

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA, HEPATITIS B Y C EN PEDIATRÍA

Aránzazu Linares Alarcón, Miriam Toca Muñoz y Ana Luna Higuera

Virus de la inmunodeficiencia humana	471	Aspectos prácticos de la atención farmacéutica en estas patologías	482
Introducción	471	Programa de Atención Farmacéutica	482
Tratamiento farmacológico	473	Adherencia al tratamiento antirretroviral en pediatría	484
Hepatitis C	477	Información sobre fármacos antirretrovirales	485
Introducción	477	Información sobre el tratamiento de la hepatitis C	485
Tratamiento farmacológico	477	Información sobre el tratamiento de la hepatitis B	485
Hepatitis B	479	Bibliografía	491
Introducción	479		
Tratamiento farmacológico	480		

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Introducción

El tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha ido evolucionando desde la monoterapia en la década de los 90 hasta la terapia combinada y los avances en prevención de la transmisión vertical, pero aun así la epidemia sigue su avance. Según el programa ONUSIDA en 2008 existían 2,1 millones (entre 1,2 y 2,9) de niños menores de 15 años infectados y se produjeron 430.000 nuevas infecciones ese mismo año.

La principal vía de transmisión en niños es vertical (madre-hijo); se ha conseguido en países desarrollados la disminución de la tasa desde un 40-45% hasta un 1-2% en los últimos años, pero estas cifras resultan diferentes en países subdesarrollados. Se ha identificado el virus en la leche materna, por lo que en todos los casos la lactancia materna está contraindicada.

En nuestro medio actualmente la realización de la serología VIH a la mujer embarazada per-

mite identificar nuevos casos y establecer medidas de prevención para evitar la transmisión vertical, así como realizar un diagnóstico precoz de los lactantes infectados antes de desarrollar signos clínicos.

La historia natural de la enfermedad, la respuesta inmunológica y la evolución de la carga viral (CV) son diferentes en la edad pediátrica y en la adulta (1) y por tanto las consideraciones no siempre son extrapolables en esta etapa de la vida al deber considerar siempre la edad.

Existen tres patrones clínicos de clasificación de evolución natural de la infección por transmisión vertical (2):

- 1) Enfermedad rápidamente progresiva (15-20%): con mayor probabilidad de desarrollar SIDA durante el primer año de vida.
- 2) Infección crónica (75-85%).
- 3) Pacientes no progresores (< 5%): en ellos la enfermedad no progresa.

	< 1 AÑO	1-5 AÑOS	6-12 AÑOS
Categoría inmunológica	Linfocitos CD4/mm ³ (%)		
Categoría 1: no inmunodepresión	> 1.500 (> 25%)	> 1.000 (> 25%)	> 500 (> 25%)
Categoría 2: inmunosupresión moderada	750-1.499 (15-24%)	500-999 (15-24%)	200-499 (15-24%)
Categoría 3: inmunodepresión grave	< 750 (< 15%)	< 500 (< 15%)	< 200 (< 15%)

Tabla 1. *Clasificación inmunológica de la infección por el VIH en el niño (3)*

Los principales factores pronóstico de la infección por el VIH en el niño son la situación clínica e inmunológica y la viremia y tienen un papel fundamental en el enfoque terapéutico.

Hay que tener en cuenta las particularidades inmunoviroológicas de la edad pediátrica:

1. Los valores de linfocitos CD4 varían con la edad: para conocer la situación inmunológica según la edad y los valores de CD4 los Centros para el Control de las Enfermedades (CDC) establecieron en 1994 un sistema de clasificación de la enfermedad por el VIH para los menores de 13 años (tabla 1).

2. El valor de la CV se expresa en copias/ml y es inversamente proporcional al pronóstico. El objetivo del tratamiento antirretroviral (TAR) es lograr y mantener un descenso de la CV a concentraciones indetectables, aunque esto no implica la supresión de la replicación viral en el tejido linfoide y no siempre es posible en niños, pues suelen tener una CV muy elevada como reflejo de la primoinfección e inmadurez inmunológica.

Los linfocitos CD4 y la CV son los más potentes predictores de progresión y de respuesta al TAR, por lo que se deben monitorizar periódicamente.

Los criterios para iniciar el TAR los determina la situación clínica e inmunológica del niño, por lo que resulta importante que esté definida la categoría clínica de cada paciente, ya que la intervención terapéutica ha de fundamentarse en ella (4).

Hay que tener en cuenta que la farmacocinética de los antirretrovirales (ARV) es distinta en los niños y puede modificarse a lo largo de las distintas etapas del desarrollo. Las dosis de ARV deben ajustarse a la edad y al grado de maduración de los pacientes.

Se requieren formas farmacéuticas específicas que permitan la dosificación adaptada a la edad, sencillas de administrar y de características organolépticas agradables para asegurar su aceptación y buena tolerancia.

Las dificultades para llevar a cabo ensayos clínicos en menores hacen que la mayoría de las pautas sea una adaptación de la experiencia previa en adultos. Los niños precisan generalmente dosis más elevadas de los fármacos en proporción al peso o a la superficie corporal. La administración de dosis subóptimas, en especial cuando existe un alto grado de replicación viral, facilita el fracaso terapéutico y la selección precoz de resistencias.

No siempre hay indicación absoluta de iniciar el TAR en niños y cada paciente debe valorarse individualmente; las tendencias actuales de inicio aceptadas internacionalmente son (5, 6):

1. Tratar cuando sea necesario:

- En menores de 12 meses: tratar siempre, no retrasar.
- En niños mayores de 12 meses con infección crónica: retrasar el TAR hasta la indicación absoluta (como en adultos).

2. Iniciar con régimen más potente y menos tóxico: según la situación clínica e inmunológica. Hay que usar el que previsiblemente consiga supresión virológica potente y duradera con la menor toxicidad.

3. No interrumpir el TAR una vez iniciado: no hay datos que apoyen el beneficio de retirarlo y debe mantenerse, salvo toxicidad o mal cumplimiento.

4. Simplificar cuando sea posible, una vez conseguidas la recuperación inmunológica y una óptima supresión virológica prolongadas.

Tratamiento farmacológico

El TAR en niños está basado en la actualidad en la combinación de tres o más ARV. Generalmente se utiliza la combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos (ITIAN) asociados a un inhibidor de la transcriptasa no análogo de los nucleósidos (ITINAN) o a un inhibidor de la proteasa (IP) (6).

En la tabla 2 se detallan los fármacos ARV aprobados para su uso en niños en España en la actualidad (enero de 2011) (7).

FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES NO APROBADOS EN PEDIATRÍA

Muchos de los nuevos ARV no tienen establecidas las dosis para niños, por lo que no se recomienda su empleo por carecer de datos de farmacocinética y farmacodinamia en pacientes pediátricos. No obstante, en circunstancias especiales y en ausencia de otras opciones terapéuticas, debido a la gravedad de la enfermedad, los niños pueden precisar fármacos que no tienen indicación pediátrica. En tal caso deben seguirse las directrices del Real Decreto 1015/2009 (9), por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales:

- (ETV): ITINAN activo frente a cepas resistentes a nevirapina y efavirenz. No está aprobado para menores de 18 años pero puede uti-

lizarse en niños muy pretratados con multirresistencias. La dosis en ensayo clínico en niños actualmente en curso es de 5,2 mg/kg/12 horas.

- Atazanavir (ATV): aprobado para mayores de 16 años, parece el IP con mejor perfil lipídico en niños y adultos. Las dosis ensayadas en niños han sido de 310 mg/m²/24 horas potenciado con RTV.
- Darunavir (DRV): IP no autorizado para su uso en menores de 18 años. Las dosis empleadas de DRV/RTV en el ensayo DELPHI (fase II) demuestran su eficacia cuando se utiliza a dosis de 11-19 mg/kg (más 1,5-2,5 mg/kg de RTV) 2 veces/día. Además los niveles séricos de colesterol y triglicéridos de los niños incluidos en este ensayo se mantienen en el rango normal durante las 48 semanas de estudio (10).
- Tipranavir (TPV): IP no aprobado en niños menores de 12 años, se está evaluando en un ensayo internacional en fase II-III en pediatría. La dosis de 290/115 mg/m² proporciona niveles equivalentes a la dosis estándar de adultos (500/200). Precisa potenciarse con dosis altas de RTV (200 mg/12 horas). Es, junto al DRV, el IP con mejor barrera genética, por lo que puede ser útil en casos de multirresistencia grave (> 20 mutaciones a IP).
- Raltegravir (RGV): primer inhibidor de la integrasa aprobado, con dosis para adultos de 400 mg/12 horas. En menores de 16 años no se ha establecido su seguridad y eficacia.
- Maraviroc (MRV): inhibidor de la entrada del virus (inhibidor de CCR5) no aprobado para menores de 18 años que se ha usado en acceso expandido a dosis de 300 mg/12 horas. Para que ejerza su actividad antiviral requiere la existencia de tropismo CCR5 positivo, que debe medirse por una prueba específica antes de iniciar el tratamiento.

