GOBIERNO FEDERAL

SALUD

SEDENA

SEMAR

Evidencias y Recomendaciones

Tratamiento Antirretroviral del Paciente Pediátrico con Infección por el VIH

GPC

Guía de Práctica Clínica

Número de Registro: IMSS-196-10

Consejo de Salubridad General

IMSS

ISSSTE

PEMEX

DIF Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia

Vivir Mejor

Av. Paseo de La Reforma #450, piso 13,
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc, CP 06600, México, D. F.
www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC
© Copyright CENETEC

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, que incluye evidencias y recomendaciones y declaran que no tienen conflicto de intereses.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atnención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Deberá ser citado como: **Tratamiento Antirretroviral del Paciente Pediátrico con Infección por el VIH**. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, guía elaborada en 2010 y actualizada en Abril 2011.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html

CIE-10: 1 - 13 - B20, Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), resultante en enfermedades infecciosas y parasitarias.

GPC: Tratamiento Antirretroviral del Paciente Pediátrico con Infección por el VIH

Autores y Colaboradores

Coordinadores:			
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Infectología Pediátrica	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de Área de Programas y Proyectos Clínicos, Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad, DF
Autores:			
Dr. Marcela Espinosa Oliva	Infectología Pediátrica	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico No Familiar. UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Jalisco
Dr. Leoncio Peregrino Bejarano	Infectología Pediátrica	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico No Familiar, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, D.F.
Dra. Flor Irene Rodríguez Melo	Infectología Pediátrica	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de Servicio, Hospital General Regional No. 1, Yucatán
Dr. José Guillermo Vázquez Rosales	Infectología Pediátrica	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de Servicio, Hospital de Pediatría entro Médico Nacional Siglo XXI, DF
Dr. Gerardo del Carmen Palacios Saucedo	Infectología Pediátrica	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de la División de Investigación en Salud. UMAE HE No. 25, Nuevo León.
Dr. Antonio Barrera Cruz	Medicina Interna y Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinador de Programas Médicos, Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad, DF
Validación Interna:			
Dr. Juan Bernardo Bruce Diemond Hernández	Infectología Pediátrica	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico No Familiar, Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional La Raza.
Dra. Ireri García Juárez	Infectología Pediátrica	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico No Familiar, Hospital General Regional No. 1, Michoacán
Dra. Gloria Huerta García	Infectología Pediátrica	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinadora de Programas, Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad, DF
Validación Externa:			
Dra. Noris Pavia Ruz	Infectología Pediátrica	UNAM/HG	Profesor Titular: Jefe de la Clínica para niños con VIH/SIDA UNAM/HG

Índice

Autores Y Colaboradores 3
1. Clasificación. 5
2. Preguntas A Responder Por Esta Guía 6
3. Aspectos Generales 7
3.1 Antecedentes 7
3.2 Justificación 8
3.3 Propósito 9
3.4 Objetivo De Esta Guía 10
3.5 Definición 10
4. Evidencias Y Recomendaciones 12
4.1 El Diagnóstico De Infección Por El VIH-1 En Pediatría 13
4.2 Inicio Del Tratamiento Antirretroviral En El Paciente Pediátrico Con VIH-1. 16
4.3 Esquemas Recomendados Para El Inicio Del Tratamiento En El Paciente Pediátrico. 19
4.3.1 Esquema De Inicio Basado En Inhibidores De Transcriptasa Reversa NO Análogos De Nucleósidos (1 ITRNN + 2 ITRAN). 20
4.3.2 Esquemas De Inicio Basado En Inhibidores De Proteasa (1 IP + 2 ITRAN) 24
4.3.3 Esquemas De Inicio Basados En 3 Inhibidores De Transcriptasa Reversa Análogos De Nucleósidos (3 ITRAN) 26
4.3.4 Esquemas Que NO Deben Utilizarse Como Tratamiento. 27
4.4 Seguimiento Del Paciente Pediátrico Con Tratamiento Antirretroviral 29
4.5 Criterios Para Establecer Falla Terapéutica A Los Fármacos ARV En Pediatría. 30
4.5.1 Criterios Para Identificar La Falla Virológica. 30
4.5.2. Criterios Para Establecer La Falla Inmunológica. 31
4.5.3. Criterios Para Establecer La Falla Clìnica. 32
4.6 Opciones De Tratamiento En Caso De Falla A Un Esquema ARV Inicial En Pacientes Pediátricos. 33
4.7 Realización De Pruebas De Resistencia A Los Fármacos ARV En Pacientes Pediátricos. 36
5. Anexos 38
5.1. Protocolo De Búsqueda 38
5.2 Sistemas De Clasificación De La Evidencia Y Fuerza De La Recomendación 39
5.3 Medicamentos 41
5.5 Algoritmos 47
6 Glosario 55
7. Bibliografía. 61
8. Agradecimientos. 67
9. Comité Académico. 68
10. Directorio Sectorial Y Del Centro Desarrollador 69
11. Comité Nacional De Guías De Práctica Clínica 70

1. Clasificación.

Catálogo maestro: IMSS-196-10	
Profesionales de la salud.	infectólogos pediatras
Clasificación de la enfermedad.	CIE-10:1 – 13 – B20, Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), resultante en enfermedades infecciosas y parasitarias.
Categoría de GPC.	Segundo y Tercer niveles de atención.
Usuarios potenciales.	Pediatras, infectólogos pediatras, neonatólogos, intensivistas, personal de enfermería.
Tipo de organización desarrolladora.	Instituto Mexicano del Seguro Social
Población blanco.	Pacientes de 0 a 16 años con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), o con Síndrome de inmunodeficiencia Humana (SIDA)
Fuente de financiamiento / patrocinador.	<Instituto Mexicano del Seguro Social>
Intervenciones y actividades consideradas.	Diagnóstico temprano y contención de La infección Prevención de factores de riesgo y Seguimiento clínico y de laboratorio adecuados en forma oportuna Tratamiento oportuno Detección temprana de Complicaciones infecciosas, no infecciosas y de falla al tratamiento ARV Prevención de complicaciones infecciosas (incluye esquema de inmunizaciones) Referencia oportuna.
Impacto esperado en salud.	Disminución de la morbilidad y mortalidad secundaria a la infección por el VIH/SIDA, mejora de la calidad de vida con tratamientos adecuados, disminución de la transmisión del VIH/SIDA al mantener indetectables a los pacientes, Disminución de costos al asegurar mejores esquemas terapéuticos, adherencia del paciente al tratamiento ARV y disminuir las hospitalizaciones por complicaciones y mejora de la calidad de vida.
Metodología[a].	Adopción de guías de práctica clínica ò elaboración de guía de nueva creación: revisión sistemática de la literatura, recuperación de guías internacionales previamente elaboradas, evaluación de la calidad y utilidad de las guías/revisiones/otras fuentes, selección de las guías/revisiones/otras fuentes con mayor puntaje, selección de las evidencias con nivel mayor, de acuerdo con la escala utilizada, selección o elaboración de recomendaciones con el grado mayor de acuerdo con la escala utilizada.
Método de validación y adecuación.	Se definió el enfoque de la GPC y se elaboraron preguntas clínicas específicas Métodos empleados para colectar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda Revisión sistemática de la literatura Búsquedas de bases de datos electrónicas Búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores Búsqueda manual de la literatura Número de Fuentes documentales revisadas: 111 Guías seleccionadas: 11, del período 2000-2011 ó actualizaciones realizadas en este período Revisiones sistemáticas 5 Ensayos controlados aleatorizados 16 Estudios de Cohorte: 34 Estudios descriptivos: 25 Conferencias, Posters y consenso de expertos: 17 Validación del protocolo de búsqueda por la División de Excelencia Clínica de la Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad del Instituto Mexicano del Seguro Social Adopción y Adaptación de guías de práctica clínica internacionales: Selección de las guías que responden a las preguntas clínicas formuladas con información sustentada en evidencia científica de mayor valor posible Construcción de la guía para su validación Responder a preguntas clínicas por adopción de guías Análisis de evidencias y recomendaciones de las guías adoptadas en el contexto nacional Responder a preguntas clínicas por revisión sistemática de la literatura y gradación de evidencia y recomendaciones Emisión de evidencias y recomendaciones *
Método de validación	Validación del protocolo de búsqueda: institución que validó el protocolo de búsqueda. Método de validación de la GPC: validación por pares clínicos. Validación interna: institución que validó por pares Revisión institucional: Institución que realizó la revisión Validación externa: institución que realizó la validación externa Verificación final: institución que realizó la verificación
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Registro y actualización	Catálogo Maestro IMSS-196-10

[a] Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta guía puede contactar al CENETEC a través del portal: www.cenetec.salud.gob.mx

2. Preguntas a responder por esta guía

1. ¿Cómo establecer el diagnóstico de infección por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pediatría?
2. ¿Cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral (ARV) en el paciente pediátrico con infección por VIH-1?
3. ¿Cuáles son los esquemas recomendados para el inicio de tratamiento ARV en el paciente pediátrico?
4. ¿Cómo llevar a cabo el seguimiento del paciente pediátrico con tratamiento ARV?
5. ¿Cuáles son los criterios para establecer falla terapéutica a los fármacos ARV?
6. ¿Cuáles son las opciones de tratamiento en caso de falla a un esquema ARV inicial en pediatría?
7. ¿Cuándo realizar pruebas de resistencia a los fármacos ARV en pacientes pediátricos?

3. Aspectos generales

3.1 Antecedentes

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y su consecuencia final el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es una epidemia que se relaciona con la sexualidad, la pobreza, la inequidad y la vulnerabilidad del ser humano. Los primeros reportes sobre la infección se identificaron en población adulta en el año de 1981, sin embargo, existen reportes de casos esporádicos a mediados de la década de los 70s (CDC, 1981). Con respecto a la población pediátrica, hay evidencia de que los primeros casos de SIDA ocurrieron casi al mismo tiempo que los registrados en adultos; en fechas recientes en algunas regiones del mundo ha adquirido proporciones de pandemia, principalmente en países en desarrollo.

La Organización de las Naciones Unidas a través de la Organización Mundial de la Salud, reporta que para el 2009 existían 33.4 millones de personas infectadas con el VIH y que en el 2008, 2.7 millones de personas contrajeron la enfermedad. La infección por VIH es actualmente la primera causa infecciosa de mortalidad en el mundo. Cada año mueren 2 millones de individuos por esta causa.

En el 2008 existían más de 2 millones de niños infectados por el VIH y se calcula que cada año se contagian 1200 más. Solo el 45% de las mujeres embarazadas en el mundo tuvieron acceso a tratamiento antirretroviral para evitar el contagio a sus recién nacidos.

Para diciembre del 2009 se calculó que existían 2,500,000 menores de 15 años que vivían con VIH en el mundo y de estos, 370,000 fueron casos nuevos, lo que equivale a que cada día se infectan 1000 niños con el VIH. En México, hasta el 15 de noviembre de 2010 se registraron 144,127 casos acumulados, de los cuales 3,353 (2.3%) correspondieron a menores de 15 años (SS/DGE, 2007).

En el Instituto Mexicano del Seguro social (IMSS), los primeros casos se atendieron en 1983, la tendencia ha sido creciente y para el período de enero de 1983 a junio de 2006, se registraron 32,485 casos acumulados, que representan el 31.7% del total nacional; de acuerdo a un censo efectuado hasta el 31 de Diciembre del 2009, se tienen registrados 23,531 pacientes vivos que son atendidos en los hospitales del Instituto.

Aunque la patogénesis de la infección por el virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH -1) y los principios virológicos e inmunológicos que rigen el tratamiento antirretroviral (ARV) en niños y adultos son similares, hay consideraciones que sólo aplican a lactantes, niños y adolescentes. Esto incluye:

a) la adquisición de la enfermedad por transmisión perinatal en la mayoría de los niños
b) exposición in útero a ARV
c) diferencias en marcadores inmunológicos, carga viral, y estrategias serológicas de diagnóstico en lactantes
d) cambios en la farmacocinética de acuerdo a la edad
e) consideraciones con relación a la presentación del fármaco y su sabor
f) la adherencia en el paciente pediátrico depende de terceras personas, mientras que en adolescentes está influenciada fuertemente por cambios psicosociales.

Después del primer estudio donde se reportó la eficacia del tratamiento ARV en niños infectados con el VIH tipo 1, se han probado un número importante de nuevos fármacos. Recientemente, las combinaciones de 3 y 4 drogas han probado alta efectividad en supresión de carga viral e incremento significativo de la cuenta de linfocitos TCD4+ y los pacientes que reciben la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) experimentan mejoría clínica importante (Resino S, 2006; Judd A, 2007).

El curso clínico de la infección por el VIH-1 en niños es diferente al de los adultos; este hecho es importante por las implicaciones terapéuticas. El número de niños que reciben terapia ARV altamente activa se ha incrementado, debido a que hay nuevas formulaciones de inhibidores de proteasa y éstas formulaciones son mejor toleradas. Con lo anterior, se ha disminuido en forma significativa la progresión de la enfermedad y muy importantemente, la tasa de mortalidad (Judd A, 2007).

No hay duda de la importancia que tiene la vigilancia epidemiológica, el diagnóstico precoz, el tratamiento y su adherencia, así como el seguimiento de los casos. Todo ello mediante la utilización eficiente y racional de los recursos que permitan la contención de la enfermedad. El uso adecuado de los medicamentos ARV, es solo un elemento más en la atención integral de los pacientes que viven con VIH/SIDA.

