe 10 mg/ml	Recién nacido menor 14 días	2 mg/kg/ en una o 2 dosis como profilaxis de la transmisión vertical	200mg/día	Dosis para tratamiento en RN menor de 15 días no están definidas
Nevirapina	Tabletas 200 mg	Recién nacido mayor 15 días	150 mg/m ² superficie corporal/ dosis cada 12 horas	200 mg/día	Puede ser dado con o sin alimentos. Se puede mantener a temperatura ambiente
Nevirapina		< 8 años	200 mg/m ² superficie corporal cada 12 horas	400 mg/día	Efectos adversos: rash de piel, fiebre, náuseas, cefalea, compromiso hepático
Nevirapina		> 8 años	150 mg/m ² superficie corporal cada 12 horas	400 mg/día	Si está el paciente sometido a hemodiálisis se debe dar una dosis adicional de nevirapina después de la diálisis
Nevirapina	Tabletas de liberación sostenida 400mg	Adolescente y adulto	200 mg cada 12 horas	400 mg/día	No se puede administrar si hay compromiso hepático moderado a grave.
Efavirenz	Jarabe 30 mg/ml	13 a < 15 kg	360 mg/ día en formulación líquida		Debe administrarse con estómago vacío, antes de acostarse. Las cápsulas pueden abrirse
Efavirenz	Cápsulas 50 y 200 mg	15 a < 20 kg	390 mg/día en formulación líquida		No hay bioequivalencia entre la formulación líquida y las cápsulas
Efavirenz	Comprimidos recubiertos 600 mg	20 a < 25 kg	450 mg/día en formulación líquida		Efectos adversos: erupciones de piel, alteraciones del SNC
Efavirenz		25 a < 32,5 kg	510 mg/día en formulación líquida		
Efavirenz		32,5 a 40 kg	600 mg/día en comprimidos o 720 mg en formulación líquida		
Efavirenz		> 40 kg	600 mg/día en comprimidos o 720 mg en formulación líquida		

de efavirenz *versus* inhibidores de proteasas (IP) como parte de la triterapia demostró excelentes resultados para ambos grupos; no obstante, el grupo que recibió IP tuvo mejor eficacia inmunológica^{32,33}. Estudios en adultos con la formulación líquida han demostrado que el líquido presenta ~20% menos de biodisponibilidad que las cápsulas, por lo cual en el estudio PACTG 382 se debió administrar dosis 20% mayores³⁴. Existen datos limitados de farmacocinética en niños bajo 3 años de edad o con menos de 13 kg, por lo que no se debe administrar bajo de esa edad. Además está en co-formulación unido a emtricitabina y efavirenz (ATRIPLA®: EFV 600 mg + FTC 200 mg + TDF 300 mg).

Inhibidores de proteasa

Las enzimas proteasa se requieren para unir los precursores de proteínas y generar nuevas proteínas virales. Los IPs actúan inactivando esta enzima, tanto en las células recientemente infectadas, así como en las crónicamente infectadas. En pediatría está aprobado el uso de lopinavir/r, atazanavir, fosamprenavir, darunavir y tripanavir (Tabla 5). Los IPs se metabolizan en el citocromo P450, por lo cual es necesario conocer las interacciones que éstos

pueden presentar con otros múltiples fármacos. Además ocasionan diversos efectos adversos, tales como, diabetes mellitus³⁵, lipodistrofia, alteraciones óseas (osteoporosis, necrosis a-vascular), riesgo de hiperlipidemia y de enfermedad cardiovascular. Tienen excelente potencia virológica y alta barrera de resistencia. Se deben administrar asociados a ritonavir como potenciador (*booster*), con lo cual aumenta la vida media del fármaco y mejoran sus concentraciones plasmáticas; el uso de *booster* aumenta también el riesgo de hiperlipidemia.

Lopinavir/ritonavir (LPV/r). Aprobado en el año 2000 para pacientes sobre 6 años de edad y desde junio de 2008 puede ser usado en recién nacidos sobre 14 días de vida. Al administrarlo con alimentos aumentan las concentraciones sanguíneas de la formulación en jarabe y cápsulas. Varios estudios han permitido determinar que en lactantes bajo 6 meses de edad las dosis deben ser superiores a las estipuladas (230/50 mg) para conseguir niveles en sangre semejantes a los adultos. Algunos autores recomiendan usar dosis superiores a LPV/r 300/75 mg, ya que el estudio P1030 demostró que esa dosis no lograba concentraciones plasmáticas adecuadas en niños bajo 6 meses de edad y las concentraciones en sangre eran aún menores en lactantes bajo 6 semanas de vida^{36,37}. Es