FÁRMACO	PRESENTACIÓN	POSOLOGÍA	REACCIONES ADVERSAS MÁS FRECUENTES
ITIAN Abacavir (ABC) Presentaciones asociadas: 300 mg ZDV/150 LMV/300 ABC 300 mg LMV/600 mg ABC	Solución: 20 mg/ml Comprimidos: 300 mg	No aprobado < 3 meses Niños: 3 meses-12 años: 8 mg/kg/12 horas D _{máx.} : 300 mg/12 horas Adolescentes (mayores de 12 años): Ajuste por peso D _{máx.} : 300 mg/12 horas	Reacciones de hipersensibilidad Vómitos, náuseas, fiebre, diarrea, cefalea, exantema cutáneo y anorexia
Didanosina (ddI)	Polvo para solución oral: 4 y 2 g Comprimidos masticables: 25, 50, 100, 150 y 200 mg Cápsulas gastroresistentes: 125, 200, 250 y 400 mg	No aprobado < 3 meses Neonatos ≥ 4 meses: 50 mg/m ² /12 horas Lactantes 4-8 meses: 100 mg/m ² /12 horas Niños > 8 meses: 90-150 mg/m ² /12 horas Adolescentes: > 60 kg: 400 mg/día < 60 kg: 250 mg/día	Diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos Pancreatitis y retinopatía pigmentaria
Emtricitabina (FTC) Presentaciones asociadas: 200 mg FTC + 300 mg TNF	Solución: 10 mg/ml Cápsulas: 200 mg	No aprobado < 4 meses Niños > 3 meses: 6 mg/kg/24 horas D _{máx.} : 240 mg de solución Peso > 33 kg: 1 cápsula de 200 mg Adolescentes: 200 mg/24 horas cápsulas 240 mg/24 horas de solución	Cefalea, mareos, astenia e insomnio Diarrea y náuseas Exantema cutáneo y pigmentación de la piel
Estavudina (d4T)	Polvo para solución oral: 200 mg (1 mg/ml) Cápsulas: 15, 20, 30 y 40 mg	La duración del tratamiento debe limitarse al menor tiempo posible y cambiar al tratamiento alternativo adecuado cuando sea posible Neonatos: 0,5 mg/kg/12 horas Niños: 1 mg/kg/12 horas (peso > 30 kg) Adolescentes: > 60 kg: 40 mg/12 horas 30-60 kg: 30 mg	COMUNICACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS POTENCIALMENTE GRAVES: acidosis láctica, lipoatrofia y neuropatía periférica. Debido a estos problemas de seguridad d4T se selecciona para pacientes en los que no existe otra alternativa terapéutica y durante el período de tiempo más corto posible (8)
Lamivudina (3TC) Presentaciones asociadas: 300 mg ZDV/150 mg LMV 300 mg ZDV/150 LMV/300 ABC	Solución: 10 mg/ml Comprimidos: 150 y 300 mg	No aprobado < 3 meses Neonatos (< 30 días): 2 mg/kg/12 horas Niños: 4 mg/kg/12 horas Adolescentes: 150 mg/12 horas o 300 mg/24 horas	Cefalea, fatiga, náuseas, diarrea, dolor abdominal e irritación de piel

<p>Zidovudina (ZDV y AZT) Presentaciones asociadas: 300 mg ZDV/150 mg LMV 300 mg ZDV/150 LMV/300 ABC</p>	<p>Solución: 10 mg/ml Cápsulas: 100, 250 y 300 mg Comprimidos recubiertos: 300 mg Infusión i.v.: 10 mg/ml</p>	<p>No aprobado < 3 meses Neonatos y < 6 semanas: v.o.: 2 mg/kg/6 horas o 4 mg/kg/12 horas i.v.: 1,5 mg/kg Prematuros: 1,5 mg/kg i.v. o 2 mg/kg v.o., administrado c/12 horas desde el nacimiento hasta las 2 semanas (en neonatos con edad gestacional > 30 semanas) o hasta las 4 semanas (en neonatos con edad gestacional < 30 semanas) y luego aumentar a 2 mg/kg/8 horas hasta completar las 6 semanas de profilaxis Niños > 6 semanas: v.o.: 160 mg/m²/8 horas. Fuera de indicación se utiliza a dosis de 180-240 mg/m²/12 horas i.v. (infusión continua) 20 mg/m²/hora Adolescentes: 200 o 300 mg/12 horas</p>	<p>Toxicidad hematológica: anemia y neutropenia y dolor de cabeza</p>
<p>ITINAN Efavirenz (EFV) Nevirapina (NVP)</p>	<p>Cápsulas: 50, 100 y 200 mg Comprimidos: 600 mg No disponible en solución Suspensión: 10 mg/ml Comprimidos: 200 mg</p>	<p>No aprobado < 3 meses y > 13 kg Niños > 3 años: 10-15 kg: 200 mg 15-20 kg: 250 mg 20-25 kg: 300 mg 25 ≤ 32,5 kg: 350 mg 32,5 ≤ 40 kg: 400 mg ≥ 40 kg: 600 mg Adolescentes (> 17 años): 600 mg/día Niños < 8 años: 4 mg/kg/24 horas durante 14 días, seguido de 7 mg/kg/12 horas De 8 a 16 años: 4 mg/kg/24 horas durante 14 días, seguido de 7 mg/kg/12 horas D_{máx.}: 400 mg Adolescentes: 200 mg/24 horas durante 14 días, seguido de 200 mg/12 horas</p>	<p>Exantema cutáneo y efectos sobre el sistema nervioso: somnolencia, insomnio, pesadillas, confusión, alteración de la concentración, amnesia, agitación, alucinaciones y euforia Erupción cutánea (rash-síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), somnolencia, dolor de cabeza, diarrea y náuseas</p>

Tabla 2. Fármacos antirretrovirales aprobados en pediatría (7)

FÁRMACO	PRESENTACIÓN	POSOLOGÍA	REACCIONES ADVERSAS MÁS FRECUENTES
IP Fosamprenavir (FPV)	Suspensión: 50 mg/ml Comprimidos recubiertos: 700 mg	No aprobado en < 6 años Niños > 6 años: 25-38 kg: 18 mg/kg/12 horas D _{máx.} : 700 mg > 39 kg adolescentes: 700 mg/12 horas	Vómitos, náuseas, diarrea, parestesias periorales, cefalea, erupción cutánea y dislipemias
Indinavir (IDV)	Cápsulas: 200 y 400 mg	No aprobado en < 4 años Niños > 4 años: 500 mg/m ² /8 horas D _{máx.} : 2,400 mg (800 mg/8 horas) Adolescentes: 800 mg/8 horas	Náuseas, dolor abdominal, cefalea e hiperbilirrubinemia asintomática
Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV)	Solución oral: 80 mg LPV/20 mg RTV/ml Comprimidos: 100 mg LPV/25 mg RTV 200 mg LPV/50 mg RTV	No aprobado en < 2 años Niños 2-12 años: Sin nevirapina o efavirenz: 230/57,5 mg/m ² /12 horas Con nevirapina o efavirenz: 300/75 mg/m ² /12 horas D _{máx.} : 4,00/100 mg/12 horas Adolescentes: 400/100 mg/12 horas	Diarrea, cefalea, astenia, náuseas y vómitos, alteraciones de los lípidos y síndrome de redistribución grasa
Nelfinavir (NFV)	Polvo: 50 mg/g Comprimidos: 250 mg	No aprobado en < 3 años Niños de 3-13 años: 50-55 mg/kg/12 horas o 20-30 mg/kg/8 horas Adolescentes: 1.250 mg/12 horas o 750 mg/8 horas	Diarrea, náuseas, vómitos y dolores de cabeza
INHIBIDOR DE LA FUSIÓN (IF) Enfuvirtide (T20)	Viales de 90 mg + disolvente + jeringas s.c.	No aprobado en < 6 años Niños > 6 años: 2 mg/kg/12 horas D _{máx.} : 90 mg/12 horas Adolescentes: 90 mg/12 horas	Reacciones locales en los lugares de inyección: dolor, eritema, molestias, nódulos, quistes e induración (no suelen persistir más de 3-7 días) Aumento de la frecuencia de neumonía