Existen avances trascendentales en el tratamiento ARV del paciente pediátrico, de hecho, la monoterapia con zidovudina no solo evidenció mejoría en el desarrollo neurológico de los niños tratados con este fármaco sino que probó ser efectiva en la reducción importante de la infección perinatal. Desde hace más de 10 años con el advenimiento de fármacos inhibidores de la enzima viral proteasa, se modificó en forma substancial el pronóstico de los niños que viven con VIH/SIDA, lográndose prolongar la vida, conservar la integridad del sistema inmune y mejorar la calidad de vida. Sin embargo, junto con estos beneficios han surgido inconvenientes inherentes al manejo farmacológico, muchos de ellos aún de origen y consecuencias desconocidas.

La elección de esquemas ARV debe considerar los factores asociados con las posibles limitaciones a futuro de nuevas prescripciones, incluyendo la existencia o potencial desarrollo de resistencia.

Con el objeto de estandarizar los esquemas de tratamiento existentes, se han desarrollado a nivel internacional guías de práctica clínica basadas en la evidencia científica, las cuales se han mantenido actualizadas. En México, se cuenta con documentos técnicos de manejo, con limitaciones en su estructura y fuerza de su recomendación.

Derivado de lo anterior, es fundamental disponer de un instrumento que permita optimizar el manejo de los pacientes pediátricos con VIH/SIDA, que son atendidos en las unidades médicas del IMSS. Esta guía para el tratamiento de pacientes pediátricos con VIH/SIDA es resultado de un proceso mixto de adaptación-elaboración, en la que se han seguido los lineamientos internacionalmente aceptados para el desarrollo de GPC, tomando como referencia guías de práctica clínica internacionales, contemplando el contexto socioeconómico y cultural de nuestro país.

3.2 Justificación

El Instituto Mexicano del Seguro Social atiende a 23,531, casos de pacientes con VIH/SIDA, lo que representa el 31% del total nacional, por tal motivo es necesario contar con un documento que permita estandarizar los esquemas de tratamiento ARV, mediante la elaboración de recomendaciones basadas en la evidencia científica, para otorgar un tratamiento óptimo en todas las unidades médicas que atienden a esta población.

En la actualidad existen más de 20 ARV disponibles, con 32 diferentes formulaciones, sin embargo hay restricciones para el grupo pediátrico, debido a la ausencia de presentaciones adecuadas y del perfil de seguridad para estos pacientes. Por otra parte, es indispensable lograr la supresión total de la carga viral con el primer esquema de tratamiento ARV, debido a que es un factor de buen pronóstico para la enfermedad, por lo que la selección adecuada del esquema debe tomar en cuenta la eficacia, presentación, sabor, efectos secundarios y resistencia, antes de iniciar o modificar un tratamiento ARV.

El manejo clínico de los niños con infección por el VIH-1 se constituye principalmente con base en la evidencia obtenida en sujetos adultos y en los escasos trabajos realizados en población pediátrica, no obstante, existen limitaciones metodológicas con relación al diseño, tamaño de muestra, criterios de selección y seguimiento de los estudios.

El desarrollo de nuevos fármacos sin un seguimiento a largo plazo sobre su eficacia y eficiencia en población pediátrica, aunados con el uso de combinaciones que incrementan el riesgo de interacción y efectos secundarios, incrementan la posibilidad de provocar resistencia cruzada y falla terapéutica.

Con base en lo anterior, existe la necesidad de disponer en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de un instrumento que permita estandarizar las recomendaciones para el tratamiento de pacientes pediátricos con VIH/SIDA, basadas en información actualizada y con el mejor nivel de evidencia científica, que permitan unificar los criterios para el manejo de esquemas ARV, disminuir el número de casos, la progresión de la enfermedad, limitar el número de hospitalizaciones, mejorar la utilización de los recursos y contribuir a obtener una vida más digna con amplio respeto a sus derechos humanos.

3.3 Propósito

El Instituto Mexicano del Seguro Social a través de la Dirección de Prestaciones Médicas, tiene como uno de sus propósitos fundamentales proporcionar atención médica profesional y de calidad a la población derechohabiente, por lo que ha considerado que una de las estrategias para garantizar la excelencia en la práctica clínica, es el desarrollo e implementación de Guías de Práctica Clínica en los diferentes niveles de atención.

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) constituyen un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática sobre la atención, el diagnóstico y el tratamiento apropiados de determinadas enfermedades y condiciones de salud en la población, entre sus objetivos más importantes están: contribuir a mejorar la calidad de la atención, disminuir la variabilidad de la práctica clínica, fomentar el uso eficiente de los recursos, servir como instrumento de educación continua para el profesional de la salud y orientar al clínico en la toma de decisiones, sustentadas en la mejor evidencia científica disponible, ante un paciente en circunstancias clínicas específicas, que garanticen una atención médica integral, homogénea, con calidad, equidad y eficiencia.

La metodología para la elaboración de estos instrumentos está sustentada en el concepto de medicina basada en evidencia, el cual constituye un proceso sistemático y estructurado de búsqueda y evaluación crítica de la evidencia, que permite la construcción de guías con calidad y rigor metodológico.

Es importante comentar, que las GPC dan un soporte científico a la toma de decisiones, complementando en todo momento la experiencia y juicio clínico del médico, constituyendo una herramienta que coadyuve a mejorar la salud de la población. Derivado de lo anterior, el Instituto Mexicano del Seguro Social, estableció

como proyecto estratégico, la planeación y desarrollo de Guías de Práctica Clínica, como instrumento eje de excelencia en la atención a la salud y modelo institucional.

En esta guía, los profesionales de la salud encontrarán respuesta informada a una serie de interrogantes que plantean la asistencia clínica cotidiana de pacientes pediátricos con VIH/SIDA. Las recomendaciones fueron desarrolladas con la participación de expertos clínicos de las diferentes disciplinas que intervienen en la atención de este grupo de pacientes, con el objetivo de alcanzar el mayor impacto positivo en la salud de los derechohabientes.

3.4 Objetivo de esta guía

La guía de práctica clínica: **Tratamiento Antirretroviral del Paciente Pediátrico con Infección por el VIH,** forma parte de las guías que integrarán el catálogo maestro de guías de práctica clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2007-2012.

La finalidad de este catálogo, es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del primer nivel de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

1. Proporcionar las recomendaciones pertinentes para el manejo eficaz, eficiente y efectivo del tratamiento ARV en los niños con VIH/SIDA.
2. Servir de instrumento para estandarizar y optimizar los esquemas de tratamiento ARV en el paciente pediátrico con VIH/SIDA, derechohabiente del IMSS
3. Favorecer la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

El desarrollo e implementación de esta guía puede contribuir a limitar la progresión clínica de la infección por el VIH de los pacientes que viven con la enfermedad, mejorar su calidad de vida, disminuir su mortalidad, fomentar el uso eficiente de los recursos y contener los costos ocasionados por la enfermedad.

3.5 Definición

Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH): Retrovirus, agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
SIDA: Consecuencia final de la infección por el VIH.
Antirretroviral (ARV): Medicamento utilizado para el tratamiento de la infección por el VIH, denominado como antirretroviral por su acción específica sobre el retrovirus VIH.
Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TARAA): Combinación de medicamentos de alta potencia antiviral utilizados en el tratamiento de la infección por el VIH.
Esquemas preferidos: Se trata de esquemas sustentados en base a estudios clínicos controlados, con probada eficacia, seguridad y costo-efectividad.

Esquemas o fármacos alternativos: Se trata de esquemas sustentados en base a estudios clínicos controlados de menor eficacia y/o mayor toxicidad que los esquemas o fármacos preferidos.

Esquema inicial: Es la primera combinación de fármacos utilizados en un paciente que nunca ha tomado previamente tratamiento ARV.

Esquema de segunda línea: Es la combinación de fármacos utilizados en un paciente con falla a un esquema de ARV.

Esquema de rescate: Es la combinación de fármacos ARV utilizados en un paciente con resistencia a dos o más tipos de medicamentos ARV independientemente del número de esquemas con los que éste haya tenido experiencia.

4. Evidencias y Recomendaciones

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica o alfanumérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación	**Nivel / Grado**
E. La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud	2++ (GIB, 2007)

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de estos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

Evidencia / Recomendación	**Nivel / Grado**
E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	Ia [E: Shekelle] Matheson, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 5.2.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta Guía:

E	Evidencia
R	Recomendación
✓/R	Punto de buena práctica

4.1 El diagnóstico de infección por el VIH-1 en pediatría

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
E	En los pacientes menores de 18 meses la infección por VIH-1 puede diagnosticarse en forma definitiva a través de las distintas pruebas virológicas disponibles. Las pruebas de detección de anticuerpos contra el VIH-1, incluyendo las pruebas rápidas, no establecen el diagnóstico de infección en lactantes debido a la transferencia prenatal de anticuerpos maternos; por lo tanto se debe utilizar una prueba virológica.	**II b** **(E. Shekelle)** *Centers for Disease Control and Prevention. (CDC), 2001.*
R	Una prueba virológica positiva (por ejemplo, detección del VIH-1 por cultivo, o reacción en cadena de polimerasa para detección de DNA o pruebas de detección de RNA) indica posible infección y debe ser confirmada repitiendo la misma prueba lo más pronto posible (Algoritmo 1).	**A** **(E. Shekelle)** *CDC, 2001.*

R

Los estudios virológicos que detectan directamente el VIH, deben utilizarse para para establecer el diagnóstico de la infección en lactantes menores de 18 meses. Las pruebas que detectan anticuerpos para el VIH no establecen el diagnóstico en este grupo etario debido a la persistencia de anticuerpos maternos que interfieren con una interpretación adecuada.

A
(E. Shekelle)
Panel on Antiretroviral Therapy, 2011.

Se cuenta, con las siguientes pruebas:

E

1. **Detección del DNA del VIH-1 mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR).** Detecta el provirus (DNA viral integrado al genoma de la célula huésped). La sensibilidad de una sola determinación antes de las 48 horas de vida es menor al 40%, pero incrementa a más del 90% entre las 2-4 semanas. En un metanálisis, 38% de los niños infectados tuvieron carga viral positiva a las 48 h de vida. No hubo cambios sustanciales durante la primera semana, pero la sensibilidad incrementó durante la segunda semana, con 93% de positividad en niños infectados a los 14 días. A los 28 días, la sensibilidad incrementó a 96% y la especificidad fue del 99%.

II b
(E. Shekelle)
Bremen JW, 1996.
Charbonneau TT, 1997.
Pugatch D, 2002.
Dunn DT, 1995.
Panel on Antiretroviral Therapy, 2011.

E

2. **Pruebas de detección de RNA.** Detectan RNA viral extracelular en el plasma y son tan sensibles como la PCR de DNA. Algunos estudios han reportado sensibilidad entre 25 y 40% durante la primera semana de vida, incrementando hasta un 90% a 100% a los 2-3 meses. Tienen el inconveniente que pueden negativizarse por la profilaxis antirretroviral, tanto materna como del lactante.

II b
(E. Shekelle)
Steketee RW, 1997.
Delamare C, 1997.
Sinods RJ, 1998.

E

La mayor utilidad de la detección de RNA es evaluar la respuesta al tratamiento ARV, puede ser usada como prueba de diagnóstico virológico cuando los estudios anteriores no se encuentren disponibles. En un paciente con sospecha de infección por VIH, una carga viral positiva (CV), sobre todo cuando es elevada (>10,000 copias/mL) por lo menos en dos determinaciones, permite confirmar el diagnóstico.

II b
(E. Shekelle)
Cunningham CK, 1999.
Nesheim S, 2003.
Rouet F, 2001.
Panel on Antiretroviral Therapy, 2011.

E

3. **Muestras de sangre seca**. Pueden ser obtenidas por punción del pulgar o del talón y ser usadas para detectar DNA, RNA o CV. Son muestras confiables y seguras para ser enviadas a laboratorios centrales.

II b
(E. Shekelle)
Sherman GG, 2005.
Patton JC, 2007.
Álvarez MT, 2005.
Patton JC, 2006.

E

4. **Pruebas ultrasensibles para la detección Antígeno p24.** Útiles para el diagnóstico en el recién nacido y el lactante menor de 18 meses. Disponibles en otros países, es una prueba sencilla, de menor costo y que no se negativiza con el tratamiento ARV materno y del niño.

II b
(E. Shekelle)
Sherman GG, 2004.
Zijenah LS, 2005.

R

Debido a la persistencia de anticuerpos maternos, los lactantes menores de 18 meses de edad requieren pruebas virológicas que detecten directamente el VIH-1 para diagnosticar la infección.

A
(E. Shekelle)
Bremen JW, 1996.
Charbonneau TT, 1997.
Pugatch D, 2002.
Dunn DT, 1995.
WHO, 2010.

R

Las pruebas virológicas en lactantes con exposición perinatal al VIH-1 se deben realizar a los 14 días; 1-2 meses; y 3-6 meses de edad. Preferentemente a través de PCR para DNA o pruebas para detección de RNA.

A
(E. Shekelle)
Steketee RW, 1997.
Delamare C, 1997.
Sinods RJ, 1998.
Panel on Antiretroviral Therapy, 2011.

R

Las pruebas serológicas para documentar serorreversión en niños expuestos pero no infectados deberán realizarse a los 12-18 meses de edad.

A
(E. Shekelle)
Cunningham CK, 1999.
Nesheim S, 2003.
Rouet F, 2001.

