1130-6343/2007/31/4/200
FARMACIA HOSPITALARIA
Copyright © 2007 ARÁN EDICIONES, S. L.

FARM HOSP
Vol. 31. N.° 4, pp. 200-205, 2007
ORIGINAL

Análisis de las causas y factores predictivos de discontinuación del tratamiento con tenofovir en pacientes VIH pretratados

R. Morillo Verdugo, M. V. Gil Navarro[1], L. Abdel-Kader Martín, A. Castillo Muñoz[1], U. Baños Roldán[2], S. Artacho Criado

Servicios de Farmacia. Hospital Universitario de Valme. [1]Hospital Universitario Virgen del Rocío. [2]Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Resumen

Objetivo: Determinar la frecuencia y las causas de discontinuación del tratamiento con tenofovir y analizar los posibles factores predictores de cambio de esta terapia en pacientes VIH pretratados.

Método: Estudio multicéntrico, observacional y retrospectivo de todos los pacientes VIH en tratamiento con tenofovir entre julio-2002 y diciembre-2005. Los datos fueron obtenidos a través de las bases de datos de pacientes externos de los tres servicios de farmacia participantes y de la revisión de las historias clínicas. Se recogieron las principales variables sociodemográficas, clínicas y analíticas al inicio del tratamiento con tenofovir. Las causas de discontinuación se clasificaron en: efectos adversos, fracaso virológico, exitus y "otras causas". Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para analizar los posibles factores predictores de discontinuación.

Resultados: Un total de 733 pacientes se incluyeron en el estudio. La mediana de tiempo en tratamiento fue de 34,7 meses. El 23,8% de los sujetos discontinuó el tratamiento. Las causas fueron: efectos adversos: 43,2%, exitus: 17,7%, fracaso virológico: 14,8% y "otros motivos": 24,4%. Hubo 99 casos de perdida de seguimiento. En el análisis de supervivencia, se asoció tener niveles normales de creatinina sérica (p = 0,0042) al inicio del tratamiento con probabilidad estadisticamente significativa de discontinuación.

Conclusiones: Durante el estudio, casi una cuarta parte de los pacientes discontinuó el tratamiento con tenofovir. La principal causa de discontinuación fueron los efectos adversos. No se asoció ningún parametro analítico basal anormal a mayor probabilidad de discontinuación de tratamiento.

Palabras clave: Tenofovir. Factores predictivos. TARGA. Efectos adversos. VIH.

Summary

Objective: To determine the frequency and causes for discontinuing treatment with tenofovir and analyse possible predictive factors for changing this therapy in pretreated HIV patients.

Method: A multi-centre, observational and retrospective study of all HIV patients undergoing treatment with tenofovir between July 2002 and December 2005. Data were obtained from databases for outpatients attending the three pharmacy departments participating in the study, and by reviewing clinical histories. The main sociodemographic, clinical and analytical variables at the start of treatment with tenofovir were collected. The causes for discontinuing treatment were classified as follows: adverse effects, virological failure, death and "other causes". A survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method to analyse the possible predictive factors for discontinuing treatment.

Results: A total of 733 patients were included in the study and the median treatment period was 34.7 months. A total of 23.8% of patients discontinued treatment for the following reasons: adverse effects (43.2%), death (17.7%), virological failure (14.8%) and "other causes" (24.4%). There were 99 cases of lost to follow-up. In the survival analysis an association was found between normal serum creatinine values (p = 0.0042) at the start of treatment and the statistically significant probability of discontinuing treatment.

Conclusions: Almost a quarter of the patients discontinued treatment with tenofovir during the study. The main cause for this was adverse effects. No association was found between any abnormal basal analytical parameter and a greater probability of discontinuing treatment.

Key words: Tenofovir. Predictive factors. HAART. Adverse effects. HIV.