Tabla 2 (cont.). *Fármacos antirretrovirales aprobados en pediatría (7)*

FÁRMACOS EN ESTUDIO PENDIENTES DE APROBACIÓN (11)

Son:

- **Cobicistat:** potenciador que aumenta las concentraciones de otros ARV. Inhibe el citocromo CYP3A4. Carece de efectos sobre el VIH.
- **Elvitegravir:** miembro de la familia de los inhibidores de la integrasa. Se administra vía oral y presenta resistencia cruzada con RGV. Actualmente se están evaluando su eficacia y su dosis adecuada en un estudio de no inferioridad frente a un IP potenciado con RTV en pacientes previamente tratados. De momento se ha tolerado bien y carece de toxicidades graves. Se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4.

HEPATITIS C

Introducción

Es una infección inflamatoria que ocasiona lesión del hígado de forma progresiva. Está causada por el virus de la hepatitis C (VHC), con envuelta y ARN monocatenario positivo perteneciente al género Hepacivirus (familia *Flaviviridae*).

Desde que a principios de la década de los 90 se inició el cribado de donantes de sangre por técnicas sensibles, en la edad pediátrica la infección por VHC se produce por transmisión madre-hijo de forma casi exclusiva. En el caso de los adolescentes la infección puede darse por transmisión sexual o por el uso de drogas de administración parenteral (12). La transmisión vertical ocurre aproximadamente en el 5% de las madres infectadas (ARN-VHC positivo en el momento del parto). Este riesgo de transmisión se ve aumentado si la madre presenta además infección por el VIH. No existen datos de que el VHC se transmita a través de la leche materna, por lo que la lactancia está permitida en el caso de madres infectadas por el VHC (13).

En la edad pediátrica la tasa de cronificación de la infección es del 80%. El VHC es en la ac-

tualidad el responsable de prácticamente todas las hepatitis crónicas de origen vírico en la infancia (14). En pacientes en los que tiene lugar la curación espontánea de la infección (el ARN-VHC pasa a ser indetectable y el anti-VHC persiste) suele ocurrir en la mayoría de los casos entre el primer y el tercer año de vida. Por ello la cronicidad de la infección la define la persistencia de ARN-VHC positivo más de 3 años tras el inóculo.

Se recomienda la determinación del genotipo de VHC antes de iniciar el tratamiento para ayudar a predecir la respuesta a éste (15).

La mayoría de los niños con infección crónica es asintomática. En el 10-20% de los casos aparecen síntomas inespecíficos y difíciles de distinguir de otras hepatitis víricas (náuseas, anorexia, dolor abdominal, etc.). Por lo general se detectan niveles elevados de transaminasas que tienden a disminuir con el paso del tiempo y oscilan con valores normales.

La detección de ARN-VHC es siempre positiva y variable. Esta variación no está relacionada con las alteraciones funcional e histológica.

Tratamiento farmacológico

El objetivo del tratamiento es la curación de la infección crónica, con respuesta viral sostenida, para evitar riesgos en la edad adulta (2). La respuesta viral sostenida la define la obtención de ARN-VHC negativo que se mantiene durante 6 meses después de finalizar el tratamiento. En estos pacientes la función hepática resulta normal y las lesiones inflamatorias desaparecen.

En niños con edades comprendidas entre los 3 y los 17 años con infección por VHC está indicado el tratamiento siempre que no exista ningún tipo de contraindicación. Los criterios que se han de seguir son los mismos que se utilizan para los adultos (16). En niños menores de 3 años está contraindicado por afectación neurológica.

VALORES DE LABORATORIO	REDUCIR SÓLO LA DOSIS DIARIA DE RBV ^a SI:	REDUCIR SÓLO LA DOSIS DE Peg-IFN α -2b ^b SI:	INTERRUMPIR LA TERAPIA COMBINADA SI:
Hemoglobina	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Leucocitos	-	< 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1 x 10 ⁹ /l
Neutrófilos	-	< 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Plaquetas	-	< 70 x 10 ⁹ /l	< 50 x 10 ⁹ /l
Bilirrubina directa	-	-	2,5 x LSN*
Bilirrubina indirecta	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl
Creatinina sérica	-	-	> 2 mg/dl
Aclaramiento de creatinina	-	-	Interrumpir el tratamiento con RBV si el CrCl < 50 ml/minuto
ALT o AST	-	-	2 x valor basal y > 10 x LSN ^b

* Límite superior de la normalidad.

^a La primera reducción de dosis de RBV es hasta 12 mg/kg/día y la segunda hasta 8 mg/kg/día.

^b La primera reducción de dosis de Peg-IFN α -2b es hasta 40 μ g/m²/semana y la segunda hasta 20 μ g/m²/semana.

Tabla 3. *Modificación de la dosis en niños y adolescentes (terapia combinada) basada en los parámetros de laboratorio*

Con los datos disponibles no hay diferencias en los resultados en cuanto a la edad de inicio del tratamiento. La edad más aconsejable para iniciarlo está entre 6 y 10 años. No se aconseja en la edad de crecimiento pubertal ya que en ocasiones el tratamiento puede interferir en el mismo año (17).

Desde que la FDA (2008) y la EMEA (2009) aprobaron el uso del tratamiento combinado con RBV e interferón α -2b pegilado (Peg-IFN α -2b) en niños, es el tratamiento empleado (18). Existen estudios de eficacia y seguridad de la RBV en combinación con el Peg-IFN α -2b pero su uso en pediatría no está autorizado por las agencias reguladoras (19).

Así, para el tratamiento de la infección por el VHC en niños mayores de 3 años que no se han tratado previamente, sin descompensación hepática y con ARN-VHC positivo, los fármacos y las dosis empleados son:

RBV (15 mg/kg/día v.o. repartido en 2 dosis) en combinación con Peg-IFN α -2b (60 μ g/m²/semana s.c.) (7).

La duración del tratamiento la determina el genotipo del VHC:

- Genotipos 2 y 3: la duración recomendada es de 24 semanas.
- Genotipos 1 y 4: la duración aconsejada es de 48 semanas. Se recomienda suspender el tratamiento en:
 - Pacientes que no muestran respuesta viral precoz: en la semana 12 la CV disminuye menos de 2log₁₀ respecto a la CV basal (antes de iniciar el tratamiento).
 - Pacientes con CV detectable en la semana 24.

De esta forma se evita prolongar el tratamiento y sus efectos adversos en pacientes que no responderán a éste de forma completa.

Por lo general el tratamiento combinado es bien tolerado (20).

Los efectos adversos más frecuentes descritos en niños y adolescentes son:

- Pérdida de apetito, vómitos, náuseas y dolor de estómago.
- Caída del cabello, piel seca, dolor en articulaciones y músculos y enrojecimiento en el punto de inyección.
- Irritabilidad, sensación de cansancio, malestar, escalofríos, síntomas de tipo gripal y debilidad.
- Reducción del número de glóbulos rojos y de neutrófilos, mareos y dolor de cabeza.
- Afectación del crecimiento (no siempre con recuperación posterior al percentil basal), depresión, trastornos clínicos de la función tiroidea, etc.

Es posible que durante el tratamiento combinado se produzcan reacciones adversas graves o alteraciones de los parámetros de laboratorio.

Se deben modificar las dosis hasta que estos parámetros se normalicen. Puesto que la disminución de la dosis puede influir de forma negativa en la eficacia del tratamiento, hay que mantenerla lo más cerca posible a la recomendada. La reducción se hace según se recoge en la ficha técnica de los medicamentos, como se describe en la tabla 3.