importante considerar que al usar LPV/r con nevirapina, efavirenz, fosamprenavir o nelfinavir se deben administrar dosis mayores de LPN/r³⁸. En la Tabla 5 se detallan las dosis de LPV/r actualmente aceptadas, con y sin uso de los ARVs antes mencionados. En niños previamente tratados con IP se podría considerar el uso de LPV/r, excepto si tuvieran más de tres mutaciones de resistencia, especialmente en el codón 54 y 82³⁹. En un estudio efectuado con pacientes adultos tratados con una o dos dosis de LPV/r, se observó que administrarlo en una toma diaria mejoró la adhesión. Además, en general, los resultados, en términos de eficacia virológica fueron similares en los dos grupos; sin embargo, las personas que presentaron cargas virales mayores a 100.000 copias ARN/mL tuvieron una mejor respuesta virológica sostenida, con la pauta de tratamiento de dos veces al día que con la de una vez al día, lo que sugiere, según los autores del estudio, una posible ventaja de la dosificación más frecuente en esta población de pacientes⁴⁰. En niños no se recomienda su administración una vez por día⁴¹.

Nelfinavir (NFV). Aprobado en marzo de 2007 para uso en niños a partir de los 2 años de edad. Es activo para VIH-1 y VIH-2. Se metaboliza en el citocromo P450, por lo que puede presentar interacciones con diferentes medicamentos. Ocasiona diarrea secretoria, diabetes

mellitus y lipodistrofia. En el año 2007 el laboratorio Pfizer comunicó la presencia de una impureza (etilmetano sulfato); sin embargo, en 2008 se estableció que todo el nelfinavir manufacturado y liberado por Pfizer satisfacía los límites establecidos por la FDA para el metilmetano sulfato, por lo cual podía ser indicado a toda la población, incluidas las mujeres embarazadas y los niños. Posee diferente biodisponibilidad en niños que en adultos y también presenta problemas de adherencia, ya que el jarabe es mal tolerado⁴². Tiene un menor efecto en bajar las cargas virales que otros IP y la respuesta antiviral es menor en los lactantes que en niños mayores. La Tabla 5 muestra las dosis recomendadas en pediatría.

Atazanavir (ATV). Aprobado en 2003 para uso en adolescentes, a partir de los 16 años de edad, en 2008 se aprobó para uso en niños sobre 6 años de edad, unido a ritonavir como *booster*. El uso de ATV sin *booster* sólo se acepta en niños sobre 13 años de edad o con más de 39 kg, los cuales presentan intolerancia a ritonavir. El uso asociado a ritonavir presenta mayores alteraciones con los lípidos. Uno de los efectos adversos más notorios es la ictericia, ya que ATV inhibe la enzima hepática que conjuga la bilirrubina, ictericia que no se acompaña de elevación en las transaminasas y es reversible al suspender el fármaco⁴³. Se debe conocer la interacción con

Tabla 5. Inhibidores de proteasas

Nombre	Formulaciones	Edad/kg	Dosis	Dosis máxima	Observaciones
Lopinavir/ ritonavir Kaletra®	Jarabe 80 mg LPV / 20 mg r	14 días a 2 años	300 mg/m ² superficie corporal LPV/75 mg m ² superficie. corporal RTV dosis cada 12 horas o 16 mg/ kg LPV/4 mg/kg RTV dosis cada 12 horas	500 mg por día	Al darlo con alimentos aumenta la absorción Jarabe debe ser dado con alimentos, se puede guardar refrigerado o a temperatura ambiente menor de 25°C, dura 2 meses Las tabletas pueden ser dadas sin relación con los alimentos No se deben mascar
Lopinavir/ ritonavir	Comprimidos recu- biertos 200 mg LPV / 50 mg r	> 2 años	230 mg/m ² superficie corporal dosis cada 12 horas		Si se administra LPV junto a ddl este último debe ser administrado 1 hora antes o 2 horas después de LPV/r
Lopinavir/ ritonavir	Tabletas 100 mg LPV/ 25 mg r	<15 kg	12 mg/kg LPV/3 mg r/kg dosis cada 12 horas		Efectos adversos: náuseas, diarrea, vómitos, alte- raciones en los lípidos, redistribución de grasas, diabetes, anemia, compromiso hepático
Lopinavir/ ritonavir	Tabletas 800 mg LPV / 200 mg r	0,6- < 0,9 m ² superficie corporal o 15 a < 25 kg	200 mg LPV/50mg RTV dosis cada 12 horas		Dosis sin uso de nevirapina, efavirenz, fos-ampre- navir, darunavir
Lopinavir/ ritonavir	Cápsulas 133,3 mg LPV/ 33,3 mg r	0,9- < 1,4 m ² superficie corporal o > 25 a < 35 kg	300mg LPV/75 mg r dosis cada 12 horas		Dosis sin uso de nevirapina, efavirenz, fos-ampre- navir, darunavir
Lopinavir/ ritonavir		> 1,4 m ² superficie corporal o > 35 kg	400 mg LPV/100 mg r dosis cada 12 horas		Dosis sin uso de nevirapina, efavirenz, fos-ampre- navir, darunavir
Lopinavir/ ritonavir		15 a < 40 kg	10 mg/kg LPV/2,5 mg/kg r		Dosis sin uso de nevirapina, efavirenz, fosampre- navir, darunavir

