



INFORME CENADIM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Didanosina 10mg/mL líquido oral 2g; 100mg y 400mg tableta
Indicación específica:	Tratamiento de la infección por el VIH
Número de casos anuales:	-----
Motivo de la solicitud:	Exclusión del PNUME

II. Datos de los medicamentos

Denominación Internacional:	Común	Didanosina
Formulación para exclusión	propuesta	Didanosina 10mg/mL líquido oral 2g; 100mg y 400mg tableta
Verificación de Registro Sanitario¹:		Didanosina 10mg/mL líquido oral 2g: 02 Registro Sanitario vencidos (1997 y 2007) Didanosina 100mg tableta: 01 Registro Sanitario vigente como tableta masticable Didanosina 400mg tableta: 01 Registro Sanitario vigente como cápsulas de liberación retardada
Alternativas en el PNUME²:		Otros fármacos inhibidores nucleósido de la transcriptasa inversa – INTI (abacavir, lamivudina, zidovudina, tenofovir disoproxil fumarato)

III. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

LUGAR EN LA TERAPIA:

Didanosina, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicada para el tratamiento de pacientes infectados por VIH-1, generalmente se utiliza en regímenes de múltiples fármacos que incluyen otro inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa (INTI) y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (INNTI) o un inhibidor de la proteasa del VIH (IP)^{3,4}.

A. Adultos y adolescentes sin tratamiento antirretroviral previo (*naives*)

- Didanosina no está incluida en los regímenes antirretrovirales preferidos o alternativos para el tratamiento inicial de pacientes adultos y adolescentes sin tratamiento antirretroviral previo recomendados por el Panel de Guías Clínicas

¹ Registro de Productos Farmacéuticos. Sistema Integrado de Información (SI-DIGEMID). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Ministerio de Salud del Perú, 2014.

² Resolución Ministerial N°599-2012-MINSA. Documento Técnico "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud". Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Ministerio de Salud. Perú, 2012 [acceso 15 set 2014].

³ DRUGDEX® Evaluations. In: Micromedex 2.0. Truven Health Analytics Inc. 2014 [acceso 15 set 2014]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>

⁴ AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists. In: Medicines Complete © The Pharmaceutical Press 2013 [acceso 13 oct 2014]. Disponible en: <https://www.medicinescomplete.com>



para el uso de agentes antirretrovirales del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (*Department of Health and Human Services, HHS*)^{5,6}.

Regímenes o componentes antirretrovirales no recomendados como terapia inicial:

Medicamentos Antirretrovirales	Razones para NO recomendar su uso como terapia inicial
ddl + 3TC (o FTC) ^{7,8}	- Eficacia virológica inferior. - Limitada experiencia en ensayos clínicos. - Toxicidad de didanosina (pancreatitis, neuropatía periférica).
ddl + TDF (All) ^{9,10,11}	- Alta tasa de falla virológica temprana. - Rápida selección de mutantes resistentes. - Potencial falta de respuesta inmunológica o disminución de los recuentos de células T CD4+. - Incrementa la concentración de didanosina con riesgo de toxicidad incluyendo pancreatitis y acidosis láctica.
ddl + d4T (All) ^{12,13,14}	- Alta incidencia de toxicidad (neuropatía periférica, pancreatitis, acidosis láctica). - La combinación ha sido implicada en la muerte de varias mujeres embarazadas infectadas por el VIH secundarias a acidosis láctica severa con o sin esteatosis hepática y pancreatitis.

Grado de recomendación: A=fuerte

Calidad de la evidencia: II=datos de ensayos no aleatorios bien diseñados o estudios de cohortes con los resultados clínicos a largo plazo)

Abreviaturas: ddl=didanosina; 3TC=lamivudina; FTC=emtricitabina; TDF=tenofovir disoproxil fumarato; d4T=estavudina

- En la Guía Clínica de la Sociedad Clínica Europea del SIDA, publicada en junio del 2014, se recomienda usar la combinación didanosina + lamivudina o didanosina + emtricitabina en regímenes iniciales para adultos infectados por el VIH sin tratamiento antirretroviral previo únicamente si no se dispone o no se toleran otros INTIs recomendados.¹⁵

B. Adultos y Adolescentes previamente tratados con antirretrovirales

- La monoterapia o los regímenes duales que sólo incluyen INTIs ya no se recomiendan.