R	En niños mayores de 18 meses de edad, las pruebas serológicas para detección de anticuerpos contra el VIH-1 (ELISA) y su confirmación por Western Blot si pueden utilizarse para diagnóstico (Algoritmo 2 y cuadro 1 y 2).	**A** **(E. Shekelle)** *Sherman GG, 2005* *Patton JC, 2007* *Álvarez MT, 2005* *Patton JC, 2006* *Panel on Antiretroviral Therapy, 2011.*

4.2 Inicio del tratamiento antirretroviral en el paciente pediátrico con VIH-1.

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
Las recomendaciones de cuando iniciar el tratamiento son más agresivas en niños que en adultos debido a varios factores: a) la infección por el VIH-1 es primariamente transmitida por la madre sin conocerse con precisión el momento de la infección; b) la enfermedad progresa más rápidamente en niños que en adultos y c) los parámetros de laboratorio predicen con menor exactitud el riesgo de progresión de la enfermedad en niños, particularmente en los lactantes. En un meta-análisis sobre marcadores pronósticos de la infección por VIH-1 en niños, el porcentaje de linfocitos TCD4+ y la CV fueron predictores independientes de riesgo de muerte, aunque el porcentaje de linfocitos TCD4+ fue un predictor de mayor riesgo que la propia carga viral.	**II b** **(E. Shekelle)** *HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group, 2003*

E

E

Debido a que este marcador de riesgo de progresión varía de acuerdo a la edad, se han establecido recomendaciones para los siguientes grupos:

a) niños menores de 12 meses
b) niños mayores de 1 año

IA
(E. Shekelle)
Panel on Antiretroviral Therapy, 2010.

E

A menor edad, mayor riesgo de progresión rápida de la enfermedad. En los primeros reportes, aproximadamente el 20-25% de los niños infectados progresaron a SIDA o murieron dentro del primer año de vida. En reportes más recientes, con seguimiento hasta 1999, hubo tasas elevadas de progresión sintomática de la enfermedad y muerte hasta en 15% de los niños menores de 12 meses, pero los niños incluidos en los últimos años y con inició de tratamiento temprano, la progresión de la enfermedad y la mortalidad fueron del 5%.

II b
(E. Shekelle)
Gray L, 2001.

E

El análisis de un estudio prospectivo de 360 niños infectados en Estados Unidos de Norteamérica, mostró que los pacientes que recibieron tratamiento temprano con TARAA tuvieron menor progresión de la enfermedad y menor mortalidad.

II b
(E. Shekelle)
Abrams EJ, 2003
Faye A, 2004
Berk DR, 2005
Chiappini E, 2006
Chadwick EG, 2009

E

Los pacientes mayores de 1 año tienen menor riesgo de progresión de la enfermedad, por lo que el inicio del tratamiento se define con base en la condición clínica, virológica o inmunológica en la que se encuentren. Existe asociación entre un valor crítico del porcentaje de linfocitos TCD4+ y el riesgo de progresar a SIDA en más del 10% de los sujetos que lo presentan, o de muerte en más del 5%, en los siguientes 12 meses. Lo anterior, se ha tomado como base para recomendar el inicio de la terapia ARV, así mismo, para niños de 1-5 años, el porcentaje de linfocitos TCD4+ en relación al riesgo de progresar a SIDA es aproximadamente de 20% y para niños ≥ 5 años es de 15%; para los pacientes de 13 años y mayores, existe poca información, por lo que en este grupo se toman los valores de corte de pacientes adultos. Por otro lado, hay acuerdo general de que todo paciente con síntomas relacionados a VIH o SIDA, deberán iniciar tratamiento ARV independientemente de la edad

II b
(E. Shekelle)
Chiappini E, 2006.
Newell ML, 2006.
HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study, 2006.

R

En pacientes menores a 12 meses:
Se recomienda iniciar tratamiento antirretroviral (ARV) en todo lactante menor de 12 meses infectado, sin importar el estadio clínico, el porcentaje de linfocitos TCD4+, ni de la CV (Cuadro3).

A
(E. Shekelle)
Panel on Antiretroviral Therapy 2011.

En pacientes mayores de 1 año:

1. Iniciar tratamiento antirretroviral (ARV) en todo niño mayor de 1 año que cuente con el diagnóstico de SIDA, o con síntomas importantes (categoría clínica C o la mayor porte de las condiciones de la categoría B) sin importar su porcentaje de CD4+ o CV.
2. Iniciar tratamiento ARV en todo niño mayor de 1 año, que haya alcanzado el límite crítico preestablecido de linfocitos TCD4+ (CD4+ <25% en los niños 1-5 años y ≤ 350 células /mm^3 en los ≥ 5 años), sin importar el estadio clínico ni la CV.

R

3. Iniciar tratamiento ARV en todo niño mayor de 1 año, que se encuentre asintomático o con sintomatología moderada (categoría clínica N, A y algunas de B como: evento único de infección bacteriana grave o neumonitis intersticial linfoidea) y que tengan porcentaje de linfocitos TCD4+ >25% (1-5 años) o CD4+ >350 células /mm^3 (≥ 5 años) y CV ≥ 100 mil copias RNA/mL.

A
(E. Shekelle)
Panel on Antiretroviral Therapy 2011.

4. Considerar tratamiento ARV en todo niño mayor de 1 año, que se encuentre asintomático o con sintomatología moderada (categoría clínica N, A y algunas de B como: evento único de infección bacteriana grave o neumonitis intersticial linfoidea) y que tengan porcentaje de linfocitos TCD4+ >25% (1-5 años) o CD4+ >350 células /mm^3 (≥ 5 años) y CV <100 mil copias RNA/mL.

4.3 Esquemas recomendados para el Inicio del tratamiento en el paciente pediátrico.

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	Los fármacos ARV de uso actual en pediatría, se encuentran dentro de las siguientes clases: inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (ITRAN), inhibidores de transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos (ITRNN), inhibidores de proteasa (IP), inhibidores de integrasa (II) e inhibidores de fusión (IF).	**III** **(E. Shekelle)** *CDC, 2002*
E	El tratamiento ARV que se recomienda en el paciente pediátrico debe incluir idealmente 3 fármacos de por lo menos 2 clases de ARV ya que esto permite la mejor oportunidad de preservar la respuesta inmune y retardar la progresión de la enfermedad. Debido a que el tratamiento ARV será prolongado, se debe tomar en cuenta el mejor momento de inicio, promover la adherencia terapéutica, conocer la complejidad de los esquemas, tener presente el sabor de los medicamentos y no olvidar las limitaciones que se tienen cuando el virus crea resistencia.	**III** **(E. Shekelle)** *CDC, 2002* *Panel on Antiretroviral Therapy, 2011*
E	En pediatría existen pocos estudios fase III que sean ensayos clínicos controlados y aleatorizados que permitan comparar los diferentes esquemas de tratamiento; la mayoría son estudios fase I/II no aleatorizados, donde se establece únicamente la seguridad y farmacocinética del fármaco. Los criterios que deben tomarse en cuenta para la elección del esquema son: 1. Aquellos que demuestren adecuada y sostenida supresión viral. 2. Mejoren la condición clínica e inmunológica. 3. Con experiencia en el paciente pediátrico. 4. Medicamentos que ofrecen la mejor seguridad posible y los menores efectos secundarios. 5. Interacción de los fármacos ARV con otras drogas que esté recibiendo el paciente.	**IIb** **(E. Shekelle)** *CDC, 2002* *Van Leth F, 2004.* *Starr SE, 1999*

La mayoría de los estudios clínicos para el tratamiento inicial en adultos y niños incluyen 3 tipos de esquemas basados en la clase de fármaco utilizado:

1. Basado en ITRNN (1 ITRNN más 2 ITRAN)
2. Basado en IP (1 IP más 2 ITRAN)
3. Basados en ITRAN (3 ITRAN)

R

Los esquemas basados en IP o ITRNN son los más recomendados, pero recientemente existe evidencia de que el esquema basado en IP es superior al basado en ITRNN, los desenlaces estudiados fuero falla virológica, suspensión del fármaco y muerte. El esquema con IP fue superior en los pacientes < 12 meses y ≥ 12 meses de edad. (Cuadro 4).

A
(E. Shekelle)
CDC, 2002
Van Leth F, 2004.
Starr SE, 1999.
OMS, 2010.
CDC, 2011.
IMPAACT P1060.

4.3.1 Esquema de inicio basado en inhibidores de transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos (1 ITRNN + 2 ITRAN).

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado

La selección se ha reorganizado basándose en estudios clínicos pediátricos recientes (PENPACT I [PENTA9/PACTG390] Y P 1060. La terapia inicial en niños ≥ 14 días y < 3años es lopinavir/ritonavir + dos ITRAN (AI), dejando Nevirapina (ITRNN) como esquema alternativo en este mismo grupo de edad. Nevirapina puede administrarse en menores de 3 años, sin embargo efavirenz solamente a mayores de esa edad. La mayor desventaja con NVP es que una sola mutación del virus puede conferir resistencia, y que ésta puede ser cruzada para los tres ARV de la misma clase. También se ha informado hipersensibilidad de la piel y de toxicidad hepática que pueden poner en peligro la vida del paciente.

E

Ia
(E. Shekelle)
CDC, 2011.
Manfredi R, 2004.
Manosuthi W, 2004.
Luzurriaga K, 1997.

E

En los estudios clínicos realizados en adultos y niños el esquema de efavirenz (EFV) en combinación con zidovudina y lamivudina se asoció con respuesta virológica adecuada, con 70% de pacientes con carga viral menor a 400 copias/mL a las 48 semanas de tratamiento.
En un ensayo clínico controlado y aleatorizado en adultos, hubo actividad virológica similar e incluso superior en los pacientes tratados con EFV comparados con los tratados con IP o triple ITRAN.
En estudios realizados en niños, EFV en combinación con 2 ITRAN, o con un ITRAN y un IP ha mostrado resultados comparables a los de los adultos. La dosis y los efectos adversos de EFV para menores de 3 años no ha sido establecida por lo que en ellos no se recomienda su uso.

IIb
(E. Shekelle)
CDC, 2002.
Manfredi R, 2004.
Manosuthi W, 2004.
Luzurriaga K, 1997.
Mbuagbaw, 2010.

E

Los principales efectos secundarios de EFV se presentan a nivel de sistema nervioso central (SNC): cefalea, fatiga, alteración en los patrones de sueño, pobre concentración, agitación, depresión e ideas suicidas. Estos efectos secundarios correlacionan con los niveles del fármaco en suero; también puede ocurrir exantema generalizado, usualmente leve que se autolimita y es más frecuente en niños que en adultos.

IIb
(E. Shekelle)
CDC, 2002.
Manfredi R, 2004.
Manosuthi W, 2004.
Luzurriaga K, 1997.

E

La NVP ha mostrado su eficacia en pacientes pediátricos, inclusive en menores de 1 año, en combinación con 2 ITRAN o con 1 ITRAN más 1 IP. En un estudio en adultos y niños, la eficacia virológica fue similar en los pacientes que se trataron con EFV o NVP, con carga viral menor a 50 copias/mL a las 48 semanas en 56% de los que recibieron NVP versus 62% de los que recibieron EFV; sin embargo, este último reportó menos efectos de toxicidad hepática que la NVP (8% y 14% respectivamente). En niños no hay evidencia de toxicidad hepática elevada atribuida al uso de NVP, pero si se ha demostrado mayor susceptibilidad de los niños a la hipersensibilidad cutánea.

IIb
(E. Shekelle)
CDC, 2002.
Manfredi R, 2004
Manosuthi W, 2004
Luzurriaga K, 1997
Starr, 1999.
King, 2009
Luzuriaga K, 1997
Luzuriaga K, 2004

R	En niños menores de 3 años o aquellos que requieran formulación líquida, el esquema alterno es uno que incluya nevirapina (NVP) en combinación con 2 ITRAN, con estricta vigilancia de efectos adversos atribuibles a la NVP El uso de efavirenz (EFV) como tratamiento de primera elección, se recomienda en combinación con 2 ITRAN en niños de 3 años y más.	**B** **(E. Shekelle)** *CDC, 2011.* *Manfredi R, 2004* *Manosuthi W, 2004* *Luzurriaga K, 1997*
R	Si el paciente fue expuesto a Nevirapina, incluso antes del nacimiento, el tratamiento debe ser con Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) más dos ITRAN.	**B** **(E. Shekelle)** *CDC, 2002.* *Manfredi R, 2004* *Manosuthi W, 2004* *Luzurriaga K, 1997* *WHO, 2010* *CDC, 2010*
R	Utilizar sólo como alternativa NVP en combinación con 2 ITRAN en niños de 3 años y más.	**B** **(E. Shekelle)** *CDC, 2002.* *Manfredi R, 2004* *Manosuthi W, 2004* *Luzurriaga K,1997*
R	Iniciar terapia ARV en niños sin tratamiento previo utilizar uno de los siguientes mas dos ITRAN: • Niños ≥ 14 días de edad postnatal utilizar lopinavir/ritonavir • Niños ≥ 3 años: efavirenz • Niños ≥ 6 años: atazanavir/ritonavir La recomendación de doble ITRAN puede ser: • Abacavir + Lamivudina o Emtricitabina • Zidovudina + Lamivudina o Emtricitabina • En Adolescentes ≥ 12 años y Taner 4 o 5: Tenofovir + Lamivudina o Emtricitabina	**A** **(E. Shekelle)** *Panel on Antiretroviral Therapy, 2011*

Los esquemas recomendados basados en un ITRNN más dos ITRAN son:

a. Efavirenz + abacavir + lamivudina ó emtricitabina
b. Efavirenz + tenofovir + lamivudina ó emtricitabina (adolescentes ≥12 años y Tanner 4 ó 5 solamente)
c. Efavirenz + lamivudina ó emtricitabina + zidovudina
d. Nevirapina + abacavir + lamivudina ó emtricitabina (≥3meses)
e. Nevirapina + lamivudina ó emtricitabina + zidovudina

ALTERNATIVAS

f. Efavirenz + lamivudina ó emtricitabina + didanosina
g. Nevirapina + lamivudina ó emtricitabina + didanosina
h. Efavirenz + tenofovir + lamivudina ó emtricitabina (adolescentes ≥12 años y Tanner 3)
i. Efavirenz + zidovudina + abacavir
j. Efavirenz + zidovudina + didanosina

(Cuadros 4 y 5)

SÓLO EN CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES

1. Nevirapina + estavudina + lamivudina ó emtricitabina
2. Efavirenz + estavudina + lamivudina ó emtricitabina
3. Efavirenz + tenofovir + lamivudina ó emtricitabina (adolescentes ≥12 años y Tanner 2)

R

B
(E. Shekelle)

CDC, 2002.
Manfredi R, 2004.
Manosuthi W, 2004.
Luzurriaga K, 1997.
OMS, 2010.
CDC, 2011.