Morillo Verdugo R, Gil Navarro MV, Abdel-Kader Martín L, Castillo Muñoz A, Baños Roldán U, Artacho Criado S. Análisis de las causas y factores predictivos de discontinuación del tratamiento con tenofovir en pacientes VIH pretratados. Farm Hosp 2007; 31: 200-205.

Recibido: 27-10-2006
Aceptado: 10-07-2007

Correspondencia: Ramón Morillo Verdugo. C/ Federico García Lorca, 13. 11160 Barbate (Cádiz). e-mail: rmorillov26@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

En los últimos años el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ha sufrido un radical cambio, pasando de ser una enfermedad letal a considerarse, casi, un proceso crónico. Actualmente, el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), constituye el tratamiento de elección de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ya que retrasa la progresión clínica, disminuye los ingresos hospitalarios y aumenta significativamente la supervivencia[1-3]. Sin embargo, aunque los regímenes antirretrovirales consiguen disminuir la carga viral plasmática (CVP) por debajo de los límites de detección en la mayoría de los pacientes, el mantenimiento prolongado de esa respuesta resulta difícil[4-6].

Tenofovir (TDF) es el primer fármaco aprobado de la familia de los análogos de nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa. TDF ha demostrado su eficacia en el tratamiento de pacientes *naïve* y pretratados con un buen perfil de seguridad, tanto a corto como a largo plazo[7-9]. Sin embargo, resultados de diversos estudios[10,11] han alertado de un mayor índice de fracaso virológico (FV) con el uso de la triple terapia antirretroviral basada únicamente en nucleósidos/nucleótidos frente al resto de combinaciones. Así, hoy día, no se recomienda la prescripción concomitante de TDF junto a abacavir-lamivudina o con didanosina[3].

En los últimos tiempos, se han publicado varios casos de discontinuación del tratamiento antirretroviral debido a efectos adversos graves asociados a TDF[12-16]. Por otro lado, estudios multicéntricos[17,18] descartan que exista una mayor toxicidad entre los pacientes que reciben TDF frente al resto de antirretrovirales tras un periodo prolongado y consideran que, la aparición de anormalidades bioquímicas presentes en estos sujetos, son aspectos sin relevancia clínica. Existe, pues, cierta incertidumbre sobre la incidencia de efectos adversos que pueda asociarse a TDF.

Actualmente, no existen estudios a largo plazo que determinen la frecuencia y las causas de discontinuación del tratamiento con TDF en la práctica diaria. Todo ello justifica el que se siga analizando y desarrollando nuevas estrategias de tratamiento en la infección por el VIH, definiendo qué pacientes son los que más se benefician de los distintos fármacos disponibles y, de esa manera, mantener o, incluso, incrementar la eficacia de las pautas actuales y retrasar o evitar las toxicidades inherentes a los fármacos antirretrovirales. El objetivo de este estudio es conocer el grado de discontinuación de los pacientes tratados con TDF y determinar las causas más importantes y los factores predictores de discontinuación en dicha población.

MÉTODO

Estudio multicéntrico, observacional y retrospectivo de todos los sujetos con diagnóstico de infección por VIH, mayores de 18 años, en tratamiento con TDF entre julio de 2002 y diciembre de 2005, que acudieron periódicamente a recoger su medicación a dos hospitales generales de tercer nivel y uno de segundo nivel. La información requerida para la realización del estudio se obtuvo a través de la base de datos de pacientes externos de cada uno de los servicios de farmacia de los hospitales participantes y de la revisión de las historias clínicas de los sujetos incluidos. Se recogieron las principales variables sociodemográficas (edad, sexo) y relacionadas con la enfermedad y su tratamiento [vía de adquisición de la enfermedad, estadio VIH, co-infección VHC y/o VHB, adherencia previa (para valorarla se utilizaron los registros informaticos de dispensación), número de esquemas antirretrovirales previos, esquema terapeútico concomitante, resistencias a fármacos antirretrovirales, fecha de inicio del tratamiento antirretroviral, fecha de inicio y fecha de fín (si procedía) del tratamiento con TDF], así como los principales parámetros basales bioquímicos y clínicos (fosfato serico, creatinina sérica, CVP y linfocitos CD4) considerados de utilidad para la realización del estudio.