⁵ AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists. In: Medicines Complete © The Pharmaceutical Press 2013 [acceso 13 oct 2014. Disponible en: <https://www.medicinescomplete.com>

⁶ Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 2014 [acceso 06 oct 2014]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>

⁷ DRUGDEX® Evaluations. In: Micromedex 2.0. Truven Health Analytics Inc. 2014 [acceso 15 set 2014]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>

⁸ AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists. In: Medicines Complete © The Pharmaceutical Press 2013 [acceso 13 oct 2014. Disponible en: <https://www.medicinescomplete.com>

⁹ DRUGDEX® Evaluations. In: Micromedex 2.0. Truven Health Analytics Inc. 2014 [acceso 15 set 2014]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>

¹⁰ AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists. In: Medicines Complete © The Pharmaceutical Press 2013 [acceso 13 oct 2014. Disponible en: <https://www.medicinescomplete.com>

¹¹ Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 2014 [acceso 06 oct 2014]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>

¹² DRUGDEX® Evaluations. In: Micromedex 2.0. Truven Health Analytics Inc. 2014 [acceso 15 set 2014]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>

¹³ AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists. In: Medicines Complete © The Pharmaceutical Press 2013 [acceso 13 oct 2014. Disponible en: <https://www.medicinescomplete.com>

¹⁴ Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 2014 [acceso 06 oct 2014]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>

¹⁵ EACS - European AIDS Clinical Society. Guidelines 7.02. 2014 [acceso 06 oct 2014]. Disponible en: http://www.eacsociety.org/Portals/0/140601_EACS%20EN7.02.pdf



- Regímenes antirretrovirales que no deben ser ofrecidos en cualquier momento de la terapia:

	Razón principal	Excepción
ddl + d4T (All)¹⁶	<ul style="list-style-type: none"> - Alta incidencia de toxicidad: neuropatía periférica, pancreatitis e hiperlactatemia. - Reportes de casos graves, incluso mortales, de acidosis láctica con esteatosis hepática con o sin pancreatitis en mujeres embarazadas. 	Sin excepción
ddl + TDF (All)¹⁷	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de las concentraciones de didanosina y grave toxicidad. - Potencial para la falta de respuesta inmunológica y/o disminución del recuento de células T CD4+ - Alta tasa de fracaso virológico temprano. - Rápida selección de mutantes resistentes. 	Los médicos que atienden a pacientes clínicamente estables con regímenes que contienen didanosina + tenofovir deben considerar cambiar a los INTIs para evitar esta combinación.
Regímenes Triple de INTIs (AI) a excepción de ABC/AZT/3TC (BI) o posiblemente TDF + ZDV/3TC (BII)¹⁸	<ul style="list-style-type: none"> - Alta tasa de no respuesta virológica temprana cuando se utilizaron combinaciones triples de INTIs, incluyendo ABC/TDF/3TC y TDF/ddI/3TC, como pauta inicial en pacientes <i>naïve</i>. - Otros regímenes triples de INTIs no han sido evaluados. 	ABC/ZDV/3TC (BI) y posiblemente, TDF + ZDV/3TC (BII) en pacientes en los que otras combinaciones no son deseables.

Grado de recomendación: A=fuerte; B=moderado; C=Opcional
 Calidad de la evidencia: I=datos de ensayos controlados aleatorios; II=datos de ensayos no aleatorios bien diseñados o estudios de cohortes con los resultados clínicos a largo plazo; III=opinión de expertos
 Abreviaturas: ddl=didanosina; d4T=estavudina; TDF=tenofovir disoproxil fumarato; ABC=abacavir; AZT=zidovudina; 3TC=lamivudina

C. Pacientes pediátricos sin tratamiento antirretroviral previo

- El panel del HHS recomienda didanosina + zidovudina o didanosina + (lamivudina o emtricitabina) como alternativas (no preferidas) de las opciones duales de INTIs para uso en regímenes basados en IPs o INTIs en niños^{19,20,21}.