4.3.2 Esquemas de inicio basado en inhibidores de proteasa (1 IP + 2 ITRAN)

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	Las ventajas del esquema basado en inhibidores de proteasa (IP) incluyen potencia virológica adecuada y mayor barrera para el desarrollo de resistencia. Sin embargo, los IP tienen múltiples interacciones medicamentosas debido a su metabolismo hepático y pueden asociarse con complicaciones metabólicas como dislipidemia, distribución anormal de grasa y resistencia a la insulina.	**IIb (E. Shekelle)** *Saez-Llorens X, 2003. Walmsley S, 2002. Kline M, 2007.*
E	De acuerdo con los resultados de los ensayos clínicos realizados en adultos y niños, el IP recomendado para el inicio del tratamiento ARV, es lopinavir en combinación con ritonavir, debido a su potencia virológica, estudios farmacocinéticos y de eficacia en lactantes menores de 6 semanas de vida, barrera elevada para el desarrollo de resistencia, descripción detallada de su posible toxicidad y dosificación en pediatría. Sin embargo, no hay datos donde se compare la eficacia del lopinavir/ritonavir con otros inhibidores de proteasa. Se ha reportado actividad virológica prolongada y baja toxicidad. En un estudio de 44 pacientes, 84% tuvieron carga viral menor a 400 copias/mL y 71% menos de 50 copias/mL después de 48 semanas de tratamiento. Un estudio reciente a largo plazo, mostró eficacia de 72% para reducir la carga viral a menos de 400 copias/mL en un promedio de tres años de seguimiento.	**IIb (E. Shekelle)** *Saez-Llorens X, 2003. Walmsley S, 2002. Mark K, 2007. Chadwick E, 2009.*
E	Nelfinavir fue considerado como tratamiento alternativo en niños; sin embargo a partir del año 2007, fue retirado del mercado ante la evidencia de lotes contaminados con químicos peligrosos para el humano (éster etílico del ácido metanosulfónico).	**IIb (E. Shekelle)** *Palacios G, 2002. Litalien C, 2003. Burger DM, 2004.*

E

Atazanavir y fosamprenavir, ambos fármacos asociados a ritonavir, han mostrado eficacia y seguridad en niños mayores de 6 años de edad y son por lo tanto recomendados como opciones en circunstancias especiales.

Su eficacia para reducir la CV a <50 copias/mL es alrededor del 70%, sin embargo, se tiene una menor experiencia en pediatría y algunos efectos secundarios como hiperbilirrubinemia relacionada a atazanavir no están completamente estudiados en esta población.

IIb
(E. Shekelle)
Meyers T, 2008.
Kiser J, 2005.
Macassa E, 2006.
Palladino C, 2010.
Chadwick E, 2007.

E

En circunstancias especiales como intolerancia a lopinavir/ritonavir, es posible el uso de ATZ/r, o FPV/r o SQV/r, ya que ha demostrado efectividad en pacientes pediátricos.

IIb
(E. Shekelle)
Palladino C, 2010.
Meyers T, 2008.
Macassa E, 2006.

Recomendaciones para el inicio basado en inhibidores de proteasa (1 IP + 2 ITRAN) :

R

1. Se recomienda utilizar lopinavir/ritonavir de primera elección en combinación con 2 ITRAN.
   - Sólo en niños de ≥ 42 Semanas de gestación y edad posnatal ≥ 14 días
2. En niños mayores de 6 años: atazanavir/ritonavir o fosamprenavir/ritonavir con 2 ITRAN, tomando en cuenta la toxicidad y la información disponible en población pediátrica.
3. Sólo en circunstancias especiales puede utilizarse saquinavir/ritonavir en combinación con 2 ITRAN, tomar en cuenta otras opciones.
4. Valorar en circunstancias especiales el uso de tipranavir o darunavir tomando en cuenta la información disponible en la literatura y la condición clínica del paciente.
5. Se recomienda no usar saquinavir como único inhibidor de proteasa.

B
(E. Shekelle)
Palladino C, 2010.
Meyers T, 2008.
Macassa E, 2006.
CDC, 2011.

R

Los esquemas de inicio basado en inhibidores de proteasa (1 IP + 2 ITRAN) en pediatría son:
(Cuadro 6).

1. Lopinavir/ritonavir + abacavir + lamivudina (≥ 3 meses)
2. Lopinavir/ritonavir + zidovudina + lamivudina.
3. Lopinavir/ritonavir + tenofovir + lamivudina (adolescentes ≥ 12 años y Tanner 4 o 5)

ALTERNATIVOS

4. Lopinavir/ritonavir + lamivudina + didanosina
5. Lopinavir/ritonavir + zidovudina + abacavir
6. Lopinavir/ritonavir + lamivudina + tenofovir (adolescentes ≥ 12años y Tanner 3)
7. Lopinavir/ritonavir + zidovudina + didanosina
8. Saquinavir/ritonavir + zidovudina + lamivudina (tomar en cuenta toxicidad).
9. Didanosina o Emtricitabina + atazanavir/ritonavir + nevirapina
10. Fosamprenavir/ritonavir + abacavir + lamivudina (tomar en cuenta toxicidad)

B
(E. Shekelle)
Palacios G, 2002.
Litalien C, 2003.
Burger DM, 2004.
Chadwick E 2007.

4.3.3 Esquemas de Inicio basados en 3 inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (3 ITRAN)

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado

E

Hay pocos estudios de eficacia utilizando tres inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (ITRAN). En estudios observacionales, la tasa de respuesta se encuentra entre 47% y 50%. En adultos, estos esquemas son menos potentes comparados con los basados en inhibidores de proteasa (IP) o ITRNN; por lo tanto, hay acuerdo general para que estos esquemas sólo se utilicen en circunstancias especiales. El único esquema basado en tres ITRAN permitido es la combinación de abacavir + zidovudina + lamivudina.

III
(E. Shekelle)
Saavedra J, 2001.
Well CJ, 2002.
Saez-Llorens X, 2001.
CDC, 2011.

E	Tenofovir (TDF) está aprobado para su uso en niños mayores de 12 años (>35 kg), no existe presentación disponible comercialmente para pediatría. El efecto secundario más importante en pacientes prepúberes (Tanner 1 y 2) es la disminución en la densidad mineral ósea.	**III (E. Shekelle)** *Kearney B, 2004. Hzra R, 2005.*
R	**Recomendaciones para el inicio de tratamiento ARV basado en 3 inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (3 ITRAN):** Sólo la combinación de zidovudina + lamivudina + abacavir esta indicada en situaciones donde la interacción medicamentosa impida el uso de los esquemas de inicio primario.	**C (E. Shekelle)** *Saavedra J, 2001. Well CJ, 2002. Saez-Llorens X, 2001. CDC, 2011.*

4.3.4 Esquemas que NO deben utilizarse como tratamiento.

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
E	Debido a que no existe información suficiente en pediatría, las recomendaciones que se hacen, están basadas en consenso de expertos y con resultados de ensayos clínicos en categoría II y III.	**III (E. Shekelle)** *Saavedra J, 2001. Well CJ, 2002. Saez-Llorens X, 2001. www.aidsinfo.nih.gov*

Los esquemas que no deben utilizarse:

1. No hacer combinaciones de 2 inhibidores de proteasa con excepción de los tratamientos reforzados con ritonavir.
2. No usar los tres grupos de antirretrovirales. (En tratamiento inicial)
3. Iniciar esquema basado en ITRNN nevirapina si la madre recibió nevirapina durante el embarazo o se utilizó como profilaxis posterior al nacimiento.
4. Tipranavir y Darunavir NO deben ser utilizados como terapia de inicio.
5. Tenofovir no debe ser utilizado como parte del esquema inicial en niños menores de 12 años.
6. Dos ITRAN solos
7. Monoterapia.
    a. Lamivudina o emtricitabina solo cuando hay falla terapéutica asociada a mutaciones y falta de adherencia, mientras se cuenta con estudio genotipo para valorar nuevo esquema.
8. Atazanavir + indinavir
9. Combinar dos ITRNN
10. Combinaciones de ITAN con resistencia similar, sin beneficio aditivo o efecto antagónico
    a. Lamivudina + emtricitabina
    b. Estavudina + zidovudina
11. Efavirens en adolescentes mujeres sexualmente activas sin manejo anticonceptivo adecuado
12. Nevirapina en adolescentes mujeres con CD4 > 250 cel./mm^3 o adolescentes hombres con CD4 > 400 cel./mm^3
13. Saquinavir, darunavir o tipranavir sin booster (ritonavir)
14. Por su baja potencia no usar:
15. tenofovir + abacavir + lamivudina
16. tenofovir + didanosina + lamivudina

R

C
(E. Shekelle)
www.aidsinfo.nih.gov.
Saavedra J, 2001.
Well CJ, 2002.
Saez-Llorens X, 2001.
Panel on Antiretroviral Therapy 2010.
Panel on Antiretroviral Therapy 2011.

4.4 Seguimiento del paciente pediátrico con tratamiento antirretroviral

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	Los pacientes que inician tratamiento ARV deben vigilarse con la finalidad de evaluar su efectividad, adherencia, tolerabilidad y efectos secundarios (algoritmo 3).	**Ib (E. Shekelle)** *Gerstoft J,2003*
R	Los estudios que deberán solicitarse antes del inicio del tratamiento son: • carga viral • cuenta de linfocitos TCD4+ (cifra total y porcentaje) • citología hemática completa con cuenta diferencial • química sanguínea (incluir: electrolitos, BUN, creatinina, glucosa, enzimas hepáticas, calcio, y fósforo) • enzimas pancreáticas (amilasa, lipasa) • en todos los pacientes deberá efectuarse determinación de colesterol y triglicéridos.	**B (E. Shekelle)** *Gerstoft J, 2003*
R	El paciente deberá evaluarse cada 4-8 semanas después de iniciar el tratamiento para realizar interrogatorio dirigido acerca de adherencia, tolerancia y efectos secundarios (algoritmo 3).	**B (E. Shekelle)** *Gerstoft J, 2003*
R	Para establecer respuesta al tratamiento inicial se solicitará la cuantificación de linfocitos TCD4+ y carga viral a las 4-8 semanas de haber iniciado el tratamiento. La vigilancia posterior se deberá realizar cada 3-4 meses evaluando los mismos parámetros iniciales para poder establecer en forma oportuna posibles complicaciones.	**B (E. Shekelle)** *Gerstoft J,2003*
R	Mantener actualizado el esquema de inmunizaciones de acuerdo a la edad y al estado inmunológico (cuadro 10).	**B (E. Shekelle)** *Gerstoft J,2003*

4.5 Criterios para establecer falla terapéutica a los fármacos ARV en pediatría.

4.5.1 Criterios para identificar la falla virológica.

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	Aunque muchos niños pueden mantenerse estables por varios años con el mismo tratamiento ARV, en algún momento será necesario hacer alguna modificación al tratamiento por diversas causas	IIb (E. Shekelle) *Solórzano-Santos F, 2006*
E	Se define como al tratamiento a la respuesta subóptima o falta de respuesta sostenida al tratamiento ARV. Es importante reconocer que no en todos los casos de falla se requiere de cambio inmediato en la terapia ARV; es indispensable efectuar una evaluación cuidadosa para establecer la causa de la falla y determinar así la estrategia a seguir. La falla al tratamiento ARV se refiere a una respuesta inadecuada desde el punto de vista virológico, inmunológico o clínico.	IIb (E. Shekelle) *Solórzano-Santos F, 2006*
R	Para identificar falla virológica Se deben tener dos determinaciones de carga viral, con diferencia mínima de una semana. (Algoritmo 3).	B (E. Shekelle) *Solórzano-Santos F, 2006*

Recomendaciones para establecer falla virológica:

1. En pacientes sin tratamiento antirretroviral previo o limitado: disminución de carga viral menor a 1.0 $\log_{10}$ respecto al nivel basal después de 8-12 semanas de tratamiento, o carga viral repetida mayor a 400 copias/mL después de 6 meses de tratamiento.
2. En pacientes con tratamiento ARV previo: disminución de carga viral menor a 1.0 $\log_{10}$ después de 6 meses de tratamiento con un nuevo esquema antirretroviral.
3. En niños que inicialmente habían suprimido la CV a niveles indetectables: detección de CV repetida > 50 copias/mL, aunque CV >1000/copias/mL en forma persistente son más sugestivas de falla virológica.
4. En niños que tuvieron una respuesta inicial pero sin llegar a niveles indetectables: incremento de la CV > 0.5 $\log_{10}$ (incremento de > 3 veces el valor previo) en niños de 2 o más años, o > 0.7 $\log_{10}$ (incremento de > 5 veces) para niños < 2 años.