TRATAMIENTOS EN ESTUDIO

En adultos existen nuevas líneas de investigación centradas en la optimización del tratamiento para la infección por el VHC:

- Inhibidores de proteasas NS3 (telaprevir y boceprevir): ambos son nuevos fármacos con actividad viral específica. Son activos en infecciones con genotipo 1. Se asocian al régimen terapéutico convencional y logran tasas de respuesta viral sostenida más elevadas, lo que permite reducir el tiempo de tratamiento (21, 22).
- Albinterferón α -2a (interferón unido genéticamente a albúmina): aumenta la eficacia y tolerabilidad del tratamiento (23).

- Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): se han identificado SNP cerca del gen del interferón lambda (IL28B) en el cromosoma 19. Fueron más comunes en los pacientes respondedores al tratamiento combinado (24, 25).

HEPATITIS B

Introducción

Esta infección está causada por el virus de la hepatitis B (VHB), de la familia *Hepadnaviridae*. España tiene una tasa de portadores de VHB entre el 0,5 y el 1,5%. La vacunación universal en recién nacidos o adolescentes está implantada desde la década de los 90 y junto con la vacunación en grupos de riesgo representa la mejor estrategia de control de la infección. La mayoría de los casos de hepatitis B actuales se da en niños inmigrantes no vacunados (2).

En España el problema del fracaso en la prevención de la transmisión vertical es poco frecuente. La tasa de gestantes portadoras del VHB es actualmente baja pero en las mujeres inmigrantes resulta superior, lo que implica mayor riesgo de infección.

La hepatitis B se transmite por contacto con sangre u otros líquidos corporales de una persona infectada. El VHB es de 50 a 100 veces más infeccioso que el VIH y puede sobrevivir fuera del cuerpo humano durante 7 días.

Sólo el 8% del total de infecciones ocurre en menores de 10 años, la mayoría neonatos que la adquieren por transmisión vertical madre-hijo en el momento del parto. El riesgo está relacionado con el estado de HBeAg de la madre y variando del 70-90% si la madre es HBeAg+ al 5-20% si es HBeAg-.

El VHB se encuentra en bajas concentraciones en la leche materna: el riesgo de transmisión no aumenta con la lactancia materna (26).

El período de incubación de la infección aguda es aproximadamente de 3 a 6 meses. Las mani-

HBsAg	Antígeno de superficie. Indicador precoz de infección aguda. Persiste indefinidamente en caso de infección crónica
Anti-HBs	Anticuerpo contra el antígeno de superficie del VHB. Indicador de recuperación clínica e inmunoprotección frente al VHB (infección pasada o inmunización)
Anti-HBc	Anticuerpo contra el antígeno del núcleo (antígeno core). Aparece en las primeras fases de enfermedad y persiste indefinidamente
HBeAg	Antígeno "e". Indicador de replicación viral activa y alta infectividad
Anti-HBe	Anticuerpo contra el antígeno "e". Aparece tras negativarse el HBeAg. Su positividad indica evolución favorable y baja infecciosidad
ADN-VHB	Marcador más específico de replicación viral. Su positividad se asocia con la inflamación hepática, aunque sin correlación con el grado de lesión producido

Tabla 4. *Marcadores serológicos en la hepatitis B (14)*

festaciones clínicas varían desde la infección asintomática hasta una hepatitis fulminante. En la tabla 4 se muestran los marcadores serológicos y su significado.

La infección crónica es el principal problema en niños y se define como la presencia de HBsAg durante más de 6 meses. Se trata de un proceso dinámico con tres fases sucesivas: inmunotolerante, inmunoactiva e inactiva.

La edad en la que se adquiere es lo que principalmente determina la tasa de progresión de la infección aguda a crónica, que es aproximadamente del 90% en el período perinatal, del 20-50% en niños de 1-5 años y menos del 5% en adolescentes y adultos (27). Evoluciona a cirrosis o hepatocarcinoma el 25% de las hepatitis B adquiridas en la infancia (25).

Tratamiento farmacológico

El principal problema en el manejo de la infección por el VHB es la falta de guías específicas de tratamiento en niños; las decisiones son extrapoladas en ocasiones de las de adultos.

En niños resulta especialmente importante la adecuada selección de los pacientes que se van a tratar para impedir el desarrollo de resistencias que puedan perjudicar el tratamiento futuro. Evaluar si los niños con infección crónica son candidatos para el tratamiento es difícil

debido a la compleja y variable historia natural de la enfermedad y existe controversia en cuanto a los criterios de inicio de terapia.

Los regímenes actuales de antivirales excepcionalmente logran el aclaramiento de HbeAg. El objetivo último consiste en reducir el riesgo de morbilidad por cirrosis y hepatocarcinoma.

La mayoría de los niños con infección crónica por VHB se encuentra en un estado inmunotolerante, con alta CV y estado HbeAg+ pero niveles normales de aminotransferasas (ALT), patrón mayoritario de los niños infectados en el nacimiento. No está claro si este grupo de pacientes debería tratarse, ya que la respuesta al tratamiento antiviral convencional es pobre, pero la tendencia actual es la no recomendación de tratamiento (28). Sí debe considerarse en caso de niveles de ALT al menos 2 veces el límite superior de la normalidad y evidencia de replicación viral activa (HbeAg+ y/o VHB DNA > 20.000 UI/ml) durante más de 3 meses. En pacientes con signos de descompensación hepática se recomienda comenzar el tratamiento no basado en interferón tan pronto como sea posible.

La respuesta al tratamiento se mide principalmente mediante el aclaramiento del marcador serológico de replicación (HBeAg). Otras medidas son: desarrollo de anti-HBe, aparición de anti-HBs, normalización en los niveles de ALT,

reducción de niveles séricos de ADN y mejoría histológica (25).

Actualmente son siete los fármacos aprobados en España para su uso en adultos con hepatitis B crónica. Se pueden clasificar en interferones (IFN- α 2b y peginterferón- α 2a) y análogos de nucleósidos o nucleótidos (lamivudina, adefovir, entecavir, tenofovir y telbivudina). El uso del interferón tiene una duración limitada; en cambio, la terapia con análogos de nucleósidos o nucleótidos puede ser a largo plazo, a menudo durante tiempo indefinido (29). Ninguno está formalmente indicado por la Agencia Europea del Medicamento en la edad pediátrica. Sólo de interferón convencional, lamivudina y adefovir se ha evaluado su eficacia y seguridad en niños y están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) (el interferón para mayores de 1 año, la lamivudina en mayores de 2 años y el adefovir en mayores de 12 años).

INTERFERÓN α -2b

Posee actividad antiviral y antiproliferativa y efectos inmunomoduladores.

Su eficacia resulta similar a la de los adultos; se obtienen seroconversión y normalización de niveles de ALT en aproximadamente el 30% y la oportunidad de eliminar la infección (aclaramiento de HBsAg) en el 3% del total de pacientes tratados. Sin embargo, la seroconversión de HBeAg en niños con infección perinatal y valores normales de transaminasas ocurre en menos del 10%.

La dosis recomendada en niños es de 6 MU/m² 3 veces/semana, con un máximo de 10 MU durante 24-48 semanas, con resultados similares para ambas pautas (17).

Las ventajas asociadas a la terapia con interferón son la duración definida del tratamiento y la falta de desarrollo de resistencias. Sin embargo se asocia a un peor perfil de efectos adversos.

Puede requerir reducción de dosis hasta en un 20% de los pacientes. Además, pueden experi-

mentarse una tasa de crecimiento reducida transitoria y casos de depresión (27).

No hay experiencia concluyente en el empleo del peginterferón α -2a en el VHB en niños.

LAMIVUDINA

Es segura y eficaz en niños pero su uso debe valorarse por el riesgo de aparición de resistencias. La tasa de aclaramiento de HBeAg y de niveles indetectables de ADN tras 52 semanas de tratamiento es del 23% (30).

La dosis recomendada para niños es de 3 mg/kg/día, con una dosis máxima de 100 mg/día. La duración de tratamiento es controvertida; se recomienda durante al menos 12 meses, pero se ha de mantener 6 meses más si se obtuvo seroconversión en ese período (27).

Los efectos adversos son menos frecuentes y más leves que con el interferón.

El inconveniente más importante es la inducción de resistencias, que se detectan hasta en un 64% tras 3 años de administración, y las mutaciones que se desarrollan podrían favorecer resistencia a los análogos de nucleósidos de nueva generación (31). La terapia con dos o tres análogos podría retrasar o prevenir la aparición de resistencia viral, pero se necesitan más estudios. La lamivudina se recomienda actualmente como primera línea de tratamiento en pacientes coinfectados con el VIH y trasplantados ya que el interferón puede ser peor tolerado en estos pacientes (27).