Para aquellos pacientes que discontinuaron el tratamiento con TDF se recogió el motivo más probable del cambio de tratamiento. A cada paciente le fue asignada únicamente una de las siguientes causas de discontinuación: efectos adversos (EA), FV, exitus y "otras causas" [se incluyó en este grupo a aquellos pacientes a los que se les discontinuó el tratamiento con TDF tras las alertas comunicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC) por aparición de mayor riesgo de FV en sujetos tratados concomitante con didanosina o lamivudina-abacavir[19,20], así como el resto de causas no agrupadas anteriormente]. Por último, para aquellos pacientes que no acudieron a dos visitas consecutivas de revisión clínica y/o no recogieron la medicación durante un periodo superior a tres meses se consideraron "pérdida de seguimiento".

Se excluyeron del estudio a los pacientes *naïve*, los que hubieran participado en ensayos clínicos durante el seguimiento y los que iniciaron el tratamiento con TDF por la vía del acceso expandido o uso compasivo.

Para estudiar la probabilidad de discontinuación del tratamiento, desde el inicio de la terapia hasta el final del seguimiento, se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier a través del estadístico de log Rank y aplicando la prueba de tendencias cuando fue necesario. La fecha de discontinuación fue definida como: fecha de cambio del tratamiento. En el análisis descriptivo de los datos, las variables cuantitativas fueron expresadas como medianas (Q1-Q3) y las variables categóricas como números (porcentajes). El análisis se realizó mediante el paquete estadístico del programa SPSS versión 12.

RESULTADOS

A un total de 778 pacientes se les prescribió TDF a lo largo del periodo de estudio. De ellos, se excluyeron

22 por ser *naïve*, 12 por participar en ensayos clínicos durante el seguimiento y 11 por haber iniciado el tratamiento por la vía de uso compasivo o acceso expandido. Finalmente, se incluyeron en el estudio un total de 733 pacientes.

Las características sociodemográficas y clínicas de la población estudiada se muestran en la tabla I.

El 43,2% de los pacientes partía de CVP indetectable, para el resto la mediana fue de 43.500 cop./ml. Un 28,3% de los sujetos se encontraba con cifras de linfocitos CD4 por debajo de 200 cel./mclL. TDF se prescribió concomitantemente con: un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (INTI) + un inhibidor de la proteasa (46,9%), un INTI + un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (44,4%), otras combinaciones (hasta seis tipos diferentes, 8,7%).

Tabla I. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes del estudio

Edad (mediana ± IQR)	39 (23-61) años
Edad inicio tratamiento antirretroviral (mediana ± IQR)	34,1 (29,0-38,7) años
Sexo	
Hombres	581 (79,3%)
Mujeres	152 (20,7%)
Factor de riesgo	
ADVP	485 (66,2%)
Heterosexual	120 (16,4%)
Homosexual	87 (11,9%)
Otros/Desconocido	41 (5,5%)
Estadio VIH	
A	257 (35,1%)
B	190 (25,9%)
C	286 (39,0%)
Co-infección VHC	
Sí	480 (65,5%)
No	253 (34,5%)
Co-infección VHB	
Sí	61 (8,3%)
No	672 (91,7%)
Cumplimiento previo	
Cumplidor	422 (57,6%)
No cumplidor	311 (42,4%)
Esquemas antirretrovirales previos	
1	120 (16,4%)
2	117 (16,0%)
3	110 (15,0%)
4	108 (14,7%)
5	100 (13,6%)
6-9	158 (21,6%)
≥ 10	20 (2,7%)
Resistencias adquiridas a antirretrovirales	
Sí	272 (37,1%)
No	461 (62,9%)
*Tipo de resistencias adquiridas**	
INTI**	47 (17,3%)
IP***	13 (4,8%)
ITINN[T]	10 (3,7%)
INTI + IP	76 (27,9%)
INTI + ITINN	43 (15,8%)
ITINN + IP	8 (2,9%)
INTI + ITINN + IP	75 (27,6%)