R		**B** **(E. Shekelle)** *Solórzano-Santos F, 2006 Panel on Antiretroviral Therapy, 2011.*

4.5.2. Criterios para establecer la falla inmunológica.

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	Se debe contar con dos determinaciones de linfocitos TCD4+ periféricos, con diferencia al menos de una semana.	**III** **(E. Shekelle)** *www.aidsinfo.nih.gov*
R	Establecer respuesta inmunológica incompleta cuando un niño con inmunosupresión grave (categoría 3) no mejore el porcentaje de linfocitos TCD4+, 5 % por arriba del nivel basal; o falla para incrementar al menos 50 células/mm^3 en niños de 4-6 años después de un año de haber iniciado el tratamiento antirretroviral.	**C** **(E. Shekelle)** *www.aidsinfo.nih.gov*
R	Establecer deterioro inmunológico si hay disminución sostenida del 5% de linfocitos TCD4+, a cualquier edad, o disminución de la cuenta de linfocitos TCD4+ por debajo de la basal en niños mayores de 4-6 años.	**C** **(E. Shekelle)** *www.aidsinfo.nih.gov*

R	• Cuando se identifica el desarrollo de inmunodeficiencia grave relacionada con la edad, después de la recuperación inmune inicial • Cuando se identifica una nueva inmunodeficiencia grave relacionada con la edad, confirmada con al menos una medición subsecuente de linfocitos TCD4+ • Cuando existe un rápido deterioro de la inmunodeficiencia relacionada con la edad.	**C** **(E. Shekelle)** *Guidelines for Paediatric HIV/AIDS, 2007*

4.5.3. Criterios para establecer la falla clìnica.

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	La casusa más frecuente de falla al tratamiento es una inadecuada adherencia. La falla a esquemas de primera línea debe determinarse mediante la evidencia de progresión clínica de la enfermedad, utilizando criterios de estatificación clínica e inmunológica; los criterios virológicos apoyan la evaluación clínica.	**C** **(E. Shekelle)** *Guidelines for Paediatric HIV/AIDS, 2007*
R	Cuando determinar falla al tratamiento en niños: • Primero verificar la adherencia, sobre todo en las últimas 24 semanas • Cuando hay falla para crecer, identificar que no exista falta de aporte nutricional o cualquier enfermedad intercurrente que no ha sido identificada o resuelta, o con disminución persistente de la velocidad de crecimiento a pesar de un aporte nutricional adecuado y ausencia de enfermedades intercurrentes • Buscar en forma intencionada tuberculosis pulmonar • Siempre tomar en cuenta el síndrome de reconstitución inmune	**C** **(E. Shekelle)** *Guidelines for Paediatric HIV/AIDS, 2007. www.aidsinfo.nih.gov*

R	Si un niño presenta deterioro neurocognitivo progresivo o desarrolla encefalopatía por VIH.	C (E. Shekelle) *www.aidsinfo.nih.gov*
R	Si tiene infecciones o enfermedades recurrentes o graves: infecciones o enfermedades definitorias de SIDA.	C (E. Shekelle) *www.aidsinfo.nih.gov*
R	Cuando se identifica una nueva infección oportunista o enfermedades malignas, cuando hay recurrencia de infecciones oportunistas (ejemplo: candidiasis oral o esofágica refractaria a tratamiento).	C (E. Shekelle) *Guidelines for Paediatric HIV/AIDS, 2007*

4.6 Opciones de tratamiento en caso de falla a un esquema ARV inicial en pacientes pediátricos.

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	El objetivo del segundo esquema ARV es suprimir nuevamente la carga viral a niveles máximos; sin embargo, la supresión viral puede ser difícil alcanzar en algunos pacientes. En este caso, la meta será preservar la función inmunológica y prevenir la progresión clínica, aunque existe riesgo de acumulación de mutaciones inductoras de resistencia. Descontinuar o interrumpir el tratamiento ARV puede llevar a un incremento rápido de la carga viral, a un descenso en la cuenta de linfocitos TCD4+ y a un incremento en el riesgo de progresión de la enfermedad.	IIb (E. Shekelle) *Resino S, 2006* *Ramos JT, 2005* *Galan I, 2004*

El nuevo esquema ARV debe ser basado en la historia de medicamentos antirretrovirales administrados, los resultados de genotipos previos y el genotipo realizado mientras tomaba el último esquema.
En pacientes que han recibido más de dos esquemas de tratamiento es conveniente su valoración por el grupo de expertos en resistencia a antirretrovirales (en el IMSS es el GERA).

IIb
(E. Shekelle)

E

Se deben introducir al menos 2 fármacos y de ser posible 3 fármacos completamente activos al nuevo esquema ARV, tomando en cuenta el resultado de una prueba de resistencia y el uso previo de otros fármacos.
Es importante procurar que en el nuevo esquema haya al menos 3 medicamentos y que éstos sean elegidos con los mismos principios que el tratamiento inicial.
En caso de no contar con fármacos útiles suficientes por no existir presentaciones pediátricas o debido a la edad del paciente, es conveniente valorar demora, sin modificar el tratamiento previo o utilizando esquema de contención, hasta no contar con un esquema nuevo completo.

Resino S, 2006.
Ramos JT, 2005.
Galan I, 2004.
Panel on Antiretroviral Therapy, 2011.

B
(E. Shekelle)

R

Falla al esquema ARV inicial: Sí el paciente inició con un esquema basado en ITRNN, se deberá cambiar a un esquema basado en inhibidores de proteasa; si por el contrario, se inició con un esquema basado en IP, cambiar a un esquema basado en ITRNN.

Resino S, 2006.
Ramos JT, 2005.
Galan I, 2004.

IIb
(E. Shekelle)

E

Es muy importante la elección de los dos ITRAN que se utilizarán cuando se inicie un nuevo esquema basado en ITRNN, ya que se podría desarrollar resistencia si los ITRAN no son lo suficientemente potentes. Es indispensable realizar la prueba de resistencia (genotipo) en dichos casos para seleccionar adecuadamente los ITRAN ideales.

Resino S, 2006.
Ramos JT, 2005.
Galan I, 2004.

E	Cuando hay falla a tratamiento ARV múltiple incluyendo un IP: Los esquemas basados en lopinavir/ritonavir han mostrado actividad terapéutica en niños pre-tratados, incluyendo niños con tratamiento previo con inhibidores de proteasa.	**IIb (E. Shekelle)** *Resino S, 2006* *Ramos JT, 2005* *Galan I, 2004*
E	Nuevos IP utilizados en rescate: Darunavir (DRV), es un nuevo IP con perfil de resistencia diferente a los de primera generación. Su eficacia y seguridad en niños mayores multitratados ha sido probada, llegando a alcanzar CV >400 copias/ml en 59% y <50 copias/mL en 48% de los pacientes tratados. Actualmente está aprobado para niños mayores de 6 años. Su uso debe ser apoyado en el genotipo.	**IIb (E. Shekelle)** *Blanche S, 2008.* *Blance S, 2009.* *Bologna R, 2009.*
E	Tipranavir (TPV), un IP con alta barrera genética, cuya eficacia y seguridad se ha demostrado en niños de 2-18 años, en los cuales se alcanzó una CV <400 copias/mL en 46% y menor a 50 copias /mL en 35%. Se ha establecido su seguridad y su uso debe ser apoyado en genotipo.	**IIb (E. Shekelle)** *Salazar J, 2008* *Sabo J, 2006*
E	Raltegravir (RAL), es un fármaco de una nueva clase que son los inhibidores de integrasa (II), que se encuentra disponible. Su eficacia en ensayos aleatorizados y cegados fue de 55% para reducir la CV a <50 copias /mL, en pacientes adultos previamente tratados. En niños y adolescentes entre 12 y 19 años se ha encontrado reducción en 53% bajo el mismo límite de detección con incremento significativo en los linfocitos TCD4+. Actualmente en evaluación para niños menores.	**IIb (E. Shekelle)** *Thuret I, 2009.* *Nachaman S, 2010.*

E	Enfuvirtida (ENF, o T20), un inhibidor de entrada del VIH se ha aprobado para el uso en niños mayores de 6 años de acuerdo a estudios de seguridad. En una serie de casos, el uso de esquemas con múltiples fármacos ha mostrado eficacia, sí se incluyen 3 IP y/o 2 ITRNN. Sin embargo estos esquemas deben ser limitados debido a su complejidad, pobre tolerancia, efectos adversos y múltiples interacciones farmacológicas.	**C** **(E. Shekelle)** *Resino S, 2006.* *Ramos JT, 2005.* *Galan I, 2004*
R	Existen ensayos clínicos que proponen esquemas en caso de falla, los resultados son variables y no se pueden generalizar. Así, la mayoría de las recomendaciones están basadas en consenso y deberán individualizarse, por ejemplo, cuando se pretenda utilizar nuevos fármacos con el mismo sitio de acción como tipranavir, darunavir, fosamprenavir o bien con nuevos sitios de acción como maraviroc y raltegravir. En estos casos es recomendable buscar asesoría o referir al paciente a un centro especializado que cuente con infectólogos pediatras con experiencia en resistencia. (Cuadro 7).	**IIb** **(E. Shekelle)** *Resino S, 2006.* *Ramos JT, 2005.* *Galan I, 2004.*

4.7 Realización de pruebas de resistencia a los fármacos ARV en pacientes pediátricos.

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	La meta del tratamiento ARV es reducir la carga viral a niveles indetectables por los métodos más sensibles con los que se dispone actualmente (<50 copias/mL), al lograr este objetivo, se disminuye el riesgo de que aparezcan mutaciones que confieran resistencia genotípica o fenotípica. En niños en quienes se han utilizado múltiples esquemas de tratamiento ARV, el uso de las pruebas de resistencia puede proveer información valiosa que ayude a seleccionar el mejor tratamiento.	**III** **(E. Shekelle)** *Temesgen Z, 2006.* *Torti C, 2005.*

E

La ausencia de resistencia a un fármaco determinado no asegura el éxito del mismo, particularmente si comparte resistencia cruzada con fármacos utilizados previamente. En estos casos se puede buscar asesoría o referir al paciente a un centro especializado que cuente con infectólogos pedíatras con experiencia en pacientes con resistencia.

III
(E. Shekelle)
Temesgen Z, 2006.
Torti C, 2005.

R

Recomendaciones para realizar pruebas de resistencia a fármacos antirretrovirales:

- Antes del inicio del primer esquema.
- Antes de cualquier modificación al tratamiento inicial o al ya existente como consecuencia de falla.
- Cuando el paciente se mantenga con carga viral mayor a 1000 copias /mL y se mantenga con el tratamiento al cual falló o dentro de las 4 semanas de suspenderlo.

La presencia de resistencia a cualquier fármaco antirretroviral que recibe el paciente, sugiere que el medicamento no logrará la supresión.

C
(E. Shekelle)
Temesgen Z, 2006.
Torti C, 2005.

5. Anexos

5.1. Protocolo de búsqueda

Ejemplo de un protocolo de Búsqueda

PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.

Diagnóstico y Tratamiento de Ansiedad en el Adulto Mayor
La búsqueda se realizó en los sitios específicos de Guías de Práctica Clínica, la base de datos de la biblioteca Cochrane y PubMed.

Criterios de inclusión:
Documentos escritos en idioma inglés o español.
Publicados durante los últimos 5 años.
Documentos enfocados a diagnóstico o tratamiento.

Criterios de exclusión:
Documentos escritos en idiomas distintos al español o inglés.

Estrategia de búsqueda
Primera etapa
Esta primera etapa consistió en buscar guías de práctica clínica relacionadas con el tema:
Diagnóstico y Tratamiento Antirretroviral en edad pediatrica en PubMed.
La búsqueda fue limitada a humanos, documentos publicados durante los últimos 5 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de guías de práctica clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el término MeSh: Antiretroviral therapy in chuildren. En esta estrategia de búsqueda también se incluyeron los subencabezamientos (subheadings): Classification, diagnosis, drug effects, drug therapy, epidemiology, prevention and control, rehabilitation y se limitó a la población de niños recién nacidos a 18 años de edad. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 45 documentos utilizados, de los cuales se incluyeron 5 diferentes guias por considerarlas pertinentes y de utilidad en la elaboración de esta guía.

Algoritmo de búsqueda

1. HIV treatment in children [Mesh]
2.-Diagnosis of HIV infection in children [Subheading]
3. Therapy in HIV infected children [Subheading]
4. Management of HIV infectes children
5. Epidemiology of HIV infected children [Subheading]
6. Prevention and Control [Subheading]
7. Guidelines for management HIV children [ptyp]
8. Guidelines for the use of antiretroviral therapy in children [Subheading]
9. HIV treatment guidelines in children [Subheading]

Segunda etapa

Una vez que se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica en PubMed y al haberse encontrado pocos documentos de utilidad, se procedió a buscar guías de práctica clínica en sitios Web especializados.

En esta etapa se realizó la búsqueda en 6 sitios de Internet en los que se buscaron guías de práctica clínica, en 6 de estos sitios se obtuvieron 40 documentos, de los cuales se utilizaron 5 documentos para la elaboración de la guía.

Tercera etapa

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en la biblioteca Cochrane, relacionadas con el tema de tratamiento antirretroviral en niños con VIH/SIDA. Se obtuvieron en total 111 documentos:

- Estudios clínicos controlados y aleatorizados: 16
- Estudios de cohorte: 34
- Revisiones sistemáticas y metanálisis: 5
- Estudios descriptivos: 25
- Conferencias o posters en Congresos específicos y opiniones de expertos: 17
- Guías: 12

5.2 Sistemas de clasificación de la evidencia y fuerza de la recomendación

Criterios para Gradar la Evidencia

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. En palabras de David Sackett, "*la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales*" (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett DL et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica *(Guerra Romero L , 1996).*

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006).