Tabla 5. Inhibidores de proteasas (continuación)

Nombre	Formulaciones	Edad/kg	Dosis	Dosis máxima	Observaciones
Lopinavir / ritonavir		< 15 kg	13 mg LPV/kg/dosis + 3,25 mg r/ kg/dosis cada 12 horas		Dosis cuando se asocian nevirapina, efavirenz, fos- amprenavir o darunavir
Lopinavir/ ritonavir		> 15 a 45 kg	11 mg LPV/kg/dosis + 2,7 mg r/ kg/dosis cada 12 horas		Dosis cuando se asocian nevirapina, efavirenz, fos- amprenavir o darunavir
Lopinavir/ ritonavir		> 18 años	600 mg LPV + 150 mg r cada 12 horas		Dosis cuando se asocian nevirapina, efavirenz, fos- amprenavir o darunavir
Nelfinavir (Viracept®)	Polvo para suspensión oral: 50 mg/1 gr de polvo. Tabletas 250 mg y 625 mg	> 2 años	45-55 mg/kg/dosis cada 12 horas	2500 mg/día	Efectos adversos: diarrea secretoria, diabetes melli- tus, lipodistrofia
Atazanavir/ ritonavir	Cápsulas 100,150, 200, 300 mg	15 kg a < 25 kg	ATV 150 mg + r 80 mg una vez por día		Se debe administrar con alimentos
Atazanavir/ ritonavir		25 kg a < 32 kg	ATV 200 mg + r 100 mg una vez por día		Se debe administrar con alimentos
Atazanavir/ ritonavir		32 kg a < 39 kg	ATV 250 mg + r 100 mg una vez por día		
Atazanavir/ ritonavir		> 39 kg	ATV 300 mg + r 100 mg una vez por día		
Atazanavir (Reyataz®)		> 13 años y con más de 39 kg	400 mg por día	400 mg por día	Pacientes naive mayores de 13 años y con más de 39 kg, que no toleran el RTV, se puede usar ATV solo
Darunavir (Prezista®)	Tabletas 75, 400 y 600 mg	20 kg a < 30 kg	DRV 375 mg + r 50 mg cada 12 horas		Darlo con alimentos No se puede administrar si hay compromiso hepático severo
Darunavir		30 kg a < 40 kg	DRV 450 mg + r 60 mg cada 12 horas		Siempre se usa unido a RTV. Se puede almacenar a temperatura menor de 25°C
Darunavir		> 40 kg	DRV 600 mg + r 100 mg cada 12 horas		Efectos adversos: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, erupciones de piel, alteraciones en lípi- dos, compromiso hepático
Fos-amprenavir (Telzir®)	Jarabe 50 mg/ml equivalente a 43 mg APV/ml	2 a 5 años	30 mg/kg/ dosis cada 12 horas	1400 mg f-APV sin RTV	Las tabletas se pueden dar con o sin alimentos El jarabe se debe dar con alimentos
Fos-amprenavir	Tabletas 700 mg equivalentes a 600 mg APV	> 6 años	30 mg/kg/ dosis cada 12 horas	1400 mg f-APV sin RTV	Si se usa ddl o antiácidos se debe dar f-APV una hora antes o después
Fos-amprenavir		> 6 años	f-APV 18 mg/kg/dosis + r 3 mg/ kg/dosis cada 12 horas	700 mg f-APV 100 mg RTV	Efectos adversos: síntomas gastrointestinales, cefa- lea, erupciones de piel. Uso con precaución en pa- cientes con alergia a sulfas. Redistribución de grasas
Fos-amprenavir		> 39 kg	f-APV 700 mg + r 100 mg cada 12 horas	1400 mg f-APV 200 mg RTV	La suspensión oral se debe agitar antes de usar, puede guardarse a temperatura ambiente
Tripanavir (Aptivus®)	Jarabe 100 mg/ml Cápsulas 250 mg	2 a 18 años	TPV 375 mg/m ² superficie corpo- ral/dosis + r 150 mg/ dosis cada 12 horas	500 mg TPV 200 mg RTV	Se da con o sin alimentos Jarabe se guarda a temperatura ambiente y dura 60 días Cápsulas deben ser refrigeradas o a temperatura < 25°C
Tripanavir		2 a 18 años	TPV 14 mg/kg/dosis + r 6 mg /kg/ dosis cada 12 horas	TPV 500 mg RTV 200 mg	No administrar si hay compromiso moderado o grave de la función hepática Efectos adversos: erupciones de piel, elevación del colesterol y los triglicéridos, compromiso hepático, sangramientos