*: porcentajes referidos al número de pacientes con resistencias adquiridas a antirretrovirales (272); **: INTI: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ***: IP: inhibidores de la proteasa; T: ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

A un total de 176 pacientes (23,8%) se les discontinuó el tratamiento con TDF a lo largo del seguimiento. La principal causa de discontinuación de la terapia fueron los efectos adversos (43,2%). El resto de causas asignadas se describen en la figura 1. Se recogieron 99 casos de pérdida de seguimiento, un 13,5% sobre el total de pacientes del estudio.

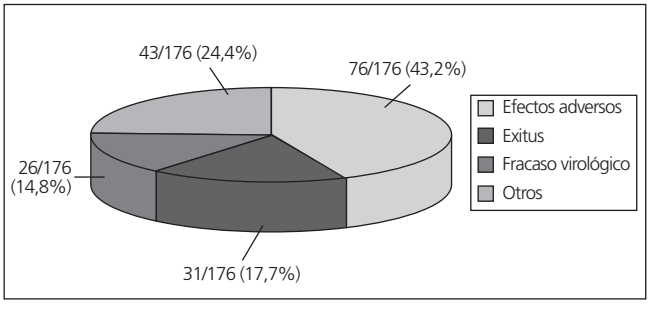

Fig. 1. Causas de discontinuación del tratamiento con tenofovir durante el estudio.

De entre todos los pacientes (n = 458) que se mantenían con esquemas antirretrovirales que incluyeran TDF al final del seguimiento, el 9,5% habían estado por lo menos tres años en tratamiento, el 30,3% entre dos y tres años, el 25,5% entre uno y dos años y el resto (34,6%) entre un mes y un año. Para el total de individuos incluidos en el estudio, se determinó una mediana de tiempo en tratamiento con TDF de 34,7 meses (29,3-40,0).

Los EA que motivaron la discontinuación del tratamiento por intolerancia al fármaco fueron, principalmente, náuseas, vómitos, diarreas y cefaleas.

El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier (Tabla II) mostró que partir con niveles de creatinina considerados normales estaba relacionado con una mayor probabilidad de discontinuación (p = 0,0042). No se asoció ningún parámetro analítico basal anormal a mayor probabilidad de discontinuación de tratamiento.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, casi a uno de cada cuatro sujetos que iniciaron la terapia con TDF durante el seguimiento se le discontinuó el tratamiento con este fármaco. Esta proporción es, en principio, mayor que las expresadas por otros autores[6-8], si bien estos hallazgos se realizaron sobre pacientes incluidos en estudios controlados y durante un periodo de seguimiento menor. En este sentido se explica también el porcentaje superior de pacientes con pérdida de seguimiento detectado en nuestro estudio.

La principal causa detectada de discontinuación fueron los EA. Estos resultados van en la línea de los publicados

Tabla II. Análisis de supervivencia de Kaplan Meier para identificar factores predictivos de discontinuación