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se presentan las escalas de evidencia de cada una de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

La Escala Modificada de Shekelle y Colaboradores

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	**A.** Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	**B.** Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasi experimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	**C.** Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	**D.** Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

5.3 Medicamentos

MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES UTILIZADOS EN MENORES DE 17 AÑOS.

Clave	Principio activo	Dosis recomendada	Presentación	Efectos adversos	Contraindicaciones
4273 4272	Abacavir	Oral >3 meses 8mg/kg cada 12 h Dosis máxima 300 mg c/12 h	(4273) TABLETA. Cada tableta contiene: Sulfato de abacavir equivalente a 300 mg de abacavir. Envase con 60 tabletas. (4272) SOLUCIÓN. Cada 100 mL contienen 2.0g de sulfato de abacavir. Envase con frasco de 240 mL y pipeta dosificadora.	Cefalea, malestar general, fatiga muscular, náusea, diarrea, vómito, dolor abdominal, fiebre, exantema.	Hipersensibilidad conocida al abacavir o a cualquier componente de la fórmula.
4266	Atazanavir	Oral ≥6 años a < 18 años Sin TX previo: 15-<25kg: 150mg+RTV 80mg al día con alimentos 25 a < 32kg: 200mg + RTV 100mg al día con alimentos 32 a <39kg: 250mg +RTV 100mg al día con alimentos ≥ 39kg 300mg + RTV 100mg al día con alimentos	CAPSULA. Cada cápsula contiene: Sulfato de atazanavir equivalente a 300 mg de atazanavir. Envase con 30 cápsulas.	Cefalea, insomnio, síntomas neurolépticos periféricos, ictus escleral, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náusea, vómito, ictericia, exantema eritematoso, astenia.	Riesgo en el embarazo. Hipersensibilidad al fármaco Trastorno psicóticos No aconsejable en pacientes con crisis convulsivas, Traumatismo de cráneo,
4289	Darunavir	Oral 6 a <18 años y ≥20kg ≥ 20kg a < 30kg: 375mg + RTV 50mg cada 12 h con alimentos ≥ 30kg a < 40kg: 450mg + RTV 60mg cada 12 h con alimentos ≥ 40kg: 600mg + RTV 100mg cada 12h con alimentos	TABLETA. Cada tableta contiene: Etanolato de darunavir equivalente a 300 mg de darunavir Envase con 120 tabletas	Dolor de cabeza, diarrea, vómito, náuseas, dolor abdominal, constipación, hipertrigliceridemia.	No debe ser coadministrado con medicamentos que sean altamente dependientes de CYP3A4 para la depuración por aumento en las concentraciones plasmáticas que se asocien con reacciones adversas graves que pongan en riesgo la vida (margen terapéutico estrecho), como astemizol, terfenadina, midazolam, triazolam, cisaprida, pimozida y los alcaloides del "ergot" (ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina).
5323 5322	Didanosina	Oral. 2 semanas a < 3 meses: 50mg/m2 cada 12h >3 meses a 8 meses: 199mg/m2 cada 12h	CAPSULA CON GRANULOS CON CAPA ENTERICA. Cada cápsula con gránulos con capa entérica contiene: Didanosina	Neuropatía periférica, neuritis óptica, mareo, dolor abdominal, estreñimiento, hepatitis, pancreatitis.	Hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

		>8 meses 120mg/m2 cada 12h 20kg a <25kg: 200mg al día 25kg a <60kg 250mg al día ≥60kg 400 mg al día	400 mg. Y 250mg. Envases con 30 cápsulas (SN) JARABE. Cada 100 mL contienen 1.0g de Didanosina. Envase con 160 mL.		
4370	Efavirenz	Oral. No aprobado para menores de 3 años ≥ 3 años y ≥ 10kg: 10 a <15kg: 200mg al día 15 a <20kg: 250mg al día 20 a <25kg: 300 mg al día 25-<32.5kg: 650mg al día 32.5 a <40kg: 400mg al día ≥ 40 kg: 600mg al día	COMPRIMIDO RECUBIERTO. Cada comprimido contiene: Efavirenz 600 mg. Envase con 30 comprimidos recubiertos.	Erupción cutánea, náusea, mareo, diarrea, cefalea, insomnio, fatiga, dificultad en la concentración.	Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. No administrar durante el embarazo
4276	Emtricitabina	Oral. 0-3meses: 3mg/kg al día ≥ 3 meses-17 años: 6mg/kg al día (max240mg) > 33kg 200 mg al día	CAPSULA. Cada cápsula contiene: Emtricitabina 200 mg. Envase con 30 cápsulas.	Exacerbación aguda grave de la hepatitis en pacientes coinfectados con VHB que suspenden FTC Hiperpigmentación de la piel en palmas y plantas.	Hipersensibilidad al fármaco.
4396	Emtricitabina-Tenofovir disoproxil fumarato	Oral. Adultos y mayores de 18 años de edad: Una tableta cada 24 horas.	TABLETA RECUBIERTA. Cada tableta recubierta contiene: Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil. Emtricitabina 200 mg. Envase con 30 tabletas recubiertas.	Dolor abdominal, astenia, cefalea, diarrea, náusea, vómito, mareos, exantema, artralgias, mialgias, insomnio, neuritis periférica, flatulencia, elevación de creatinina sérica, transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, creatinfosfoquinasa, lipasa y amilasa.	Hipersensibilidad al fármaco.
4269	Enfuvirtida	Subcutánea. ≥ 6 años: 2mg/kg cada 12 horas. Dosis máxima 90mg (1mL)cada 12 h Adolescentes y adultos: 90 mg cada 12 horas. dosis máxima 180 mg cada 24 horas	SOLUCION INYECTABLE. Cada frasco ámpula con liofilizado contiene: Enfuvirtida 108 mg. Envase con 60 frascos ámpula con liofilizado y 60 frascos ámpula con agua inyectable; 60 jeringas de 3 ml, 60 jeringas de 1 ml y 180 toallitas	Cefalea, neuropatía periférica, mareos, insomnio, depresión, ansiedad, tos, adelgazamiento, anorexia, sinusitis, candidiasis oral, herpes simple, astenia, prurito, mialgia, sudoración nocturna, estreñimiento.	Hipersensibilidad al fármaco.

			humedecidas con alcohol.		
5294	Estavudina	Oral. Neonatos a<13 días 0.5mg/kg cada 12 horas 14 días y < 30 kg: 1mg/kg cada 12 horas Adolescentes ≥ 30kg y <60 kg: 30 mg cada 12 h ≥ 60kg: 40 mg cada 12 horas	CAPSULA. Cada cápsula contiene: Estavudina 40 mg. Envase con 60 cápsulas	Astenia, trastornos gastrointestinales, cefalea, insomnio, neuropatía periférica, artralgias, mialgias, reacciones de hipersensibilidad inmediata, anemia, pancreatitis.	Hipersensibilidad al fármaco. Disfunción hepática y / o renal. Alcoholismo.
4278	Fosamprenavir	Oral. Pacientes Naive 2-5años: sin ritonavir 30mg/kg cada 12 h (1,400mg dosis máxima) > 6 años – 18 años: sin ritonavir 30mg/kg cada 12 h (1,400mg dosis máxima) Ó con RTV 18mg/kg (700mg dosis máxima) + RTV 3mg/kg (100mg dosis máxima)	TABLETA RECUBIERTA. Cada tableta recubierta contiene: Fosamprenavir cálcico equivalente a 700mg	Náusea, vómito, diarrea, cefaleas, exantema	Hipersensibilidad al fármaco
5279	Indinavir	Oral. Adolescentes y Adulto: 800 mg cada 12 horas. + 100mg RTV	CAPSULA. Cada cápsula contiene: Sulfato de indinavir equivalente a 400 mg de indinavir. Envase con 180 cápsulas.	Astenia, fatiga, dolor abdominal, regurgitación, diarrea, nefrolitiasis, sequedad de la piel, prurito, erupción cutánea, disgeusia, hiperbilirrubinemia.	Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.
5282 4217	Lamivudina	Oral. <4 semanas (profilaxis) 2mg/kg cada 12 h ≥ 4 semanas 4mg/kg cada 12 horas (150mg dosis máxima) 14-21 kg 75mg cada 12 h > 21 a < 30 kg 75 mg por la mañana 150 mg por la noche ≥ 30 kg 150 mg cada 12 h Adultos y niños mayores de 12 años, con peso mayor de 50 kg: 150 mg cada 12 horas, en terapia antiviral combinada; con peso menor de 50 kg: 2 mg / kg de peso corporal, 2 veces al día, combinado con otros antivirales.	(5282)TABLETA. Cada tableta contiene: Lamivudina 150 mg. Envase con 60 tabletas. (4217) Solución: Cada 100 mL contienen: Lamivudina 1g. Envase con 240mL y pipeta dosificadora	Cefalea, neuropatía periférica, parestesias, tos, vértigo, insomnio, depresión, náusea, diarrea, vómito, dolor abdominal, dispepsia, pancreatitis, alopecia, neutropenia, anemia, trombocitopenia.	Hipersensibilidad al fármaco.

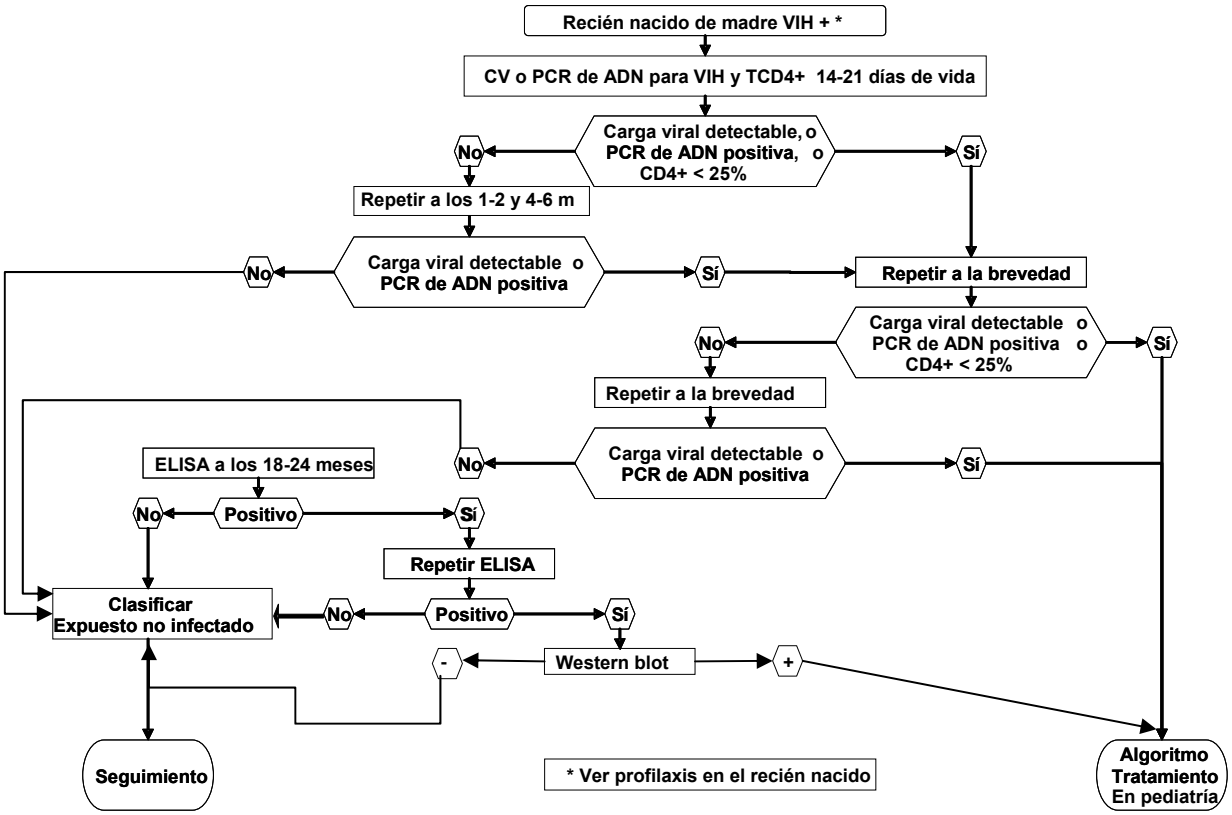
4268	Lamivudina y Zidovudina (combivir)	Oral. Adultos y niños mayores de 12 años y ≥30kg Una tableta cada 12 horas.	TABLETA. Cada tableta contiene: Lamivudina 150 mg. Zidovudina 300 mg. Envase con 60 Tabletas.	Cefalea, náusea, diarrea, vómito, dolor abdominal, fiebre, neuropatía periférica, síndrome pseudogripal, ansiedad, vértigo, alopecia, trombocitopenia, neutropenia, anemia.	Hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.
4288 5276	Lopinavir y ritonavir	Oral. 14 días a 12 meses: 300mg/75mg por m2 cada 12h ó 16mg/4mg por kg cada 12 h Adultos: 400 mg / 100 mg cada 12 horas. >12 meses a 18 años: 230mg/57.5mg por m2 cada 12 h <15kg: 12mg/3mg por kg cada 12 h ≥ 15kg a 40 kg: 10mg/2.5mg por kg cada 12 h ≥ 40kg: 400mg/100mg cada 12 h	(4288) TABLETA. Cada tableta contiene: Lopinavir 200 mg. Ritonavir 50 mg. Envase con 120 tabletas. (5276) SOLUCIÓN. Cada 100mL contienen: Lopinavir 8.0g/Ritonavir 2.0g. Envase con frasco de plástico ambar c/ 160 mL y vasito dosificador (SN) TABLETAS PEDIÁTRICAS: Cada tableta contiene 100mg de Lopinavir y 50 mg de ritonavir. Envase con 120 tabletas	Diarrea, nausea, astenia, cefalea, vómito, anorexia, dolor abdominal, parestesias, exantema, disgeusia.	Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. Lactancia
sin	Nelfinavir	2-13 años:45-55mg/kg cada12 h Adolescentes y adultos: 1.250mg cada 12h	Tabletas 250mg y 625mg	Diarrea, hiperlipidemia, hiperglucemia, alteración el la distribución de grasa, incremento de episodios de sangrado en hemofílicos, elevación de transaminasas	
5296 5259	Nevirapina	Oral. < 8 años: 200mg/m2 cada 12 h (dosis máxima 200mg) ≥ 8 años: 120-150mg/m2 cada 12 horas (dosis máxima 200mg)	(5296) TABLETA. Cada tableta contiene: Nevirapina 200 mg. Envase con 60 tabletas. (5259) SUSPENSIÓN. Cada 100 mL contienen Nevirapina hemihidratada 1.0g de NVP. Envase con 240 mL con jeringa dosificadora	Erupciones cutáneas, estomatitis ulcerosa, hepatitis, fiebre, sudoraciones.	Hipersensibilidad a nevirapina. Insuficiencia hepática. Co-infección por VHB y/o VHC
5280	Raltegravir	Oral. ≥ 6 años y ≥ 25kg: 400mg cada 12 horas	COMPRIMIDO. Cada comprimido contiene: Raltegravir potásico equivalente a 400 mg de	Nauseas, diarrea, fiebre, elevación de creatinina fosfoquinasa, debilidad muscular, rabdomiolisis	