TRATAMIENTO COMBINADO INTERFERÓN + LAMIVUDINA

El tratamiento secuencial con lamivudina durante 8 semanas seguido de IFN α -2b durante 44 semanas se ha usado con éxito en el tratamiento de niños inmunotolerantes con infección perinatal (32).

ADEFOVIR

Se trata de un análogo de nucleósido con menor potencia antiviral que otros de su clase. Hay

aumento de la resistencia al adefovir en pacientes con resistencia previa a la lamivudina. Sin embargo, algunas cepas de VHB resistentes a la lamivudina son susceptibles al adefovir.

La necesidad de un tratamiento antiviral prolongado podría inducir resistencias al adefovir, favoreciendo también resistencias a análogos de nucleótidos mejores (tenofovir).

TELBIVUDINA

Es más eficaz que la lamivudina y presenta mejor tasa de resistencia viral que el adefovir, aunque no se recomienda como monoterapia. No hay estudios en niños. Sobre la base de los estudios en adultos la FDA ha aprobado la telbivudina para mayores de 16 años.

ENTECAVIR Y TENOFOVIR

Constituyen el tratamiento de inicio preferente en adultos naïve (26, 33). Son los fármacos más potentes en su acción antiviral. La dosis para adultos es de 0,5 mg/día (entecavir) y 300 mg/día (tenofovir). En los niños la dosis se adapta a la superficie corporal. Están aprobados por la FDA para los niños mayores de 16 años.

La toxicidad de los análogos es baja y las reacciones más frecuentes son de tipo gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarrea), neurológico (cefalea y mareo), dermatológicas, alérgicas y generales (astenia). Se han comunicado excepcionalmente casos de acidosis láctica, rabdomiólisis y toxicidad renal (adefovir y tenofovir). Todos los antivirales frente a hepatitis B requieren modificaciones en la insuficiencia renal.

Las terapias en un futuro probablemente incluirán los agentes de preferencia actual en adultos, así como el uso de terapias combinadas. La limitación del empleo de fármacos a casos muy seleccionados es la opción más adecuada ya que las terapias actuales ofrecen sólo un 30% de efectividad en el mejor de los casos y el impacto a largo plazo del tratamiento en la infancia en las tasas de cirrosis y carcinoma hepatocelular resulta aún desconocido (34).

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN ESTAS PATOLOGÍAS

Programa de Atención Farmacéutica

Los fármacos que forman parte del tratamiento de estas infecciones se dispensan en los Servicios de Farmacia de los hospitales, por lo que el farmacéutico del hospital desempeña un papel fundamental en la educación e información tanto a los pacientes como a sus familiares/cuidadores acerca del tratamiento y manejo de los efectos adversos.

Se debe desarrollar un programa de atención farmacéutica sistematizado con el objetivo de identificar, prevenir y resolver los problemas relacionados con la medicación.

El procedimiento se ha de llevar a cabo a través de la realización de una entrevista semiestructurada como mínimo en el momento de inicio del tratamiento y siempre que sufra alguna modificación.

En la primera visita a la consulta de atención farmacéutica de pacientes externos, coincidiendo con el inicio del tratamiento, el farmacéutico del hospital debe proporcionar información tanto oral como escrita (fig. 1), de forma que permita al paciente y a familiares/cuidadores comprender correctamente todo lo relacionado con el tratamiento.

Además de los conocimientos técnicos acerca de la medicación, es muy importante prestar especial atención a las habilidades de comunicación, que deben ser diferentes si se está atendiendo a un cuidador, a un niño o a un adolescente.

Resulta imprescindible insistir y educar al niño y a la familia sobre la gran importancia que tiene el cumplimiento terapéutico durante todo el tratamiento, anticipando los efectos secundarios que pueden producir cada uno de los fármacos utilizados, indicando la forma de administración y advirtiendo de su sabor y tamaño, de su interacción con los alimentos, de su conservación y de otras particularidades.

PEGINTRON 50 MCG®

Acciones: Medicamento que aumenta las defensas del organismo para tener mas resistencia frente a algunas enfermedades. Se utiliza para controlar el virus de la hepatitis C.

Composición: 50 mcg de Interferón alfa-2b pegilado por jeringa.

Conservación: Conserve este medicamento en la nevera (nunca en el congelador). Estabilidad máxima fuera de nevera: 2 semanas a Tª inferior o igual a 25 °C.

Administración: Debe ponerse una inyección, por vía subcutánea, una vez a la semana (siempre el mismo día de la semana). Si se lo inyecta siempre a la misma hora le será más fácil recordarlo. En la consulta le explicarán la técnica para ponerse las inyecciones. Cada semana debe variar el sitio de inyección para evitar que la piel se irrite.

Olvido de dosis: Si ha olvidado la inyección 1 o 2 días después de lo previsto, inyéctese la dosis lo antes posible. Continúe con la siguiente inyección siguiendo el calendario previsto.

Si ha olvidado la inyección 3 o 5 días después de lo previsto, inyéctese la dosis lo antes posible y pase a inyectar las dosis siguientes en intervalos de 5 días hasta que se recupere el ritmo semanal previsto. Ejemplo: usted se inyecta Pegintron todos los viernes. Sin embargo, el martes se da cuenta de que se olvidó la inyección del viernes anterior (4 días de retraso). Debe inyectarse la dosis olvidada ese martes y la siguiente el domingo de la misma semana (5 días después del martes).

POSOLOGÍA

La próxima inyección tendrá lugar el viernes, 5 días después del domingo. Ya ha recuperado el ritmo semanal antiguo y podrá continuar inyectándose todos los viernes.

Si ha olvidado la inyección 6 días después de lo previsto, debe esperar e inyectarse la dosis al día siguiente para mantener su ritmo habitual.

NO use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Precauciones: Guarde una buena higiene personal, sobre todo si tiene usted alguna herida.

Si padece depresión o ha tenido problemas de corazón, riñón o tiroides no olvide comunicárselo a su médico. Mientras tome este medicamento no tome otros medicamentos sin consultar antes a su médico o farmacéutico.

Este medicamento puede producir somnolencia y mareos, por eso se aconseja que tenga cuidado al conducir o al manejar maquinaria peligrosa.

Efectos adversos: Al inicio del tratamiento se puede producir: una reacción de tipo gripal (con dolor de cabeza, cansancio, dolores musculares y/o fiebre), vómitos, náuseas, pérdida del apetito, diarrea, mareos, aumento de la sudoración, sequedad de boca, trastornos del gusto, caída de cabello, insomnio o somnolencia, irritación o depresión. Estos efectos secundarios suelen desaparecer a medida que el organismo se va adaptando a la medicación. Si persistieran o fueran más intensos consulte con su médico.

Es poco probable que se produzcan los siguientes efectos: dolor de pecho o tos persistente, palpitaciones, confusión, depresión, hormigueo en las manos, pies o cara, heces negras, sangre en la orina o hemorragia nasal importante. Si esto ocurriera consulte inmediatamente a su médico. Si notase cualquier otro sintoma que cree que pueda ser causado por este medicamento, dígaselo a su médico.

Adminístrese 1 pluma cada semana (siempre el mismo día de la semana).
Administración subcutánea. Recuerde que debe guardarlo en la nevera.

Figura 1. Ejemplo de información escrita proporcionada al paciente desde el Servicio de Farmacia del Hospital Materno-Infantil H.R.U. Carlos Haya. Málaga.

La eficacia de los tratamientos depende en gran medida del cumplimiento terapéutico. Por este motivo es imprescindible desarrollar programas específicos que optimicen la adherencia al tratamiento en los pacientes pediátricos.

Hay que identificar y analizar los factores implicados en el cumplimiento, entre los que destacan:

- Factores relacionados con el niño: un factor primordial es la edad. Los niños menores tienen dificultad para la deglución y muchos fármacos producen intolerancia gastrointestinal, que acentúa el rechazo, por lo que los cuidadores tienen dificultades en la administración. En la adolescencia se producen grandes abandonos incluso

en niños cumplidores debido a los cambios hormonales y metabólicos de esta etapa de la vida.