Ventajas y desventajas de regímenes antirretrovirales recomendados para la terapia inicial en niños con edad ≥ 2 semanas²².

¹⁶ Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 2014 [acceso 06 oct 2014]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>

¹⁷ Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 2014 [acceso 06 oct 2014]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>

¹⁸ Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 2014 [acceso 06 oct 2014]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>

¹⁹ DRUGDEX® Evaluations. In: Micromedex 2.0. Truven Health Analytics Inc. 2014 [acceso 15 set 2014]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>

²⁰ AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists. In: Medicines Complete © The Pharmaceutical Press 2013 [acceso 13 oct 2014]. Disponible en: <https://www.medicinescomplete.com>

²¹ Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. 2014 [acceso 06 oct 2014]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>

²² Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. 2014 [acceso 06 oct 2014]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>



Regímenes duales de INTIs	Ventajas	Desventajas
ddl + (3TC o FTC) (BI*)	<ul style="list-style-type: none"> - Las cápsulas de liberación retardada de ddl pueden permitir la dosificación de una vez al día en niños de ≥ 6 años con peso ≥ 20kg, capaz de tragar las cápsulas, y que pueden recibir la dosificación de adultos una vez al día con la FTC. - FTC disponible como una formulación líquida administrada una vez al día. 	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto de los alimentos (tomar ddl 1 hora antes o 2 horas después de la comida). Algunos expertos dan ddl sin tener en cuenta la alimentación, en los lactantes o cuando la adherencia es un problema. - Experiencia pediátrica limitada usando cápsulas de liberación retardada de ddl en los niños más pequeños. - Pancreatitis, neurotoxicidad con ddl.
ZDV + ddl (BII)	<ul style="list-style-type: none"> - Amplia experiencia pediátrica. - Las cápsulas de liberación retardada de ddl pueden permitir la administración de una dosis diaria de ddl en niños mayores capaces de tragar cápsulas, y que pueden recibir las dosis para adultos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Supresión de la médula ósea y la lipoatrofia con ZDV. - Pancreatitis, neurotoxicidad con ddl. - Formulación líquida de ddl es menos aceptable que la formulación líquida de 3TC o FTC. - Efecto de los alimentos (tomar ddl 1 hora antes o 2 horas después de la comida). Algunos expertos dan ddl sin tener en cuenta a la alimentación en los lactantes o cuando la adherencia es un problema.

Grado de la recomendación: A=fuerte; B=moderado; C=Opcional

Nivel de la evidencia: I=Uno o más ensayos aleatorios en niños[†] con resultados clínicos y/o variables finales validadas; I*=Uno o más ensayos aleatorios en adultos con resultados clínicos y/o parámetros de laboratorio validados acompañado de datos en niños[†] de uno o más ensayos no aleatorios bien diseñado o estudios observacionales de cohortes con los resultados clínicos a largo plazo; II=Uno o más ensayos no aleatorios bien diseñado, o estudios observacionales de cohortes en niños[†] con resultados a largo plazo; II*=Uno o más ensayos no aleatorios bien diseñado o estudios observacionales en adultos con los resultados clínicos a largo plazo, acompañado de datos en niños[†] de uno o más ensayos no aleatorizados o estudios de cohorte con resultados clínicos; III=opinión de los expertos.

† Los estudios incluyen a niños o adolescentes, los estudios no están limitados a los adolescentes post-púberes.

Abreviaturas: ddl=didanosina; 3TC=lamivudina; FTC=emtricitabina; TDF=tenofovir disoproxil fumarato; d4T=estavudina

- La combinación de didanosina + estavudina se ha asociado con una alta incidencia de toxicidad y no se recomienda para su uso en regímenes antirretrovirales iniciales en los niños^{23,24,25}. En estudios con poca cantidad de pacientes pediátricos, didanosina + estavudina demostró eficacia virológica y fue bien tolerada; sin embargo, en los estudios en adultos, estavudina más regímenes de combinación a base de didanosina se asociaron con mayores tasas de neurotoxicidad, pancreatitis, hiperlactatemia, acidosis láctica y lipodistrofia que las terapias a base de zidovudina + lamivudina²⁶.