			raltegravir Envase con 60 comprimidos.		
5281	Ritonavir	Oral Únicamente como potenciador de inhibidores de proteasa, dosis de acuerdo al inhibidor de proteasa usado	CAPSULA. Cada cápsula contiene: Ritonavir 100 mg. 2 envases con 84 cápsulas cada uno.	Astenia, cefalea, dolor abdominal, anorexia, diarrea, náusea, vómito, hipotensión arterial, parestesias, exantema, disgeusia.	Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. Lactancia.
5290	Saquinavir	Oral. ≥ 2 años 5-15kg: 50mg/kg + RTV 3mg/kg cada 12 horas 15-40kg: 50mg/kg + RTV 2.5mg/kg cada 12 horas ≥ 40kg 50mg/kg + RTV 100mg cada 12 h Adolescentes ≥ 16 años 1000mg + RTV 100mg cada 12 h	COMPRIMIDO. Cada comprimido contiene: Mesilato de saquinavir equivalente a 500 mg de saquinavir. Envase con 120 comprimidos	Astenia, prurito, mareo, cefalea, náusea, ulceración de la mucosa bucal, diarrea, artralgias, neuropatía periférica.	Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. Lactancia
4277	Tenofovir disoproxil fumarato	Oral. No esta indicado en < 12 años ≥ 12 años y peso ≥ 35kg: 300mg cada 24 h	TABLETA RECUBIERTA. Cada tableta recubierta contiene: Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg. Envase con 30 tabletas recubiertas.		
4274	Tipranavir	Oral. 2-18 años: 375mg/m2 + RTV 150mg/m2 cada 12 horas 14mg/kg + RTV 6mg/kg cada 12 horas Dosis máxima 500mg + RTV 200mg cada 12 h	CAPSULA. Cada cápsula contiene: Tipranavir 250 mg. Envase con 120 cápsulas.	Diarrea, náusea, fatiga, cefalea y vómito.	Hipersensibilidad al fármaco, insuficiencia hepática.
5274 5273	Zidovudina	Oral. <35 semanas de edad gestacional: profilaxis o tratamiento: 1.5mg/kg IV ó 2mg/kg oral cada 12 h. Incrementar a cada 8 horas a las 2 semanas de vida (neonatos ≥30 semanas de edad gestacional) o a las 4 semanas (neonatos < 30 semanas de edad gestacional) < 6semanas: 2mg/kg cada 6 horas VO	(5274) CAPSULA. Cada cápsula contiene: Zidovudina 250 mg. Envase con 30 cápsulas. (5273) SOLUCIÓN. Cada 100mL contienen 1.0g de zidovudina. Envase con 240mL	Cefalea, fiebre, náusea, vómito, síndrome pseudogripal, ansiedad, anemia, neutropenia, leucopenia.	Hipersensibilidad al medicamento.

		1.5mg/kg cada 6 h IV 6semanas a < 18 años: ORAL: 180-240mg/m2 cada 12h ó 160mg/m2 cada 8 horas			

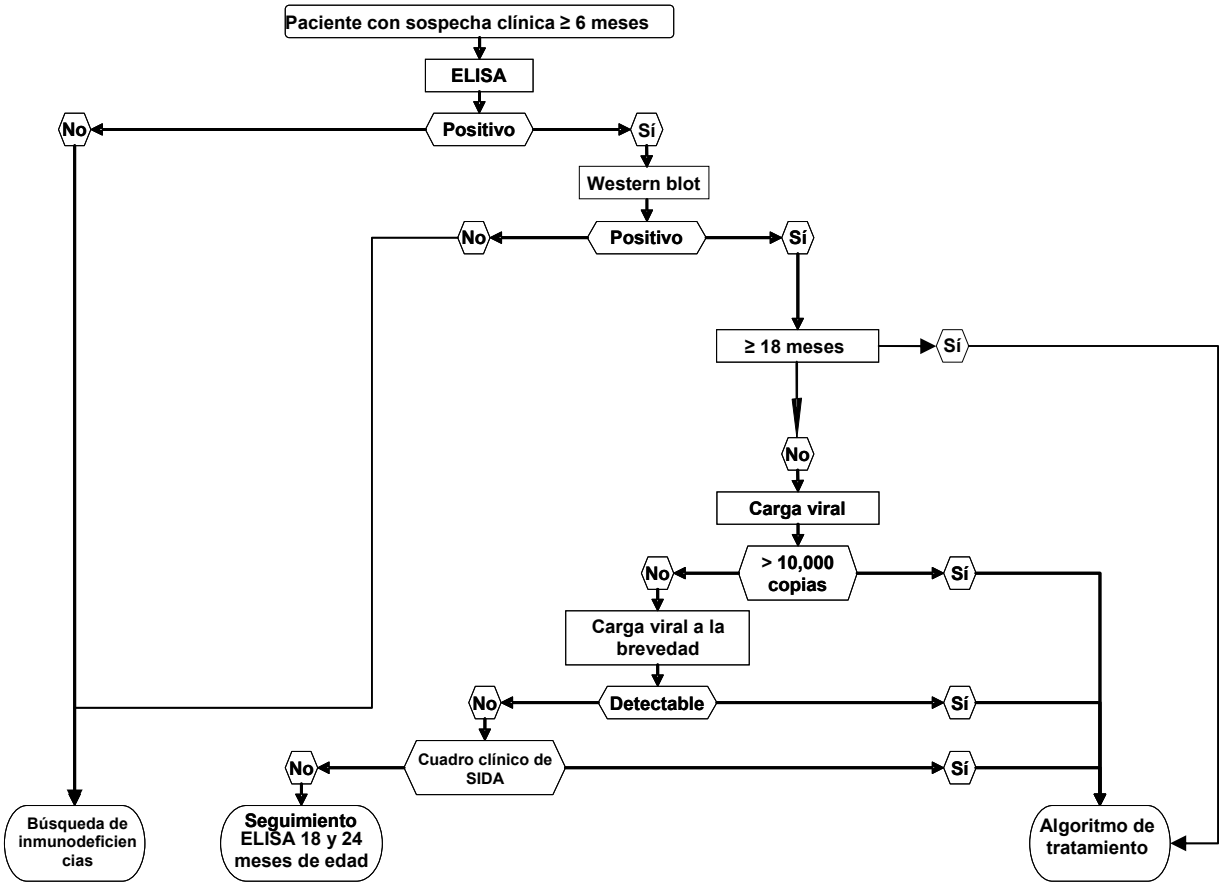
5.5 Algoritmos

Algoritmo 1 Abordaje diagnóstico del recién nacido de madre con infección por VIH-1



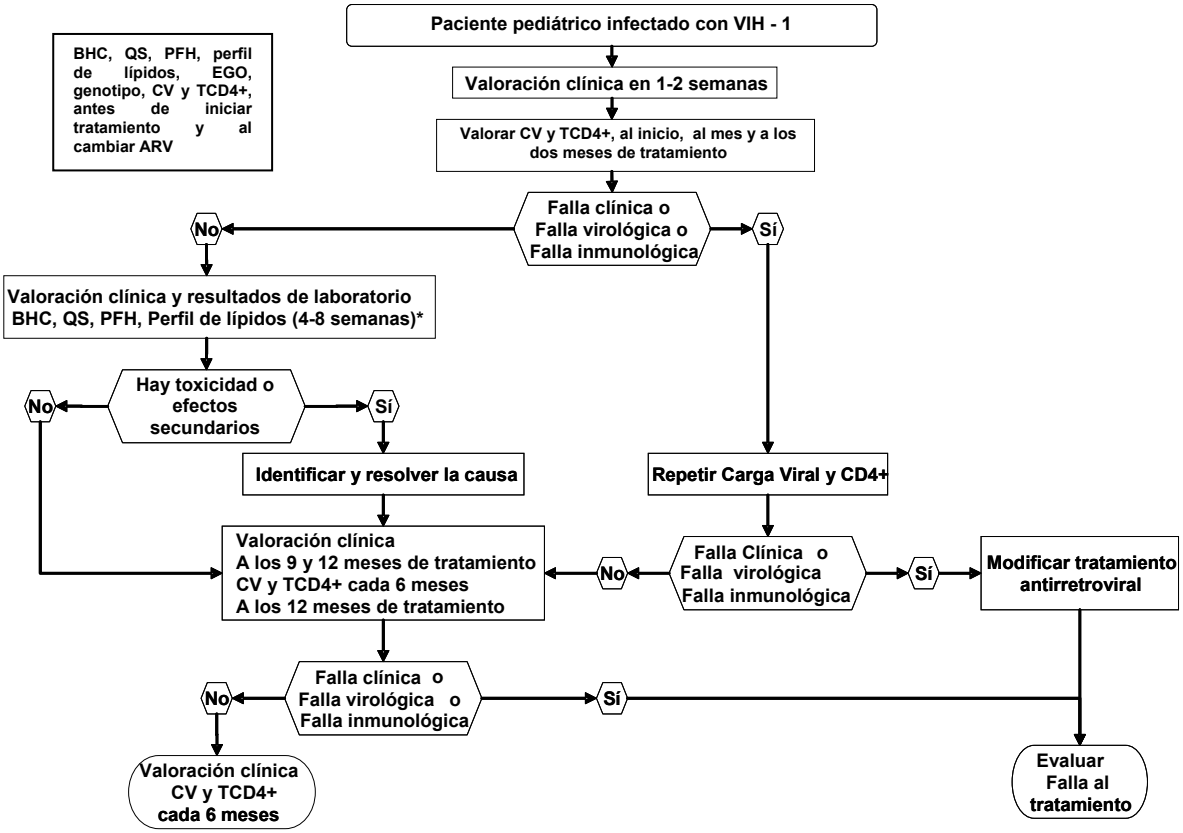
Nota: En caso de que el diagnóstico se haga después de la etapa del recién nacido, se deberá situar al paciente según su edad cronológica y continuar el flujograma a partir de esta.
La opinión de los expertos, es que independientemete se haya descartado infección por VIH antes de los 18 meses por pruebas virológicas, se realicen pruebas inmunológicas a los 18-24 meses de edad.

Algoritmo 2 Abordaje diagnóstico del paciente pediátrico con sospecha clínica de infección por VIH-1.



Nota: Iniciar con determinación serológica para establecer exposición y según edad cronológica definir la necesidad de realizar otros estudios.

Algoritmo 3 Control y seguimiento del paciente pediátrico en tratamiento antirretroviral.