Variable	*n*	*Eventos*	*% Continúa tratamiento*	*p*
Supervivencia	733	176	76,0	
Sexo				
Hombre	581	136	76,6	0,3624
Mujer	152	40	73,7	
Edad				
< 35 años	192	51	73,4	0,2890
35-39 años	200	41	79,5	
40-43 años	180	43	76,1	
> 43 años	161	41	74,5	
Factor de riesgo				
ADVP	485	118	75,7	0,4548
Homosexual	87	16	81,6	
Heterosexual	120	31	74,2	
Otros	17	6	64,7	
Desconocido	24	5	79,3	
Estadio				
A	257	59	77,0	0,6434
B	190	45	76,3	
C	286	72	74,8	
Adherencia anterior				
Cumple	422	87	79,4	0,4672
No cumple	311	89	71,4	
Co-infección VHC				
Sí	480	121	74,8	0,2967
No	253	55	78,3	
Co-infección VHB				
Sí	61	9	85,3	0,1335
No	672	167	75,2	
Resistencias previas				
Sí	272	79	71,0	0,2699
No	461	97	79,0	
Hipofosfatemia basal				
Grado 0	294	44	85,0	0,6379
Grado 1	30	3	90,0	
Grado 2	5	2	60,0	
Grado 3	0	0	0	
Grado 4	1	0	100,0	
Creatininemia basal				
Grado 0	389	95	75,6	*0,0042*
Grado 1	226	42	81,4	
Grado 2	3	0	100,0	
Grado 3	1	1	0	
CD4				
> 350	336	75	77,3	0,0582
200-350	189	41	78,3	
< 200	208	60	71,2	
CVP				
Indetectable	317	66	79,2	0,0970
Detectable	416	110	73,6	

por Schooley y cols.[8] o Squires y cols.[21] en sendos ensayos clínicos sobre pacientes VIH pretratados y asignados a recibir TDF como parte de su nuevo TARGA. Diversos estudios como los de Mocroft y cols.[6] o los de d'Arminio Monforte y cols.[22,23] muestran cómo suele existir un alto porcentaje de discontinuación del TARGA, sobre todo al inicio de la terapia con un nuevo fármaco o combinación, fundamentalmente debido a toxicidades, aspecto que también ha sido aquí confirmado. Todos los EA que motivaron la discontinuación del tratamiento con TDF se encontraban recogidos en la ficha técnica del producto y coinciden con los expresados por Nelson y cols.[24] en el análisis de la seguridad del fármaco en los cuatro primeros años post-autorización. Pese a ello, el perfil de seguridad de TDF no está completamente descrito.

La segunda causa de discontinuación del tratamiento, por delante incluso del FV, fue el exitus. Alguno de los factores que podrían estar implicados en la aparición de este importante número de eventos podrían ser el porcentaje de pacientes que se encontraban en un estadio SIDA de la enfermedad (64,0%, datos no mostrados) y que un 37,1% del total de sujetos del estudio presentaban resistencias adquiridas a, por lo menos, un fármaco antirretroviral (Tabla I). Pese al amplio tiempo en seguimiento de los pacientes del estudio (34,7 meses de media) y al alto porcentaje de sujetos cuya vía de adquisición de la enfermedad fue predominantemente el uso de drogas por vía parenteral, no pudo establecerse una relación entre todos estos factores y una mayor probabilidad de discontinuación de la terapia tal y como encontraron Mocroft y cols.[25] en su estudio sobre pacientes con amplia experiencia en el tratamiento antirretroviral.

La modificación del tratamiento debida a FV fue del 14,8%. Como era de esperar, al ser este un estudio observacional, discontinuaron la terapia por aparición de resistencias, un porcentaje de individuos superior al expresado por Squires y cols.[21] en un ensayo clínico en pacientes con TARGA que incluía TDF en pacientes pretratados.

Un importante número de individuos discontinuó la terapia con TDF tras la aparición de las alertas emitidas por el MSC[19,20]. Sin embargo, el bajo porcentaje de sujetos que inicialmente estaban tratados concomitantemente con dos INTI (3,5%) hace difícil valorar la efectividad de esta estrategia terapéutica. La bibliografía actualmente disponible advierte de la posible menor utilidad de estos regímenes en el tratamiento antirretroviral[11].