²³ DRUGDEX® Evaluations. In: Micromedex 2.0. Truven Health Analytics Inc. 2014 [acceso 15 set 2014]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>

²⁴ AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists. In: Medicines Complete © The Pharmaceutical Press 2013 [acceso 13 oct 2014]. Disponible en: <https://www.medicinescomplete.com>

²⁵ Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. 2014 [acceso 06 oct 2014]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.

²⁶ Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. 2014 [acceso 06 oct 2014]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.



- No se recomiendan la combinación de didanosina + abacavir o didanosina + tenofovir para uso en regímenes antirretrovirales iniciales en pacientes pediátricos debido a datos insuficientes^{27,28,29}.
- Un régimen de tres INTIs (tenofovir + didanosina + lamivudina o emtricitabina) no debe utilizarse en pacientes pediátricos, debido al porcentaje de falla virológica temprana reportada cuando este régimen triple de INTRs se utiliza como terapia inicial en adultos sin tratamiento previo^{30,31,32}.

D. Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

- En la revisión sobre la terapia antirretroviral para la infección por VIH en lactantes y niños publicada por la OMS en el 2010, se recomienda:³³

- ABC + ddl es una alternativa (segunda línea de tratamiento basada en INTIs) tras el fracaso en un régimen de primera línea de AZT o d4T + 3TC, ABC + 3TC. **(Recomendación fuerte, calidad de evidencia baja)**

- AZT + ddl es una alternativa (segunda línea de tratamiento basada en INTIs) tras el fracaso en un régimen de primera línea ABC + 3TC, AZT + 3TC. **(Recomendación fuerte, calidad de evidencia baja)**

Abreviaturas: ddl=didanosina; 3TC=lamivudina; d4T=estavudina; ABC=abacavir; AZT=zidovudina

- En las directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH publicada por la OMS en el 2013, se recomienda el uso de didanosina como una opción de reserva en situaciones especiales, en los regímenes antirretrovirales de segunda línea para adultos, adolescentes y niños, no se recomiendan como alternativas preferidas, dado que no aportan ventajas específicas, aumentan la toxicidad, complejidad y el costo del tratamiento^{34,35}; asimismo, se asocia con menor eficacia y requisitos de dosificación poco convenientes. Sostienen que los países deberían pasar a las personas que actualmente reciben didanosina a regímenes más óptimos tan pronto como sea posible. Por ejemplo, lamivudina puede reemplazar a didanosina en regímenes de segunda línea recomendados por la OMS³⁶.

²⁷ DRUGDEX® Evaluations. In: Micromedex 2.0. Truven Health Analytics Inc. 2014 [acceso 15 set 2014]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>

²⁸ AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists. In: Medicines Complete © The Pharmaceutical Press 2013 [acceso 13 oct 2014]. Disponible en: <https://www.medicinescomplete.com>

²⁹ Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. 2014 [acceso 06 oct 2014]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.

³⁰ DRUGDEX® Evaluations. In: Micromedex 2.0. Truven Health Analytics Inc. 2014 [acceso 15 set 2014]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>

³¹ AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists. In: Medicines Complete © The Pharmaceutical Press 2013 [acceso 13 oct 2014]. Disponible en: <https://www.medicinescomplete.com>

³² Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. 2014 [acceso 06 oct 2014]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.

³³ World Health Organization. Therapy for HIV Infection in Infants and Children: Towards Universal Access. Recommendations for a public health approach. Revision. 2010 [acceso 09 oct 2014]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599801_eng.pdf?ua=1

³⁴ Organización Mundial de la Salud. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública, junio de 2013 [acceso 07 oct 2014]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/129493/1/9789243505725_spa.pdf?ua=1&ua=1

³⁵ Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento antirretroviral bajo la lupa: un análisis de salud pública en Latinoamérica y el Caribe. Washington, DC: OPS, 2013 [acceso 07 oct 2014]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=23711+&Itemid=999999&lang=es

³⁶ World Health Organization. March 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, 2014 [acceso 09 oct 2014]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/104264/1/9789241506830_eng.pdf?ua=1



E. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual y VIH/SIDA

En la "Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el VIH" publicada en el 2012, se señala que el uso de didanosina es no apropiado por su posible toxicidad y menor eficacia. Asimismo, en la "Norma Técnica de Salud para la Atención Integral y Tratamiento Antirretroviral de los Niños, Niñas y Adolescentes infectados por el VIH" del 2013, se menciona que didanosina y estavudina han sido discontinuados por su toxicidad y efectos adversos, y sólo se mantendrán en pacientes continuadores que no presenten efectos adversos y con carga viral indetectable^{37,38}.