antiácidos, con inhibidores de la bomba de protones, estos disminuyen las concentraciones plasmáticas de ATV y los antagonistas de H₂ interfieren con la absorción de este ARV⁴⁴. Las dosis se muestran en la Tabla 5.

Darunavir (DRV). Aprobado en 2008 para ser utilizado en niños a partir de los 6 años de edad, se debe indicar siempre unido a ritonavir. No está indicado para inicio de TAR, ya que el estudio que motivó su aprobación en niños fue realizado en niños experimentados, por lo que se debe reservar para pacientes que han fallado a terapias previas y porque además se cuenta con excelentes fármacos para iniciar TAR⁴⁵. Las dosis se muestran en la Tabla 5.

Fosamprenavir (f-APV). Es una pro-droga de amprenavir, enteramente hidrolizada a amprenavir en el intestino. Fue aprobada en 2007 para uso en niños sobre 6 años de edad. Es una sulfamida por lo que se debe usar con precaución en pacientes con alergia a sulfas. Se administra dos veces por día en pacientes pediátricos⁴⁶. Las dosis se muestran en la Tabla 5.

Tripanavir (TPV): Actúa sobre el VIH-1, fue aprobado en junio 2008 para uso en niños sobre 2 años de edad. Contiene 116 UI/ml de vitamina E, dosis mayor a la recomendada por día, tanto en adultos como en niños. Se debe usar siempre unido a dosis potenciadoras de RTV⁴⁷. Las dosis se muestran en la Tabla 5.

Asociaciones terapéuticas

Desde el año 1991 en Chile se inicia la TAR con el uso de AZT, luego se agrega ddI y 3TC (biterapia) y desde 1996 se inicia la TAR tri-asociada con IP (nelfinavir y ritonavir). Posteriormente se agregan los INNTR y LPV/r con lo que se produce un gran cambio en relación a la morbilidad y mortalidad de la infección por VIH, cambia el concepto de enfermedad mortal por el de infección crónica, disminuyen en forma importante la morbilidad por infecciones oportunistas, los cánceres asociados al VIH y por otra parte aumenta la sobrevida.

El uso de terapia tri-asociada ha permitido disminuir la CV a límites indetectables, recuperar el déficit inmunológico que la infección ocasiona y actuar, tanto en células recientemente infectadas como en células crónicamente infectadas.

Actualmente se acepta el uso de al menos tres fármacos activos de dos diferentes familias, ya que proporciona la mejor oportunidad de preservar la función inmune y retardar la progresión de la enfermedad. Distintos estudios han demostrado que la asociación de ARVs de la misma familia presenta menor eficacia que el uso de fármacos de diferentes familias, por lo que en este momento se recomienda indicar moléculas de la familia de INTR junto a INNTR o a IP. Con la creciente investigación en

Tabla 6. Ventajas y desventajas de las terapias con inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa versus inhibidores de proteasas

	INNTR	Inhibidores de proteasas
Ventajas	Menor dislipidemia Buena eficacia clínica y virológica Permite guardar IP Buena tolerancia Administración dos veces por día	Buena eficacia clínica y virológica Alta barrera de resistencia Buena adherencia en niños mayores
Desventajas	Resistencia a toda la familia Rash, compromiso hepático, compromiso SNC, teratogenicidad. Múltiples interacciones con drogas	Por metabolización hepática hay interacción con muchas drogas Mal sabor Dislipidemia Resistencia a insulina

este campo se han podido determinar las interacciones entre los distintos ARVs y también con otros fármacos. A continuación se revisan las diferentes asociaciones de ARVs y los antagonismos existentes entre ellos.

La monoterapia con AZT está indicada sólo en profilaxis de transmisión vertical de la infección por VIH en el recién nacido. También se puede asociar AZT más una a dos dosis de NVP como tratamiento profiláctico. La monoterapia o biterapia como tratamiento no son recomendados actualmente.

Como la terapia en los niños necesita ser administrada por muchos años, se deben considerar varios factores al iniciar TAR tales como, adherencia, palatibilidad, cantidad de fármacos a ingerir, potenciales limitaciones en subsecuentes opciones de tratamiento a futuro, además del desarrollo de resistencia.