El hecho de partir con niveles normales de creatinina se ha asociado a un mayor riesgo de discontinuación del tratamiento con TDF. Sin embargo, consideramos que estos resultados deben tomarse con cautela ya que, aunque la diferencia observada es estadísticamente significativa, la baja prevalencia del efecto estudiado hace que la distribución de pacientes en los distintos grados de alteración de los niveles de creatinina sea muy heterogénea (Tabla II). Contrariamente a lo aquí expuesto, otros autores como Nelson y cols.[24] asociaron el hecho de tener altos niveles de creatinina basales a mayor probabilidad de discontinuación del tratamiento con TDF, en este caso por aparición de nefrotoxicidad. Algunos autores[26,27] han propuesto una monitorización intensiva de los parámetros de función renal, incluyendo la variación en los niveles de creatinina, fundamentalmente durante las primeras semanas de tratamiento con TDF, ya que una modificación significativa de los niveles de creatinina sérica

podría indicar una posible toxicidad renal debida al fármaco. Otros factores igualmente analizados por estos autores[22,24], como el aumento en la edad de los pacientes o bajos valores de CD4 no han podido ser confirmados en nuestro estudio como predictores de discontinuación.

Por otra parte, no se asoció ningún parámetro analítico basal anormal a mayor probabilidad de discontinuación de tratamiento, incluyendo los ya mencionados niveles de CD4 o el hecho de partir con cifras de CVP más elevadas. Estos resultados son similares a los expresados por Spire y cols.[28] o Bongiovanni y cols.[29], quienes realizaron investigaciones similares para determinar factores predictivos de discontinuación con otros fármacos antirretrovirales. Tampoco pudo establecerse ninguna relación entre la adherencia previa al TARGA y un mayor riesgo de finalización de la terapia con TDF.

Al margen de las ya expuestas, existen algunas limitaciones en este estudio. La primera de ellas es que este fue un estudio retrospectivo, por lo que los resultados aquí mostrados deben ser confirmados en futuras investigaciones prospectivas diseñadas al efecto. Además, sólo se imputó una causa de discontinuación a cada individuo, a pesar de que, como es sabido, suelen ser varios factores los que influyen a la hora de no seguir con un tratamiento antirretroviral.

En conclusión, durante el estudio, casi una cuarta parte de los pacientes discontinuó el tratamiento con TDF, fundamentalmente debido a EA. Los sujetos con niveles normales de creatinina basal fueron los que tuvieron mayor riesgo de discontinuar. Este aspecto debe ser tenido en cuenta a la hora de iniciar el tratamiento con dicho fármaco, especialmente cuando no existen otras opciones terapéuticas disponibles, incidiéndose en la monitorización estrecha de estos parámetros durante la terapia con TDF.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer la colaboración prestada para la realización de este estudio a todo el personal de los respectivos servicios de farmacia y unidades de enfermedades infecciosas de los hospitales participantes.