IV. Tratamiento

Adultos: La dosis diaria recomendada se basa en el peso del paciente.³⁹

Polvo para solución oral:

<60kg: 125mg dos veces al día (de preferencia) o 250mg una vez al día
≥60kg: 200mg dos veces al día (de preferencia) o 400mg una vez al día

Tabletas masticables y dispersables o cápsula de liberación retardada:

25 a <60kg: 250mg una vez al día
≥60kg: 400mg una vez al día

Niños: La dosis diaria recomendada, basada en la superficie corporal, es de 240mg/m²/día (180mg/m²/día en combinación con zidovudina) en regímenes de una vez al día o dos veces al día.⁴⁰

	Área de superficie corporal (m ²)	Dosis diaria total (mg/día)	Dos veces al día (comprimidos, mg)	Una vez al día (comprimidos, mg)
240mg/m²/día	0.5	120	50 + 25	100 + 25
	1.0	240	100 + 25	100 + 150
	1.5	360	150 + 25	150 + 150 + 50
180mg/m²/día	0.5	90	25 + 25	50 + 50
	1.0	180	50 + 50	150 + 25
	1.5	270	100 + 50	150 + 100 + 25

V. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

La principal toxicidad reportada con el uso de didanosina son pancreatitis potencialmente fatal, acidosis láctica, hepatomegalia severa con esteatosis, neuropatía periférica, cambios en la retina y neuritis óptica.⁴¹

³⁷ Resolución Ministerial N° 607-2012/MINSA. Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Ministerio de Salud. Perú. 2012

³⁸ Resolución Ministerial N° 563-2013/MINSA. Norma Técnica de Salud para la Atención Integral y Tratamiento Antirretroviral de los Niños, Niñas y Adolescentes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Ministerio de Salud. Perú. 2013

³⁹ AEMPS - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. VIDEX 100mg comprimidos masticables y dispersables, 2g polvo para solución oral. Centro de Información online de Medicamentos – CIMA. 2014 [acceso 07 oct 2014] Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

⁴⁰ AEMPS - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. VIDEX 100mg comprimidos masticables y dispersables, 2g polvo para solución oral. Centro de Información online de Medicamentos – CIMA. 2014 [acceso 07 oct 2014] Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

⁴¹ AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists. In: Medicines Complete © The Pharmaceutical Press 2013 [acceso 13 oct 2014. Disponible en: <https://www.medicinescomplete.com>



Reacciones adversas observadas con el uso de didanosina en **adultos**:⁴²

- Pancreatitis, que en algunos casos puede ser fatal, se ha notificado en <1% de los pacientes; los pacientes con VIH avanzada o historial de pancreatitis pueden tener mayor riesgo de desarrollar pancreatitis.
- Síntomas neurológicos periféricos (8%).
- Redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia), que incluye pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo).
- Anomalías metabólicas, tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia y hiperlactacidemia.
- Osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado. Se desconoce la frecuencia de esta reacción.
- Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes con deficiencia inmune grave, puede presentar una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas.
- En los estudios clínicos realizados con didanosina se notificaron las siguientes reacciones adversas (de moderadas a graves), que aparecieron con una frecuencia de $\geq 2\%$ y que se consideraron posiblemente relacionadas con el régimen de estudio: Diarrea (muy frecuente), náuseas, vómitos, dolor abdominal (frecuentes), síntomas neurológicos periféricos (incluyendo neuropatía), cefalea, erupción cutánea y fatiga.