En Chile se recomienda en la edad pediátrica iniciar triterapia con dos INTR y un INNTR (AZT + 3TC + NVP o AZT + 3TC + EFV, dependiendo de la edad) o la combinación de dos INTR unidos a un IP. Sólo en casos especiales se podría usar la combinación de tres INTR (AZT + 3TC + ABC), ya que son de la misma familia y presentan mayor falla virológica. En las guías europeas (Pediatric European Network for Treatment of AIDS-PENTA) se recomienda el inicio con dos INTR asociados a un INNTR o a un IP, LPV/r en los menores o asociado a atazanavir o fos-amprenavir en los niños mayores, siempre unido a bajas dosis de RTV⁴⁸. En estas guías se prefiere iniciar terapia con IP a INNTR en niños en los cuales se piensa que habrá pobre adherencia. La asociación de dos INTR ideal sería ABC + 3TC en los niños con test de hipersensibilidad negativo para ABC, o AZT + 3TC en los pacientes con test de hipersensibilidad positivo en las guías europeas. En las guías americanas se recomienda, tanto el uso de INTR asociado INNTR para inicio, como dos INTR unidos a un IP⁴⁹. En la Tabla 6 se describen las ventajas y desventajas del uso de triterapia con INNTR versus IP.

Existen otras opciones terapéuticas como:

- d4T + 3TC + NVP como terapia de segunda línea, especialmente en pacientes que han desarrollado anemia con tratamientos previos que emplearon AZT⁴⁹.
- AZT + 3TC + LPV/r. Ha demostrado potente actividad, tanto en pacientes *naïve* como en pacientes ya tratados, además de una prolongada actividad virológica y baja toxicidad⁴⁹.
- ABC + 3TC + NVP o EFV. Se ha demostrado que la asociación de ABC + 3TC unido a un INNTR es superior que la asociación de AZT + 3TC también unido a INNTR. Las guías europeas promueven el uso de ABC + 3TC en niños con test de hipersensibilidad negativo para ABC y sólo AZT + 3TC en niños con test de hipersensibilidad positivo^{48,50}.
- ddI + EFV + FTC, administrado una vez por día en niños *naïve* entre 3 y 21 años demostró que 72% de los pacientes mantuvieron CVs menores a 50 copias ARN/ml a la semana 96 de seguimiento⁵¹.
- FTC + TDF + EFV (ATRIPLA[®]) demostró no inferioridad en relación a la asociación de AZT + 3TC + EFV a las 48 semanas de seguimiento de adultos *naïve*⁵².

Hay ciertas fármacos que no se pueden administrar juntos por presentar efectos antagónicos; en otros casos, se ha demostrado alteraciones en las concentraciones plasmáticas de algunas de ellos. Estos son:

- AZT + d4T. No se recomienda la asociación debido a que se produce efecto antagónico entre ambos⁵³.
- TDF + 2 INTR en niños con TANNER 1 a 3, ya que ocasiona mayor toxicidad ósea⁵⁴ y, por otra parte, favorece mayor falla virológica.
- d4T + ddI. Ocasiona mayor compromiso hepático, acidosis láctica y pancreatitis⁵⁵.
- 3TC + FTC. Con esta asociación se genera mayor resistencia y no se producen efectos sinérgicos⁴⁹.
- El uso de EFV o NVP administrado con ATZ produce disminución de las concentraciones plasmáticas de ATZ⁴⁹.
- TDF + ddI. Induce el aumento en las concentraciones de ddI, por lo que, en pacientes con más de 60 kg de peso, se recomienda usar una dosis de ddI en cápsulas de liberación prolongada de 250 mg una vez por día. Para pacientes con menos de 60 kg de peso se recomienda el uso de cápsulas de liberación prolongada de ddI de 200 mg por día⁵⁶.
- TDF disminuye las concentraciones plasmáticas de ATZ, sólo se recomienda administrar ATZ reforzado con ritonavir, en conjunto con TDF.

- NVP o efavirenz disminuyen las concentraciones plasmáticas de ATZ, por lo que se recomienda no usarlos juntos.

Finalmente podemos decir que en los últimos años se han creado nuevas mezclas que pueden ser de utilidad en niños mayores como ABC + 3TC (Kivexa[®]), TDF + FTC + EFV (ATRIPLA[®]) y TDF + FTC (Truvada[®]). Por otra parte, se están efectuando ensayos que permitan disminuir las dosis de efavirenz, AZT, 3TC y LPV/r, sin alterar su eficacia y se está efectuando una serie de ensayos clínicos cuyo objetivo es demostrar si dosis menores pueden ser tan eficaces como las dosis estándares, ya que al usar dosis menores manteniendo la eficacia se disminuyen los riesgos de toxicidad y los costos de los medicamentos. El estudio ENCORE verá eficacia de efavirenz 400 mg *versus* 600 mg. También hay ensayos destinados a disminuir la dosis de ritonavir como *booster*⁵⁷.