Bibliografía

1. Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, et al. Recomendaciones de GESIDA/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (enero 2007). Enferm Infecc Microbiol Clin 2007; 25: 32-53.
2. Escobar I, Knobel H, Polo R, Ortega L, Martín Conde MT, Casado JL, et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en el año 2004. Farm Hosp 2004 (Supl. 1): 6-18.
3. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV infection convened by the U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. (citado 17-01-2007). Disponible en: http:// www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/adultandadolescentGL.pdf.
4. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity an mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med 1998; 338: 853-60.
5. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patient infected with HIV-1. EuroSIDA study group. Lancet 1998; 352: 1725-30.
6. Mocroft A, Youle M, Moore A, Sabin C, Madge S, Cozzi A, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: result from a single treatment centre. AIDS 2001; 15: 185-94.
7. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, Dejesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. JAMA 2004; 292: 191-201.
8. Schooley RT, Ruane P, Myers R, Beall G, Lampiris H, Berger D, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48 week, randomized, double-blind study. AIDS 2002; 16: 1257-63.
9. Lyseng-Williamson KA, Reynolds NA, Plosker GL. Tenofovir disoproxil fumarate: a review of its use in the management of HIV infection. Drugs 2005; 65: 413-32.
10. Hoogewerf M, Regez R, Schouten W, Weigel H, Frissen P, Brinman K. Change to abacavir-lamivudine-tenofovir combination treatment in patients with HIV-1 who had complete virological suppression. Lancet 2003; 362: 1979-80.
11. Buehlmann M, Chave JP, Flepp M, Schiffer V, Keiser O, Furrer H. Tenofovir-containing nucleoside/nucleotide-only antiretroviral maintenance therapy: decision making and virological outcome. HIV Clin Trials 2006; 7: 48-54.
12. Karra A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni S, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patient: Three cases of renal failure, Fancony síndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. Clin Infect Dis 2003; 36: 1070-3.
13. Rollot F, Nazal E, Chauvelot-Moachon L, Kelaidi C, Daniel N, Saba M, et al. Tenofovir-related Fancony sindrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: The role of lopinavir-ritonavir-didanosine. Clin Infect Dis 2003; 37: e174-6.
14. Gallant J, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. Clin Infect Dis 2005; 40: 1194-8.
15. Schaaf B, Aries SP, Kramme E, Steinhoff J, Dalhoff K. Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infec Dis 2003; 37: e41-3.
16. Callens S, De Roo A, Colebunders R. Fancony-like syndrome and rhabdomyolysis in a person with HIV infection on highly active antiretroviral treatment including tenofovir. J Infect 2003; 47: 262-3.
17. Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, Gallant JE, Staszewski S, Launay-Vacher V, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 743-6.
18. Jones R, Stebbing J, Nelson M, Moyle G, Bower M, Mandalia S, et al. Renal dysfunction with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy regimens is not observed more frequently: a cohort and case-control study. J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 37: 1489-95.
19. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: Administración de didanosina y tenofovir: Nuevos datos de eficacia y seguridad desaconsejan su uso concomitante. (citado 19-07-2006). Disponible en: www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/didanosina.htm

20. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: Falta de respuesta virológica prematura en pacientes con infección por VIH tratados con tenofovir en combinación con lamivudina y abacavir. (citado 19-07-2006). Disponible en: www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/tenofovir.htm
21. Squires K, Pozniak A, Pierone G, Steinhart CR, Berger D, Bellos NC, et al. Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection. Ann Intern Med 2003; 139: 313-20.
22. D'arminio-Monforte A, Testa L, Adorni F, Chiesa E, Bini T, Moscatelli GC, et al. Clinical outcome of failure of highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-experienced patients in advanced stages of HIV-1 infection. AIDS 1998; 12: 1631-7.
23. D'arminio-Monforte A, Cozzi A, Rezza G, Pezzotti P, Antinori A, Phillips A, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. AIDS 2000; 14: 499-507.
24. Nelson M, Cooper D, Schooley R, Katlama C, Montaner J, Curtis S, et al. The safety of tenofovir DF for the treatment of HIV infection: The first four years. In: 13th Conference on retroviruses and Opportunistic Infections; February 5-8, 2006. Denver. Abstract 781.
25. Mocroft A, Gatell J, Reiss P, Ledergerber B, Kirk O, Vella S, et al. Causes of death in HIV infection: the key determinant to define the clinical response to anti-HIV therapy. AIDS 2004; 17: 2333-5.
26. Zimmermann A, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: A case of multiple drug interaction. Clin Infec Dis 2006; 42: 283-90.
27. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS, Vittecoq D, Cheng A, Kreft C, et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. AIDS 2004; 7: 1014-6.
28. Spire B, Carrieri P, Garzot MA, L'henaff M, Obadia Y. Factors associated with efavirenz discontinuation in a large community-based simple of patients. AIDS care 2004; 16: 558-64.
29. Bongiovanni M, Cicconi P, Landonio S, Meraviglia P, Testa L, di Biagio A, et al. Predictive factors of lopinavir/ritonavir discontinuation for drug-related toxicity: Results from a cohort of 416 multi-experienced HIV-infected individuals. Int J Antimicrob Agents 2005; 26: 88-91.