Niños: los datos de seguridad fueron similares a los observados en adultos. Se ha comunicado una mayor hemotoxicidad en la combinación con zidovudina en relación a la monoterapia con didanosina. Un pequeño número de niños ha presentado cambios retinianos o del nervio óptico, generalmente con dosis superiores a las recomendadas.⁴³

Post-comercialización: se han notificado casos de acidosis láctica, en ocasiones fatal, generalmente asociados con hepatomegalia severa y esteatosis hepática. Se han identificado las siguientes reacciones durante la comercialización de didanosina:

- Sialoadenitis, anemia, leucopenia, trombocitopenia, reacción anafiláctica, acidosis láctica, anorexia, hiper/hipoglucemia, diabetes mellitus, sequedad ocular, despigmentación de la retina, neuritis óptica, flatulencia, aumento de la glándula paratiroidea, sequedad de boca, esteatosis hepática, hepatitis, fallo hepático, alopecia, mialgia (con o sin aumento de la creatina fosfoquinasa), rabdomiolisis incluyendo fallo renal agudo y hemodiálisis, artralgia, miopatía, astenia, escalofríos y fiebre, dolor, aumento de amilasa sérica, fosfatasa alcalina y creatina fosfoquinasa, ginecomastia, hipertensión portal (no cirrótico), síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, debilidad, xerostomía.^{44,45}

La literatura reporta una ventana estrecha entre las concentraciones asociadas a un beneficio terapéutico y aquellas asociadas con la toxicidad, lo cual ayuda a explicar el retiro de didanosina de los INTIs seguros.⁴⁶

⁴² AEMPS - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. VIDEX 100mg comprimidos masticables y dispersables, 2g polvo para solución oral. Centro de Información online de Medicamentos – CIMA. 2014 [acceso 07 oct 2014] Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

⁴³ AEMPS - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. VIDEX 100mg comprimidos masticables y dispersables, 2g polvo para solución oral. Centro de Información online de Medicamentos – CIMA. 2014 [acceso 07 oct 2014] Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

⁴⁴ AEMPS - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. VIDEX 100mg comprimidos masticables y dispersables, 2g polvo para solución oral. Centro de Información online de Medicamentos – CIMA. 2014 [acceso 07 oct 2014] Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

⁴⁵ Courtney V Fletcher. Pharmacology of nucleoside reverse transcriptase inhibitors In: UpToDate. [Revisado, set 2014; actualizado, may 08 2013] [acceso 07 oct 2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>

⁴⁶ AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists. In: Medicines Complete © The Pharmaceutical Press 2013 [acceso 13 oct 2014]. Disponible en: <https://www.medicinescomplete.com>



VI. Conveniencia

La didanosina se administra por vía oral, por lo general como tabletas dispersables/masticable tamponadas, cápsulas con recubrimiento entérico o solución reconstituida. Didanosina se caracteriza por tener débil estabilidad en medio ácido y se afecta fácilmente por el ácido estomacal. Además, aunque didanosina se absorbe rápidamente, la biodisponibilidad es bastante baja (40%).⁴⁷ Las dosis deben tomarse al menos 30 minutos antes o 2 horas después de una comida. La dosis diaria total puede administrarse como una dosis única o en dos dosis divididas, la elección depende tanto de la formulación y concentración utilizada.⁴⁸

La reducción de la dosis puede ser necesaria en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática, aunque no se recomiendan reducción de dosis en pacientes que tienen insuficiencia hepática que no requieren vigilancia estrecha. Algunas formulaciones orales de didanosina pueden no estar disponibles en concentraciones adecuadas para proporcionar las dosis recomendadas en pacientes con insuficiencia renal; alternativamente, una formulación diferente, como una solución oral, se puede usar donde no hay concentraciones adecuadas.⁴⁹

Solución oral pediátrica

Didanosina polvo para solución oral de uso pediátrico debe ser reconstituido mediante la adición de 100mL de agua a la botella etiquetada que contiene 2g de didanosina, para proporcionar una solución que contiene 20mg del fármaco por mL. Inmediatamente después de la reconstitución, la solución de 20mg/mL debe ser mezclada con una cantidad igual de un antiácido (Mylanta® Maximum Strength Suspensión Oral) para proporcionar una mezcla final que contiene 10mg de didanosina por mL. Esta mezcla final debe agitarse bien antes de retirar cada dosis. Se utiliza generalmente en los niños, pero puede usarse en adultos.⁵⁰