Un análisis de la Escuela de Salud Pública de Boston demostró que si todas las dosis de medicamentos de primera línea pudieran reducirse sin comprometer la eficacia, el ahorro permitiría triplicar el número de pacientes que reciben tratamiento en países en vías de desarrollo y se podrían abaratar los costos de los medicamentos entre 25 y 50% con esta disminución. Se ha creado el concepto de “dosis fija combinada pediátrica” y en base a esto se han fabricado formulaciones en tabletas que permitan mejorar la adherencia, al disminuir el número de fármacos que se ingieren y espaciar las dosis en pediatría, tales como: AZT 60 mg + 3TC 30 mg + NVP 50 mg; AZT 60 mg + 3TC 30 mg; ABC 60 mg + 3TC 30 mg; ABC 60 mg; ddI EC 125 mg; ddI EC 250 mg.

Resumen

De los 25 anti-retrovirales disponibles en el mercado, sólo 16 están autorizados en la edad pediátrica. Los anti-retrovirales, pertenecientes a las tres primeras familias, usados desde hace dos décadas, continúan vigentes y son parte importante de la terapia anti-retroviral en niños *naïve*. Se describen las dosis, presentaciones y asociaciones actuales de estos fármacos en la edad pediátrica y además se comentan las nuevas co-formulaciones que permitirán disminuir el número de dosis, mejorar la tolerancia y por lo tanto conseguir mejor adherencia de los pacientes pediátricos.