- Factores relacionados con la familia: nivel socioeconómico y cultural, horario laboral de los cuidadores y nivel de conocimiento de los padres acerca de los fármacos (35).
- Factores dependientes del tratamiento: frecuencia y número de comprimidos o volumen de la solución, tolerancia, interacciones, efectos secundarios y toxicidad.
- Factores dependientes del equipo sanitario: mejora el cumplimiento la actitud cordial y accesible y el trato individualizado y continuado con equipos con experiencia y conocimientos actualizados sobre la patología.

ACTUACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO	ACTUACIONES SOBRE EL NIÑO Y LA FAMILIA
- Optar por las pautas más sencillas	- Aportar información a la familia y al niño
- Escoger las formulaciones galénicas adecuadas	- Explicar la correcta administración
- Adaptar las tomas al horario del niño	- Adaptar el tratamiento a la estructura familiar
- Anticiparse a los efectos adversos	- Analizar la experiencia familiar con el tratamiento
- Vigilar y evitar interacciones farmacológicas	- Advertir de los posibles efectos adversos y su frecuencia y manejo
	- Consejo dietético y nutricional

Tabla 5. Estrategias generales para mejorar la adherencia al tratamiento (34)

Los métodos de medida de la adherencia que se pueden incorporar a la práctica asistencial pasan por elaborar un programa de atención farmacéutica estructurado, como calcular la tasa de adherencia calculada por los registros de dispensación y realizar entrevistas estructuradas o cuestionarios; ambos son métodos indirectos que tienen sus limitaciones pero que son fáciles de usar, no requieren demasiados recursos y combinados permiten acercarse más a la situación real de adherencia (36).

Existen estrategias y recomendaciones generales que tienen como objetivo mejorar el cumplimiento terapéutico (tabla 5).

Adherencia al tratamiento antirretroviral en pediatría

En el caso del TAR se ha demostrado que el riesgo de fracaso virológico está directamente relacionado con el número de dosis omitidas, que facilita la aparición de resistencias y limita la eficacia de futuras pautas (37).

Existen diferentes métodos para evaluar el cumplimiento terapéutico, pero ninguno con una fiabilidad del 100% (38):

- La determinación de niveles del fármaco, aunque es uno de los métodos más fiables, presenta limitaciones, entre ellas que no se puede realizar para todos los fármacos y no se encuentra disponible en todos los centros.

- La entrevista estructurada o el cuestionario tiene valor cuando el paciente o la familia refieren incumplimiento, es decir, posee un alto valor predictivo, aunque muy baja sensibilidad. La mayoría está validado para la población adulta y no para la pediátrica y las respuestas pueden variar según se entreviste al niño o al cuidador.
- El control de la dispensación tiene el inconveniente de que no garantiza que la medicación se ha tomado.
- La estimación del equipo asistencial que realiza el seguimiento prolongado y personalizado de estos pacientes y sus familias proporciona muchos datos acerca del cumplimiento. Se suele sobreestimar el cumplimiento.
- La monitorización electrónica es un sistema sofisticado y caro que permite conocer en un período de tiempo cuántas veces y a qué horas se ha abierto el dispensador de medicación, pero no garantiza que se haya suministrado o ingerido. En investigación clínica ha demostrado una gran correlación con marcadores de eficacia del tratamiento, como la CV.
- El registro de farmacia con recuento de la medicación no permite comprobar la ingesta y consume mucho tiempo de personal de farmacia, pero es un método válido y sensible.

- El tratamiento directamente observado, sea en el domicilio, sea con ingreso hospitalario, es una estrategia que puede resultar útil al inicio del tratamiento para adiestrar y comprobar el cumplimiento adecuado, pero que no se puede mantener continuamente.

El incremento de la supervivencia de los pacientes pediátricos determina que sea necesario planificar y coordinar la transición de los adolescentes en unidades pediátricas a unidades de adultos.

Información sobre fármacos antirretrovirales

En la tabla 6 se recogen aspectos prácticos sobre la administración y conservación de los fármacos ARV.

Información sobre el tratamiento de la hepatitis C

RIBAVIRINA

En niños con un peso inferior a 47 kg o que no pueden tragar las cápsulas es preferible utilizar RBV solución.

Hay que mostrar al familiar y/o al cuidador la forma de dosificar correctamente con la jeringa la dosis exacta que se ha de administrar al niño.

Se debe administrar la dosis total dividida en 2 tomas/día junto con alimentos (desayuno y cena).

Después de 1 mes desde su apertura hay que desechar la solución de RBV.

PEG-INTERFERÓN α -2b

Se administra de forma subcutánea, 1 vez/semana, siempre el mismo día y preferentemente a la misma hora.

En la mayoría de los pacientes la dosis se ajusta a las presentaciones de pluma precargada. En ocasiones la administración de ésta puede llegar a resultar compleja, por lo que hay que informar bien de cómo hacerlo mediante una demostración, paso a paso, con una pluma de

prueba. Es conveniente que la primera inyección se realice bajo supervisión de un especialista.

Debe conservarse en frío (2-8 °C).

Es aconsejable sacar la pluma de la nevera 20-30 minutos antes de su administración.

MANEJO DE EFECTOS ADVERSOS EN PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO COMBINADO

Es importante informar al paciente y a los familiares/cuidadores sobre los efectos adversos más frecuentes que pueden aparecer durante el tratamiento y las recomendaciones y medidas higiénico-sanitarias que ayudan a su manejo (tabla 7).

Información sobre el tratamiento de la hepatitis B

INTERFERÓN α -2b

Se inyecta de forma subcutánea 3 veces/semana en días alternos. Hay que intentar hacerlo siempre a la misma hora.

Existen en dos presentaciones: vial para solución inyectable o pluma precargada, más cómoda para el paciente.

En ocasiones la administración de la pluma precargada puede llegar a resultar compleja, por lo que hay que informar bien de cómo hacerlo mediante una demostración, paso a paso, con una pluma de prueba. Es conveniente que la primera inyección se realice bajo supervisión de un especialista.

Debe alternar el sitio de inyección.

Ha de conservarse en frío (2-8 °C).

Es aconsejable sacar la pluma de la nevera 20-30 minutos antes de su administración.

En la tabla 8 se recogen aspectos prácticos sobre la administración y conservación de los análogos de nucleósidos y nucleótidos.

FÁRMACO	ADMINISTRACIÓN	ALIMENTOS	CONSERVACIÓN	OTROS
ITIAN Abacavir (ABC)	No masticar los comprimidos Dosificar la solución oral con jeringa	Administrar con o sin alimentos Evitar comidas grasas	Temperatura ambiente Desechar la solución a los 2 meses de su apertura	No reiniciar si se ha suspendido por reacción de hipersensibilidad Contiene saborizantes de fresa y plátano Solución oral: reconstituir el polvo con agua hasta una concentración de 20 mg/ml. Añadir antiácido (hidróxido de aluminio y magnesio) hasta una concentración de 10 mg/ml Agitar antes de usar
Didanosina (ddl)	Los comprimidos deben masticarse Pueden aplastarse o dispersarse en agua antes de su ingesta No abrir las cápsulas Solución oral: reconstituir	Administrar con el estómago vacío (1 hora antes o 2 horas después de las comidas)	Solución oral: conservar a 2-8 °C y desechar a los 30 días de su reconstitución	
Emtricitabina (FTC)	No abrir las cápsulas Solución oral: administrar con un vasito dosificador	Administrar con o sin alimentos	Cápsula: temperatura ambiente Solución: 2-8 °C y desechar a los 45 días de su apertura	Las cápsulas y la solución tienen diferente biodisponibilidad 1 cápsula de 200 mg equivale a 240 mg de solución oral
Estavudina (d4T)	Las cápsulas se pueden abrir y tragar con 100 ml de agua Solución oral: añadir 202 ml de agua Agitar vigorosamente Administrar con un vasito dosificador	Administrar sin alimentos; si no es posible se puede tomar con una comida ligera	Polvos y cápsulas: temperatura ambiente Solución oral: agitar bien y guardar en nevera Tiempo de conservación: 30 días	Ver: comunicación de efectos adversos potencialmente graves (8)
Lamivudina (3TC)	Los comprimidos se pueden triturar y dispersar en agua Solución: dosificarla con jeringa	Administrar con o sin alimentos Preferiblemente sin alimentos	Temperatura ambiente Desechar la solución a los 30 días de su apertura	La solución contiene 3 g de azúcar/15 ml Sabor artificial a fresa y plátano Disminución de la dosis en pacientes con la función renal afectada
Zidovudina (ZDV y AZT)	Las cápsulas se pueden abrir	Administrar con o sin alimentos Evitar comidas grasas	Temperatura ambiente Desechar la solución a los 28 días de su apertura Solución i.v.: conservación en nevera 24 horas	Neutropenia o anemia: puede ser necesaria la interrupción de la terapia Reducción de la dosis en pacientes con disfunción hepática importante Bajar la dosis en pacientes con afectación renal grave
ITINAN Etravirina (ETV)	Los comprimidos se pueden triturar y deshacer en un poco de agua	Administrar con alimentos	Temperatura ambiente	