Tabletas masticables y dispersables

Las tabletas deben masticarse por completo o dispersarse en agua antes de su ingesta (2 tabletas en 30mL de agua). Para dispersar la tableta, agítese hasta obtener una dispersión uniforme y bébase inmediatamente todo el preparado. Si se desea mejorar el sabor, la dispersión puede diluirse en el zumo de manzana. Agitar la dispersión antes de tomarla.⁵¹ Las tabletas masticables incluyen un compuesto tampón antiácido para neutralizar el ácido del estómago; son grandes, frágiles y de sabor desagradable, y el compuesto de amortiguación tiende a causar diarrea, por lo cual la formulación con cubierta entérica se tolera mejor y es la preferida.⁵²

Cápsulas de liberación retardada

Las cápsulas deben tragarse enteras y no deben abrir, triturar, masticar o diluir. Las cápsulas de liberación retardada se usan en los adultos, y también pueden ser utilizados

⁴⁷ World Health Organization. Therapy for HIV Infection in Infants and Children: Towards Universal Access. Recommendations for a public health approach. Revision. 2010 [acceso 09 oct 2014]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599801_eng.pdf?ua=1

⁴⁸ Martindale - The Complete Drug Reference. In: Micromedex 2.0. Truven Health Analytics Inc. c2013 [acceso 07 oct 2014]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com>

⁴⁹ Courtney V Fletcher. Pharmacology of nucleoside reverse transcriptase inhibitors In: UpToDate. [Revisado, set 2014; actualizado, may 08 2013] [acceso 07 oct 2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>

⁵⁰ AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists. In: Medicines Complete © The Pharmaceutical Press 2013 [acceso 13 oct 2014]. Disponible en: <https://www.medicinescomplete.com>

⁵¹ AEMPS - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. VIDEX 100mg comprimidos masticables y dispersables, 2g polvo para solución oral. Centro de Información online de Medicamentos – CIMA. 2014 [acceso 07 oct 2014] Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTécnicas.do?metodo=detalleForm>

⁵² World Health Organization. Therapy for HIV Infection in Infants and Children: Towards Universal Access. Recommendations for a public health approach. Revision. 2010 [acceso 09 oct 2014]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599801_eng.pdf?ua=1



en niños que pesan al menos 20kg que pueden tragar cápsulas. Sólo debe ser administrado en un régimen de una vez al día.⁵³

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

- Dosificación: Adultos

Rango usual de dosis: 240mg a 400mg en regímenes de una vez o dos veces al día, dependiendo del peso corporal del paciente.

- Costo del Tratamiento:

Medicamento	Dosis Diaria	Costo Unidad S/.	Costo del Tratamiento Diario S/.
Didanosina 10mg/mL líquido oral 2g	400mg	---	---
Didanosina 100mg tableta	400mg	1.06 ⁵⁴	4.24

- Consumo de Didanosina 100mg tableta

- Ministerio de Salud

Información de Productos desde enero 2009 hasta el mes de setiembre 2010		
Didanosina 100mg tableta		
DIRESA	Consumo Total Ene2009 a Set2010	Stock Final a Set 2010
CALLAO (LIMA I)	752	991
LIMA CIUDAD (LIMA V)	3698	39857
LORETO	55	0
Total general	4505	40848
Fuente: Productos de ICI SISMED reportada a nivel nacional y prestadores de salud de RENAES		

- ESSALUD

Prestador	Principio Activo (DCI)	Concentración	Forma Farmacéutica	Consumo (2012)	Consumo (2011)
Redes Asistenciales a nivel nacional	Didanosina	10mg/mL x 2g	Polvo para líquido oral	0	0