Referencias

- 1.- Martin J, Brown C, Matthews-Davis M, Reardon J. Effects of antiviral nucleoside analogs on human DNA polymerases and mitochondrial DNA synthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2743-9.
- 2.- Capparelli E, Mirochnick M, Dankner W, Blanchard S, Mofenson L, Mc Sherry G. Pharmacokinetics and tolerance of zidovudine in preterm infants. *J Pediatr* 2003; 142: 47-52.
- 3.- Klein R, Struble K. New dosing recommendations Retrovir (zidovudine) syrup for HIV-infected infants. Office of Special Health Issues Food and Drug Administration. Division of Antiviral Drug Products Food and Drug Administration
- 4.- Balis F, Pizzo P, Murphy R, Eddy J, Jasosinski P, Falloon J, et al. The pharmacokinetics of zidovudine administered by continuous infusion in children. *Ann Intern Med* 1989; 110: 279-85.
- 5.- Stevens R, Rodman J, Yong F, Carey V, Knupp G, Frenkel L. Effect of food and pharmacokinetic variability on didanosine systemic exposure in HIV-infected children. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 144 Study Team. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000; 16: 415-21.
- 6.- McKinney R, Rodman J, Hu C, Britto P, Hughes M, Smith M, et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily regimen of emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-infected, therapy-naïve children and adolescents: Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol P1021. *Pediatrics* 2007; 120: e416-23.
- 7.- King J, Nachman S, Yagov R, Hodge J, Aldrovandi G, Damli B, et al. Single-dose pharmacokinetics of enteric-coated didanosine in HIV-infected children. *Antivir Ther* 2002; 7: 267-70.
- 8.- Bergshoeff A, Burger D, Verweij C, Farrelly L, Flynn J, Le Prevost M, et al. Plasma pharmacokinetics of once- versus twice-daily lamivudine and abacavir: simplification of combination treatment in HIV-1-infected children (PENTA-13). *Antivir Ther* 2005; 10: 239-46.
- 9.- Sáez-Llorens X, Nelson R, Emmanuel P, Wisnia A, Mitchell C, Church J. A randomized, double-blind study of triple nucleoside therapy of abacavir, lamivudine, and zidovudine versus lamivudine and zidovudine in previously treated human immunodeficiency virus type 1-infected children. The CNAA3006 Study Team. *Pediatrics* 2001; 107: E4.
- 10.- Green H, Gibb DM, Walker AS, Pillay D, Butler K, Candeias F. Paediatric European Network for the Treatment of AIDS (PENTA) Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine /lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS* 2007; 21: 947-55
- 11.- Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet* 2002; 359 (9308): 733-40.
- 12.- Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin A, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359 (9308): 727-32.
- 13.- Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina J, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358: 568-79.
- 14.- Saag M, Balu R, Phillips E. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1111-8.
- 15.- Hoggard P, Kewn S, Barry M, Khoo S, Back D. Effects of drugs on 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine phosphorylation in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1231-6.
- 16.- Joly V, Flandre P, Meiffredy V, Leturque N, Harel M, Aboulker J, et al. Increased risk of lipotrophy under stavudine in HIV-1-infected patients: results of a substudy from a comparative trial. *AIDS* 2002; 16: 2447-54.
- 17.- Haugaard S, Andersen O, Pedersen S, Dela F, Richelsen B, Nielsen J, et al. Depleted skeletal muscle mitochondrial DNA, hyperlactatemia, and decreased oxidative capacity in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *J Med Virol* 2005; 77: 29-38.
- 18.- Rousseau F, Wakeford C, Mommeja-Marin H, Saune I, Moxham C, Harris J, et al. Prospective randomized trial of emtricitabine versus lamivudine short-term monotherapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 2003; 188: 1652-8.
- 19.- Wang L, Wiznia A, Rathore M, Chittick G, Bakshi S, Emmanuel P, et al. Pharmacokinetics and safety of single oral doses of emtricitabine in human immunodeficiency virus-infected children. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 183-91.
- 20.- Giacomet V, Mora S, Martelli L, Merlo M, Scianamblo M, Viganò A. A 12-month treatment with tenofovir does not impair bone mineral accrual in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 448-50.
- 21.- Papaleo A, Warszawski J, Salomon R, Jullien V, Veber F, Dechaux M, et al. Increased beta-2 microglobulinuria in human immunodeficiency virus-1-infected children and adolescents treated. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 949-51.
- 22.- Bardsley-Elliot A, Perry C. Bardsley-Elliot A, Perry C. Nevirapine: a review of its use in the prevention and treatment of paediatric HIV infection. *Paediatr Drugs* 2000; 2: 373-407.
- 23.- Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 35: 538-9.
- 24.- Stern J, Robinson P, Love J, Lones S, Imperiale M, Mayers D. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003; 34 (Suppl 1): S21-33.
- 25.- Battegay M, Arasteh K, Plettenberg A, Bogner J, Brockmeyer N. Assessment of the steady state PK parameters of two extended release (XR) nevirapine (NVP) tablets 400 mg and 300 mg QD compared with immediate release (IR) NVP tablets 200 mg BID I HIV-1 infected patients- The ERVIR study. 12th European AIDS Conference. Cologne, Germany. November 11-14, 2009.
- 26.- Podzamczar D, Olmo M, Sanz J. Safety of switching nevirapine twice daily to nevirapine once daily in virologically suppressed patients. *J Acquir Immune Def Syndr* 2009 (Apr 1); 50: 390-6.
- 27.- Gathe J, Bogner J, Santiago S, Horban A, Nelson M. Comparison of 48 week efficacy and safety of 400 mg OD nevirapine immediate release formulation (VIRAMUNE XR) versus 200 mg BID nevirapine immediate release formulation (VIRAMUNE IR) in combination with TRUVADA in antiretroviral naïve HIV-1 infected patients. XVIII International AIDS Conference 18-23 July 2010 Vienna. Abstract THL BB 202.
- 28.- Treisman G, Kaplana A. Neurologic and psychiatric complications of antiretroviral agents. *AIDS* 2002; 16: 1201-15.
- 29.- Mehta U, Maertens G. Is it safe to switch between efavirenz and nevirapine in the event of toxicity? *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 733-8.
- 30.- Gatanaga H. Successful genotype-tailored treatment with small-dose efavirenz. *AIDS*. 2009; 23: 433.
- 31.- Saitoh A, Hull A, Franklin P, Spector S. Myelomeningocele in an infant with intrauterine exposure to efavirenz. *J Perinatol* 2005; 25: 555-6.
- 32.- Torti C, Maggiolo F, Patroni A, Suter F, Ladisa N, Parainfio G; MASTER Cohort Exploratory analysis for the evaluation of lopinavir/ritonavir-versus efavirenz-based HAART regimens in antiretroviral-naïve HIV-positive patients: results from the Italian MASTER Cohort. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 190-5.
- 33.- Pulido F, Arribas J, Miró J, Costa M, González J, Rubio R. EfaVIP Cohort Study Group Clinical, virologic, and immunologic