Efavirenz (EFV)	Las cápsulas pueden abrirse pero el fármaco tiene gusto a pimienta Los comprimidos se pueden triturar	Puede tomarse con o sin alimentos Su biodisponibilidad aumenta un 50% tras una comida rica en grasas Evitar comidas grasas	Temperatura ambiente	Administrar una vez al día antes de acostarse al menos durante las primeras semanas para minimizar los efectos sobre el sistema nervioso (irritabilidad e insomnio)
Nevirapina (NVP)	Los comprimidos se pueden masticar Suspensión oral: agitar antes de usar Dosificar con jeringa	Administrar con o sin alimentos	Temperatura ambiente Desechar la suspensión a los 6 meses de su apertura	
INHIBIDOR DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGO DE NUCLEÓSIDOS				
Tenofovir (TDF)	Los comprimidos se pueden triturar y deshacer en al menos 100 ml de agua o zumo de naranja o uva	Administrar con alimentos	Temperatura ambiente	
IP				
Atazanavir (ATV)	Las cápsulas se pueden abrir y diluir en agua	Administrar con alimentos	Temperatura ambiente	Cuando se administra con didanosina, tomar ésta 2 horas después de administrar ATV
Darunavir (DRV)	Los comprimidos se pueden triturar y deshacer en un poco de agua	Administrar con alimentos	Temperatura ambiente	Cuando se administra con didanosina, tomarlo 1 o 2 horas antes o después de administrar DRV
Fosamprenavir (FPV)	Suspensión oral: la primera dosis hay que agitar vigorosamente durante 20 s; el resto de las dosis se agita 5 s Los comprimidos se pueden triturar y dispersar en agua Las cápsulas se pueden abrir y diluir en agua	Niños: suspensión oral con alimentos para mejorar el sabor Adolescentes: sin alimentos	Temperatura ambiente Desechar la suspensión a los 28 días de su apertura	Fosamprenavir es un profármaco de amprenavir
Indinavir (IDV)	Las cápsulas se pueden abrir y diluir en agua	Administrar con agua o leche 1 hora antes o 2 horas después de las comidas (se puede administrar con comidas bajas en grasa)	Temperatura ambiente	Para asegurar una hidratación adecuada se recomienda beber abundantes líquidos (aproximadamente 1,5 l/día)
Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV)	Solución: dosificar con una jeringa calibrada	Administrar con alimentos Las comidas ricas en grasa incrementan la absorción de LPV/RTV, en especial de la solución	Comprimidos: temperatura ambiente Solución: 2-8 °C. Una vez abierta se puede conservar a temperatura ambiente y desechar a los 42 días	La solución tiene mal sabor, puede enmascararse con batidos Contiene 42% V/V de alcohol

Tabla 6. *Recomendaciones sobre administración y conservación de los fármacos antirretrovirales*

FÁRMACO	ADMINISTRACIÓN	ALIMENTOS	CONSERVACIÓN	OTROS
Nelfinavir (NFV)	Mezclar el polvo con agua, leche, fórmulas de soja, leche de soja, suplementos dietéticos o pudín No mezclar con zumos ácidos (naranja y manzana) No añadir agua al polvo ni mezclar en el bote	Administrar con alimentos	Temperatura ambiente Una vez realizada la mezcla, administrar antes de 6 horas	Tiene 2 cucharas: blanca de 1 g y azul de 5 g; usar una segunda cuchara para retirar el polvo sobrante y enrasar
Tipranavir (TPV)	Cápsula blanda: no abrir; tragar entera y sin masticar	Administrar con alimentos	Conservar en nevera Una vez abierto se puede conservar a temperatura ambiente y desechar a los 60 días	Separar la administración de la de antiácidos
IF Enfuvirtide (T20)	Reconstitución: 1,1 ml de agua para inyección Inyección s.c. en el brazo, la cara anterior del muslo o el abdomen		Temperatura ambiente Después de su reconstitución: conservación en nevera 24 horas	Puede tardar hasta 45 minutos en disolverse; para reducir el tiempo se puede hacer rodar el vial suavemente entre las manos hasta que esté completamente disuelto
INHIBIDOR DE LA INTEGRASA Raltegravir (RGV)	Los comprimidos se pueden triturar y deshacer en un poco de agua	Administrar con o sin alimentos	Temperatura ambiente	
ANTAGONISTA DEL CCR5 Maraviroc (MRV)	Los comprimidos se pueden triturar y deshacer en un poco de agua	Administrar con o sin alimentos	Temperatura ambiente	

Tabla 6. (cont.). Recomendaciones sobre administración y conservación de los fármacos antirretrovirales

EFEECTO ADVERSO	SÍNTOMAS	RECOMENDACIONES	OBSERVACIONES
Síndrome pseudogripal	Fiebre, escalofríos, fatiga y dolor muscular y de cabeza	<ul style="list-style-type: none"> - Administrar la inyección en las últimas horas del día o en fin de semana para que los síntomas se atenúen y no interfieran en las actividades cotidianas - Beber abundante agua, zumos y bebidas isotónicas - En ocasiones el médico puede recomendar la administración de paracetamol en dosis fraccionadas 	<ul style="list-style-type: none"> - Reacción adversa debida a Peg-IFN α-2b - Aparece a las pocas horas de su administración - Suele desaparecer a las 2-3 semanas de tratamiento
Alteraciones gastrointestinales	Náuseas, vómitos, pérdida de apetito, etc.	<ul style="list-style-type: none"> - Aumentar la ingesta de líquidos fuera de las comidas - Evitar comidas especiadas y grasas - Realizar comidas frecuentes en pequeñas cantidades - Si hay diarreas: dieta astringente 	
Problemas dentales y bucales	Sequedad de boca y sangrado de encías	<ul style="list-style-type: none"> - Cepillar bien los dientes 2 veces/día - Utilizar un cepillo dental suave 	Revisiones periódicas dentales para evitar complicaciones
Problemas oculares	Pícor e irritación de las mucosas	<ul style="list-style-type: none"> - Realizar lavados con suero fisiológico 	Si empieza a notar visión borrosa o pérdida de visión, acudir al especialista
Alteraciones dermatológicas y del cabello	Pícor, sequedad, erupciones en la piel y caída del cabello	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizar jabón y champú suaves - Emplear cremas hidratantes - Ducharse con agua tibia en lugar de caliente 	Proteger la piel del sol para evitar posibles reacciones de fotosensibilidad
Alteraciones psiquiátricas	Depresión, irritabilidad, insomnio y cambios de humor	<ul style="list-style-type: none"> - Si hay insomnio: medidas higiénicas del sueño 	Los niños y adolescentes son propensos a desarrollar depresión; acudir al especialista si aparecen algunos de los síntomas
Alteraciones endocrinas	Hipotiroidismo e hipertiroidismo		Mediante controles analíticos rutinarios el médico valora la necesidad de disminuir la dosis de alguno de los fármacos o discontinuar el tratamiento
Alteraciones hematológicas	Neutropenia, trombocitopenia y anemia		Mediante controles analíticos rutinarios el médico valora la necesidad de disminuir la dosis de alguno de los fármacos o discontinuar el tratamiento

Tabla 7. Manejo de los efectos adversos en pacientes que reciben tratamiento combinado

MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS INTERFERÓN α -2b

Ver el manejo de los efectos adversos del síndrome pseudogripal en la tabla 7.