- Venta de Didanosina por forma de dosificación por región en todo el mundo⁵⁵

Didanosina en todas las formas de dosificación

Ventas (en \$ USD)			
	31 Mar 2014	31 Mar 2013	% Cambio
Estados Unidos	9.1M	12.5M	-27.2%
5 Top de Europa: Francia, Alemania, Italia, España, Reino Unido	6M	8.4M	-28.6%
Resto de Europa: Austria, Bielorrusia, Bélgica, Bulgaria, Croacia, República Checa, Dinamarca, Estonia, Finlandia, Grecia, Hungría, Irlanda, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Holanda, Noruega, Polonia, Portugal, Rumania, Rusia, Eslovaquia, Eslovenia, Suecia, Suiza.	9.1M	9.1M	0%
América Latina: Argentina, Brasil, Centroamérica, Chile, Colombia, República Dominicana, Ecuador, México, Perú, Uruguay, Venezuela.	0.1M	0.1M	0%
Resto del mundo: Argelia, Australia, Bangladesh, Canadá, China, Egipto, África Occidental Francesa, India, Indonesia, Israel, Japón, Jordania, Corea, Kuwait, Líbano, Malasia, Marruecos, Nueva Zelanda, Pakistán, Filipinas, Arabia Saudita, Singapur, Sudáfrica, Taiwán, Tailandia, Túnez, Turquía, Emiratos Árabes Unidos, Vietnam.	4.6M	5.6M	-17.9%
En todo el mundo	28.9M	35.7M	-19.0%

⁵³ AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists. In: Medicines Complete © The Pharmaceutical Press 2013 [acceso 13 oct 2014]. Disponible en: <https://www.medicinescomplete.com>

⁵⁴ DIGEMID. FUENTE: Acceso de Medicamentos. Precios remitidos al SIS setiembre 2010.

⁵⁵ Newport Global Generics. Thomson Reuters. 2014 [acceso 07 oct 2014]. Disponible en: <https://newport.thomson-pharma.com/newport/>



Didanosina en líquido oral

Ventas (en \$ USD)			
	31 Mar 2014	31 Mar 2013	% Cambio
Estados Unidos	0.2M	0.2M	0%
5 Top de Europa: Francia, Alemania, Italia, España, Reino Unido	0M	0M	0%
Resto de Europa: Austria, Bielorrusia, Bélgica, Bulgaria, Croacia, República Checa, Dinamarca, Estonia, Finlandia, Grecia, Hungría, Irlanda, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Holanda, Noruega, Polonia, Portugal, Rumania, Rusia, Eslovaquia, Eslovenia, Suecia, Suiza.	0.2M	0.3M	-33.3%
América Latina: Argentina, Brasil, Centroamérica, Chile, Colombia, República Dominicana, Ecuador, México, Perú, Uruguay, Venezuela.	NA	NA	NA
Resto del mundo: Argelia, Australia, Bangladesh, Canadá, China, Egipto, África Occidental Francesa, India, Indonesia, Israel, Japón, Jordania, Corea, Kuwait, Líbano, Malasia, Marruecos, Nueva Zelanda, Pakistán, Filipinas, Arabia Saudita, Singapur, Sudáfrica, Taiwán, Tailandia, Túnez, Turquía, Emiratos Árabes Unidos, Vietnam.	NA	NA	NA
En todo el mundo	0.4M	0.5M	-20.0%

NA: No reporta datos

VIII. Resumen del estatus regulatorio**Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS**

- Didanosina tabletas (tamponados masticables y dispersables) de 100mg y Polvo Tamponado para Solución Oral de 10mg/mL, están considerados en la 18° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS⁵⁶ y en la 4° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños⁵⁷.

Programa de Medicamentos precalificados de la OMS⁵⁸

- Didanosina 2g polvo para solución oral se encuentra en la Lista de la OMS de medicamentos precalificados.

IX. Conclusión:

Basado en la revisión y análisis de la información científica respecto al medicamento Didanosina en todas las formulaciones, el Equipo Técnico acuerda excluirlo del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) porque no se recomienda como alternativas en los regímenes de tratamiento antirretroviral, dado que no aporta ventajas específicas, presenta alta incidencia de toxicidad y aumenta la complejidad del tratamiento.

⁵⁶ 18° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales. Organización Mundial de la Salud. 2013 [acceso 07 oct 2014]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf

⁵⁷ 14° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños. Organización Mundial de la Salud. 2013. [acceso 07 oct 2014]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93143/1/EMLc_4_eng.pdf

⁵⁸ Overview of WHOPARs of prequalified medicinal products. World Health Organization. 2014 [acceso 07 oct 2014]. Disponible en: <http://apps.who.int/prequal/>