- response to efavirenz-or protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients with advanced HIV infection (EfaVIP 2 study). *J Acquir Immun Defic Syndr* 2004; 35: 343-50.
- 34.- Starr S, Fletcher C, Spector S, Brundage R, Yong F, Douglas S, et al. Efavirenz liquid formulation in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 659-63.
- 35.- Eastone J, Dicker C. New-onset diabetes mellitus associated with use of protease inhibitor. *Ann Intern Med* 1997; 127 (100): 948.
- 36.- Verweel G, Burger D, Sheehan N, Bergshoeff A, Warres A, van der Knaap L, et al. Plasma concentrations of the HIV-protease inhibitor lopinavir are suboptimal in children aged 2 years and below. *Antivir Ther* 2007; 12: 453-8.
- 37.- Chadwick E, Capparelli E, Yogev R, Pinto J, Robbins B, Rodman JH, et al; P1030 team. Pharmacokinetics, safety and efficacy of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 months of age: 24 week results. *AIDS* 2008; 22: 249-55.
- 38.- Bershoeff A, Fraaij P, Ndagijimana J, Verweel G, Hartwig N, Niehues T, et al. Increased dose of lopinavir/ritonavir induced drug-drug interaction in HIV-1 infected children. *J Acquir Immun Defic Syndr* 2005; 39: 63-8.
- 39.- Jiménez J, Resino S, Martínez-Colom A, Bellón J, Muñoz-Fernández M. Mutations at codons 54 and 82 of HIV protease predict virological response of HIV-infected children on salvage lopinavir/ritonavir therapy. *J Chemotherapy* 2005; 56: 1081-6.
- 40.- Flexner C, Tierney C, Gross R. Comparison of once-daily versus twice-daily combination antiretroviral therapy in treatment-naïve patients: results of AIDS clinical trials group (ACTG) A5073, a 48-week randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1041-52.
- 41.- Sáez-Llorens X, Violari A, Deetz C, Rode R, Gomez P, Hansdelman E, et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 216-24.
- 42.- Fletcher CV, Brundage RC, Fenton T, Alvero CG, Powell C, Mofenson LM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of efavirenz and nelfinavir in HIV-infected children participating in an area-under-the-curve controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 300-6.
- 43.- Smith D, Jeganathan S, Ray J. Atazanavir plasma concentrations vary significantly between patients and correlate with increased serum bilirubin concentrations. *HIV Clin Trials* 2006; 7: 34-8.
- 44.- Tomilo D, Smith P, Ogundele A, Difrancesco R, Berenson C, Eberhardt E. Inhibition of atazanavir oral absorption by lansoprazole gastric acid suppression in healthy volunteers. *Pharmacother* 2006; 26: 341-6.
- 45.- Neely M, Kovacs A. Managing treatment-experienced pediatric and adolescent HIV patient: role of darunavir. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5: 595-615.
- 46.- Palladino C, Briz V, Policarpo S N, Silveira L F, de José M I, González-Tomé M I, et al. Long-term efficacy and safety of fosamprenavir in human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 563-6.
- 47.- Croom K. Tipranavir: a ritonavir-boosted protease inhibitor. *Drugs* 2005; 65: 1669-77.
- 48.- PENTA Steering Committee. Penta 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV infection. *HIV Medicine* (2009); 10: 591-613.
- 49.- Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. February 23, 2009; pp 1-139.
- 50.- McKinney R, Rodman J, Hu C, Britto P, Hughes M, Smith M, et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily regimen of emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-infected, therapy-naïve children and adolescents: Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol P1021. *Pediatrics* 2007; 120: e416-23.
- 51.- Gallant J, DeJesus E, Arribas J, Posniak A, Gazzard B, Campo R. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006, Jan 19; 354: 251-60.
- 52.- Van Dyke R, Wang L, Williams P. Toxicities associated with dual nucleoside reverse-transcriptase inhibitor regimens in HIV-infected children. *J Infect Dis* 2008; 198: 1599-608.
- 53.- Pérez-Elias M, Moreno S, Gutierrez C, Lopez D, Abaira V, Moreno A, et al. High virological failure rate in HIV patients after switching to a regimen with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors plus tenofovir. *AIDS* 2005; 19: 695-8.
- 54.- de Mendoza C, Ramos J, Ciria L, Fortuny C, García F, de José M, et al. Efficacy and safety of stavudine plus didanosine in asymptomatic HIV-infected children with plasma HIV RNA below 50,000 copies per milliliter. *HIV Clin Trials* 2002; 3: 9-16.
- 55.- Pecora Fulco P, Kirian M. Effect of tenofovir on didanosine absorption in patients with HIV. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1325-8.
- 56.- Murphy M, O' Hearn M, Chou S. Fatal lactic acidosis and acute renal failure after addition of tenofovir to an antiretroviral regimen containing didanosine. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1082-5.
- 57.- Hill A, van der Lugt J, Boffito M. How much ritonavir is needed to boost protease inhibitors? Systematic review of 16 dose-ranging PK trials. 10th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, April 15-17, 2009, Amsterdam. Abstract O_07.