ANÁLOGOS DE NUCLEÓTIDOS/NUCLEÓSIDOS

La acidosis láctica es un efecto adverso raro pero grave. Es necesario advertir al paciente de que ante la presencia de síntomas como sensación de malestar y mareo, náuseas y vómitos, debilidad o dificultad para respirar contacte con su médico inmediatamente.

FÁRMACO Y PRESENTACIONES	ADMINISTRACIÓN	ALIMENTOS	CONSERVACIÓN	OTROS
Lamivudina: - Comprimidos recubiertos con película: 100 mg - Solución oral: 5 mg/ml	El comprimido se debe tragar entero con agua Dosificar la solución oral con jeringa	Administrar con o sin alimentos	Temperatura ambiente Desechar la solución a los 30 días de su apertura	La solución oral contiene sacarosa (4 g/20 ml) Sabor artificial a fresa y plátano
Adefovir: comprimidos de 10 mg	Los comprimidos se pueden triturar y dispersar en agua	Administrar con o sin alimentos	Temperatura ambiente	Contiene lactosa
Telbivudina: - Comprimidos recubiertos con película: 600 mg - Solución oral: 20 mg/ml	Dosificar la solución oral con jeringa	Administrar con o sin alimentos	Temperatura ambiente Desechar la solución a los 60 días de su apertura	Sabor artificial a fruta de la pasión La solución oral contiene 47 mg de sodio/30 ml (debe tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio)
Tenofovir: comprimidos recubiertos con película de 245 mg	Los comprimidos se pueden triturar y deshacer en al menos 100 ml de agua o zumo de naranja o uva	Administrar con alimentos	Temperatura ambiente	
Entecavir: comprimidos recubiertos con película de 0,5 y 1 mg	Solución oral no comercializada	Pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos: con o sin alimentos Pacientes resistentes a la lamivudina: en ayunas (más de 2 horas antes o más de 2 horas después de una comida)	Temperatura ambiente	Contiene lactosa

Tabla 8. Recomendaciones sobre administración y conservación de los análogos de nucleótidos y nucleósidos en la hepatitis B

BIBLIOGRAFÍA

1. **Duliege AM, Messiah A, Blanche S, Tardieu M, Griscelli C, Spira A.** *Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: prognostic value of laboratory test on the bimodal progression of the disease.* *Pediatr Infect Dis J.* 1992; 11: 630-5.
2. **Moreno Pérez D, Mellado Peña MJ, Ramos Amador JT.** *Infectología pediátrica. Guía de actuación diagnóstico-terapéutica.* Edika Med: Barcelona; 2007.
3. **Centers for Disease Control and Prevention.** 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR Rep* 1994; 43 (RR-12): 1-10.
4. **Marón G, Gaur AH, Flynn PM.** *Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Infants and Children.* *Pediatric Infect Dis.* 2010; 29: 360-3.
5. **Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children.** *Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection.* 2010; p. 1-219. [Acceso el 8 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/>.
6. **Welch S, Sharland M, Lyall EG, Tudor-Williams G, Tudor-Williams G, Niehues T, et al.** PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. *HIV Med.* 2009; 10: 591-613.
7. **Centro de Información online de Medicamentos.** [Base de datos en internet]. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios: Madrid. [Acceso en febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.aemps.es/>.
8. **Centro de Información online de Medicamentos.** [Base de datos en internet]. Comunicación dirigida a los profesionales sanitarios relativa a la restricción de la indicación de Zerit® (estavudina) debido a sus efectos adversos potencialmente graves. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios: Madrid. [Acceso el 10 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.aemps.es/>.
9. **Real Decreto 1015/2009,** de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *BOE n.º 174* (20 de julio de 2009).
10. **McKeage K, Scott LJ.** *Darunavir: In treatment-experienced pediatric patients with HIV-1 infection.* *Pediatric Drugs.* 2010; 12: 123-31.
11. **Soler Palacín P, Martín Nadal A, Marot Hernando M.** *Antirretrovirales.* En: Moraga Llop FA, Cabañas Poy MJ. *Guía de antiinfecciosos en pediatría 2010.* 7.ª ed. Barcelona; 2010. p. 185-229.
12. **Long SS, Pickering LK, Prober CG.** *Principles and practice of pediatric infectious diseases.* 3.ª ed. Churchill Livingstone: Filadelfia; 2008.
13. **American Academy of Pediatrics.** *Red Book: 2009 report of the Committee Infectious Diseases.* 28.ª ed. 2009. p. 357-60.
14. **Sociedad Española de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición Pediátrica y Asociación Española de Pediatría.** *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.* [Internet]. Asociación Española de Pediatría: Madrid; 2010. [Acceso en febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es>.
15. **Mohan N, González-Peralta RP, Fujisawa T, Chang MH, Heller S, Jara P, et al.** *Chronic hepatitis C virus infection in children.* *J Pediatr Gast and Nut.* 2010; 50: 123-31.
16. **Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines.** *Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update.* *Hepatology* 2009; 49: 1349-51.
17. **Jara P.** *Avances en hepatitis B y hepatitis C.* *Rev Esp Pediatr.* 2010; 66 (Supl. 2): 153-8.
18. **Di Marco V.** *Chronic hepatitis C in children is a mild and curable liver disease.* *Digest and Liver Dis.* 2010; 43: 266-7.
19. **Sokal EM, Bourgois A, Stephenne X, Silveira T, Porta G, Gardovska D, et al.** *Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents.* *J Hepatol.* 2010; 52: 827-31.
20. **Jara P, Hierro L, De la Vega A, Díaz C, Camarena C, Frauca E, et al.** *Efficacy and safety of peginterferon-α2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection.* *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27: 142-8.
21. **McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al.** *Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection.* *N Engl J Med.* 2009; 360: 1827-38.
22. **Kwo P, Lawitz E, Malone J, Schiff E, Vierling J, Pound D, et al.** *HCV SPRINT-1 final results: SVR 24 from a phase 2 study of boceprevir plus peginteron/ribavirin in treatment naïve subjects with genotype-1 chronic hepatitis C.* *J Hepatol.* 2009; 1: 54.
23. **Neumann AU, Pianko S, Zeuzem S, Yoshida EM, Benhamou Y, Mishan M, et al.** *Positive and negative prediction of sustained virologic response at weeks 2 and 4 of treatment with albinterferon alfa-2b or peginterferon alfa-2a in treatment-naïve patients with genotype 1, chronic hepatitis C.* *J Hepatol.* 2009; 51: 21-8.

24. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009; 461: 399-401.
25. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated nterferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet*. 2009; 41: 1105-9.
26. Bower WA, Finely L, Goldstein ST. Hepatitis B and hepatitis D viruses. En: Long SS. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 3.^a ed. Churchill Livingstone: Filadelfia; 2008. p. 1062-71.
27. Lok ASF, Mc Mahon BJ. AASLD practice guidelines. *Chronic hepatitis B: update 2009*. *Hepatology*. 2009; 50: 1-36.
28. Shah U, Kelly D, Chang MH, Fujisawa T, Heller S, González-Peralta RP, et al. Management of chronic hepatitis B in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 48: 399-404.
29. Sharma P, Varman M, Kessler AT, Kourtis AP, Sharma S. *Pediatric hepatitis B*. [Internet]. 2010. [Acceso en marzo de 2011]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/964662-overview>.
30. Jonas MM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1706-13.
31. Sokal EM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Long term lamivudine therapy for children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2006; 43: 225-32.
32. D'Antiga L, Aw M, Atkins M, Moorat A, Vergani D, Mieli-Vergani G. Combined Lamivudine/interferon alpha treatment in immune tolerant children perinatally infected with Hepatitis B; a pilot study. *J Pediatr*. 2006; 148: 228-33.
33. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B*. *J Hepatol*. 2009; 50: 227-42.
34. Kurbegov AC, Sokol RJ. Hepatitis B therapy in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009; 3: 39-49.
35. Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Febrero 2008. Disponible en: www.msc.es.
36. Barrueco N, Castillo I, Ais A, Martínez C, Sanjurjo M. Programa de atención farmacéutica a pacientes pediátricos en tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp*. 2005; 29: 367-74.
37. Mehta S, Moore RD, Graham NMH. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS*. 1997; 11: 1665-70.
38. Martin S, Elliott-DeSorbo DK, Wolters PL, Toledo-Tamula MA, Roby G, Zeichner S, et al. Patient, caregiver and regimen characteristics associated with adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26: 61-7.