Cuadro 1. Sistema de clasificación de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en pediatría 1994: Categoría inmunológica basada en la cuenta de CD4+ y porcentaje de acuerdo a la edad*

	<12 meses		1-5 años		6-12 años	
Categoría Inmunológica	**No./mm^3**	**(%)**	**No./mm^3**	**(%)**	**No./mm^3**	**(%)**
Categoría 1: No supresión	≥1500	(≥25%)	≥1000	(≥25%)	≥500	(≥25%)
Categoría 2: Supresión moderada	750-1,499	(15-24%)	500-999	(15-24%)	200-499	(15-24%)
Categoría 3: Inmunosupresión severa	<750	(<15%)	<500	(<15%)	<200	(<15%)

*Modificado de: CDC. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR, 1994; 43(No. RR-12):1-10

Cuadro 2. Sistema de clasificación de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en pediatría: categorías clínicas*

Categoría N: Asintomático
Niños sin síntomas ni signos que se consideren secundarios a la infección por VIH o quienes tengan solo una de las condiciones de la categoría A

Categoría A: Síntomas Leves
Niños con 2 ó más de las siguientes condiciones pero ninguna de las condiciones en la lista de categoría B y C:

- Linfadenopatía ($\geq$ 0.5 cm en más de 2 sitios; bilaterales =1 sitio)
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Dermatitis
- Parotiditis
- Infecciones respiratorias recurrentes, sinusitis, u otitis media

Categoría B: Síntomas Moderados
Niños con condiciones clínicas atribuidas al VIH, no enlistadas en la categoría A o C

- Anemia (<8g/L), neutropenia (<1000 cel./mm^3), o trombocitopenia (< 100, 000 cel./mm^3) con duración mayor a 30 días
- Meningitis bacteriana, neumonía, o sepsis (episodio único)
- Candidiasis orofaríngea con duración mayor a 2 meses en niños > 6 meses
- Cardiomiopatía
- Infección por Citomegalovirus con inicio antes del mes de edad
- Diarrea, recurrente o crónica
- Hepatitis
- Estomatitis herpética recurrente (más de 2 episodios en 1 año)
- Bronquitis herpética, neumonitis, o esofagitis con inicio antes del mes de edad
- Herpes zoster en más de 2 episodios o que involucre más de 1 dermatoma
- Leiomiosarcoma
- Neumonía intersticial linfoidea o complejo pulmonar de hiperplasia linfoide
- Neuropatía
- Nocardiosis
- Fiebre con duración > 1 mes
- Toxoplasmosis con inicio antes del mes de edad
- Varicela diseminada o complicada

Categoría C: Síntomas Severos
Niños con cualquier condición enlistada en la definición de caso para síndrome de inmunodeficiencia adquirida, con excepción de neumonía intersticial linfoidea

Fuente: Modoficado de: Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR, 1994; 43(No. RR-12):1-10

Cuadro 3. Criterios de inicio de tratamiento ARV en pediatría

Menores de 12 meses	Acción
Categoría clínica A, B o C, independientemente del porcentaje de linfocitos TCD4+ o carga viral	Tratar (AII)
1 a < 5 años	Acción
Síntomas relacionados a VIH (Categoría clínica C y B) o SIDA	Tratar (AI)
Cuenta de CD4 + <25% independientemente de los síntomas y carga viral	Tratar (AII)
Asintomático o con síntomas leves y con linfocitos TCD4+ > 25% y con carga viral ≥ 100,000 copias/mL	Tratar (BII)
Asintomático o con síntomas leves y con linfocitos TCD4+ >25% o mayor de 350 cel./mm^3 y carga viral< 100,000 copias/mL	Considerar* (CIII)
≥ 5 años	
Síntomas relacionados a VIH (Categoría clínica C y B) o SIDA	Tratar (AI)
Cuenta de CD4+ ≤ 500 cel./mm^3	Tratar CD4 < 350 células/mm^3 (AI) CD4 650-500 células/mm^3 (BII)
Asintomático o con síntomas leves y con linfocitos TCD4+ > 500 células/mm^3 y con carga viral ≥ 100,000 copias/mL	Tratar (BII)
Asintomático o con síntomas leves y con linfocitos TCD4+ 500 células/mm^3 y carga viral< 100,000 copias/mL	Considerar* (CIII)

Fuente: Centers for Disease Control and Prevention. Guides 2011. Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR, 1994; 43(No. RR-12):1-10

*Nota: Se puede diferir el tratamiento sólo si es posible realizar seguimiento clínico, virológico (carga viral) e inmunológico (CD4) cada 3 meses. Si no es así, debe iniciarse tratamiento. (24, 27, 31,34)

Cuadro 4. Antirretrovirales recomendados para el inicio del tratamiento en pacientes pediátricos.

ITRAN	IP	ITRNN
Zidovudina	Lopinavir/ritonavir	Efavirenz
Abacavir	Fosamprenavir	Nevirapina
Emtricitabina	Atazanavir	
Lamivudina		
Tenofovir		

*Combinar dos del grupo de análogos de nucleósidos con un inhibidor de transcriptasa reversa no análogo de nucleósido o
*Combinar dos del grupo de análogos de nucleósidos con un inhibidor de proteasa
*No utilizar en combinación: Lamivudina con Emtricitabina

Cuadro 5. Nivel de evidencia de esquemas antirretrovirales que incluyen inhibidores de transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos en pediatría

Esquemas	Nivel de evidencia
Efavirenz (como elección >6 años)	AI
Nevirapina (como tratamiento alternativo)	AI

Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in Pediatric Infection CDC 2011

Cuadro 6. Nivel de evidencia de los esquemas antirretrovirales que incluyen inhibidores de proteasa en pediatría

Esquema	Nivel de Evidencia
Lopinavir/ritonavir como tratamiento inicial	IA
Nelfinavir (≥2 años circunstancias especiales)	BI
Saquinavir/ritonavir	BII
Atazanavir/ritonavir (≥ 6años) como tratamiento inicial	AI
Fosamprenavir/ritonavir (≥ 6años) como tratamiento alternativo	AI
Darunavir/ritonavir (≥ 6años) como tratamiento alternativo	AI

Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in Pediatric Infection CDC 2011

Cuadro 7. Opciones de tratamiento posterior a falla a un esquema antirretroviral inicial

Régimen inicial	Cambio recomendado
2 ITRAN +IP	a. 2 ITRAN (basado en genotipo de resistencia) + 1 ITRNN (CII) b. 2 ITRAN (basado en genotipo de resistencia) + 1 IP/r (basado en genotipo de resistencia) (CII) c. 2 ITRAN (basado en genotipo de resistencia) + 1 IP/r (basado en genotipo de resistencia) + 1 ITRNN (CII)
2 ITRAN + 1 ITRNN	2 ITRAN (basado en genotipo de resistencia) + 1 IP
Falla en regímenes que incluyan ITRAN + IP/r	a. 2 ITRAN (basado en genotipo de resistencia) + 1 IP/r alternativo (basado en genotipo de resistencia) b. 2 ITRAN (basado en genotipo de resistencia) + 1 ITRNN + 1 IP/r (basado en genotipo de resistencia) c. Puede ser necesario el uso de fármacos con poca experiencia en pediatría (tipranavir, darunavir) o con diferente manera de acción (raltegravir) u otros en fase II de experiencia clínica.
3 ITRAN	a. 2 ITRAN (basado en genotipo de resistencia) + 1 ITRNN o 1 IP (CII) b. 2 ITRAN (basado en genotipo de resistencia) + 1 IP + 1 ITRNN (CII)
*Falla en regímenes que incluyen ITRAN + ITRNN+ IP (circunstancias especiales)	▪ > 1 ITRAN (basado en genotipo de resistencia) + 1 IP/r (basado en genotipo de resistencia)

IP: Inhibidor de proteasa
ITRAN: Inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos
ITRNN: Inhibidores de transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos

- *Consultar al Comité de expertos en resistencias a antirretrovirales

Cuadro 8. Esquema de inmunizaciones en niños infectados con VIH-1

Vacuna	Edad de aplicación	Observaciones
BCG	Al nacimiento	Contraindicada
Hepatitis B (VHB)**	Nacimiento Dos mees Seis meses	Indicada
Hexavalente acelular (DTPa + IPV + Hib+ HB)	Dos meses Cuatro meses Seis meses	Indicada
DPT	Dos años Cuatro años	Indicada
Triple viral	Doce meses Seis años	Valoración
Neumococo conjugada (7 valente)	Dos meses Cuatro meses Doce meses	Indicada
SR (refuerzo sarampión y rubéola)	10-12 años	Valoración
Td (Refuerzo toxoide tetánico y diftérico)	10 años y cada 5 años	Indicada
Neumococo 23 valente	Cada 5 años	Indicada
Influenza	Cada año	Indicada
Hepatitis A	A partir del año de vida Un refuerzo 6 meses después	indicada
Varicela	A partir del año de edad Al entrar a la primaria	Cuando se tenga cuenta de CD4 > 15%

*Se recomienda aplicación de vacuna contra papiloma humano en tres dosis a partir de los 9 años, sin importar la cuenta de CD4, pero la respuesta inmunológica será mejor si el paciente tiene valores de linfocitos TCD4+ mayores de 25%

** Evaluar en caso de no aplicar la vacuna hexavalente vigente en el Esquema Nacional de Vacunación en México.

6 Glosario

Abandono de Tratamiento. Suspensión voluntaria del tratamiento antirretroviral por iniciativa del paciente.
Adherencia. Medida en la cual el paciente sigue la modalidad de tratamiento acordada o la intervención prescrita.
Análisis genotípico (Genotypic Assay). Procedimiento en el cual se evalúa la resistencia del VIH del paciente a diferentes antirretrovirales mediante la identificación de mutaciones en el material genético del virus que están asociadas a resistencia a determinados medicamentos.
Antirretroviral. Fármaco que interfiere algún paso del ciclo vital del VIH-1 y VIH-2.
Carga viral. Medición de la concentración de RNA viral en plasma.
Caso de SIDA. Personas con ELISA y Western Blot positivos con infecciones clínicas definitorias. El CDC en 1993 amplió esta definición para todos aquellos pacientes con < 200 linfocitos TCD4+.
Caso de infección por VIH. Individuo infectado por el VIH con o sin síntomas.
Caso índice. Persona infectada por el VIH o que tiene diagnóstico de SIDA a partir de la cual se infectan otras personas.
Co-infección. Documentación de morbilidad de origen infeccioso asociado al paciente con VIH.
Combinación base de antirretrovirales, Esqueleto, Backbone. Asociación base de antirretrovirales generalmente compuesta por dos Inhibidores de Trancriptasa Reversa Análogos de Nucleósidos (ITRAN) a los cuales se agregan otros antirretrovirales para conformar TARAA.
Complicación. Evento indeseable que se presenta en el curso de la enfermedad.
Condiciones de riesgo. Actividad o situaciones en las que existe posibilidad de que se intercambie o compartan fluidos potencialmente infectantes.
Condiloma acuminado. Verruga en la región genital y perianal causada por el virus del papiloma humano que es infecciosa y auto inoculable (es decir, se puede transmitir por inoculación de una parte del cuerpo a otra). También recibe el nombre de verruga genital, verruga venérea o verruga acuminada.
Consentimiento informado. Permiso concedido (aceptación) por parte del paciente, para someterse a cualquier procedimiento médico-quirúrgico necesario para su atención.
Contacto. Persona en riesgo de adquirir la infección por VIH.
Criptosporidiosis. Enfermedad diarreica causada por el protozoario *Cryptosporidium parvum* que prolifera en el intestino. Es una infección oportunista en personas infectadas por el VIH, se transmite al ser humano por contacto directo con un animal infectado, por beber agua o comer alimentos contaminados.
Cultivo viral. Método de diagnóstico basado en la identificación y multiplicación de virus en el laboratorio.
CXCR4. Molécula celular que actúa como co-factor o correceptor para la penetración del VIH en los linfocitos. Receptor natural de quimosinas.
CCR5. Molécula celular que actúa como co-factor o correceptor para la penetración del VIH en los macrófagos. Receptor natural de quimosinas.
Desensibilización. Aumento gradual de la dosis administrada de un medicamento de una dosis inferior a la mínima para superar las reacciones alérgicas graves.
Efectos secundarios. Resultado de un medicamento o una vacuna distintos de los deseados. Esta expresión suele referirse a los efectos indeseables o negativos.

Eficacia. Máxima capacidad de un medicamento o tratamiento para producir un resultado, independientemente de la dosis. Capacidad de lograr aquello que se desea o espera.
Elevación transitoria de carga viral, Blips. Fenómeno Blips. rebote transitorio de la carga viral menor de 400 copias /mL después de supresión virológica completa, sin ser provocada por interacción medicamentosa, vacunación, co-infecciones concomitantes y no define falla virológica.
ELISA. Método diagnóstico basado en el ensayo inmunoenzimático para ligar anticuerpos específicos.
Experto Clínico en VIH. médico que atiende por lo menos 25 pacientes con VIH/SIDA (50 en áreas urbanas) durante los últimos 2 años y cuenta con un mínimo de 50 horas de educación médica continua anualmente específicamente en VIH, en los últimos 2 años (HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, HVMA).
Factor de riesgo. Conducta o condición que expone a las personas al contacto con el VIH.
Exposición ocupacional. Accidente de un profesional de la salud que le condiciona riesgo a adquirir la infección por VIH.
Falla Clínica. En Adultos: aparición o recurrencia de cualquier enfermedad de clase B o C en un sujeto en al menos tres meses de tratamiento antirretroviral, exceptuando los de Síndrome de Reconstitución Inmunológica. **En Niños:** deterioro en el neurodesarrollo, falla para crecer y/o la aparición de infecciones recurrentes o graves en niños con seis o más meses de tratamiento antirretroviral.
Falla inmunológica. Disminución gradual de los linfocitos TCD4+ posterior al inicio del tratamiento antirretroviral (Incapacidad para adquirir y mantener una respuesta adecuada de linfocitos TCD4+ a pesar del tratamiento ARV).
Falla virológica. Incapacidad para adquirir o mantener la supresión de la carga viral (para VIH <200 copias/mL), eliminando las posibilidades de blips o de variabilidad de las técnicas de laboratorio. Un nivel confirmado de >400 copias/mL en la carga viral (HIV RNA) después de 24 semanas; >50 copias después de 48 semanas, o una carga viral repetida detectable (>400 copias), después de supresión previa de la viremia (a < 400 copias).
Fármaco-resistencia. Falla virológica explicada por generación de mutaciones a un antirretroviral.
Fenotipo. Prueba de laboratorio para medir la resistencia del VIH a los diferentes antirretrovirales mediante un cultivo y la exposición directa a los fármacos para calcular un coeficiente de inhibición viral.
Fluctuaciones logarítmicas (Log Changes). Cambios de la carga viral se notifican a menudo como fluctuaciones logarítmicas. Este término matemático denota una fluctuación del valor del objeto de medición por un factor de 10. Por ejemplo, si la carga viral básica determinada con la prueba de reacción en cadena de la polimerasa fuera de 20,000 copias/mL en plasma, un aumento exponencial de 1, equivale a un incremento a 200,000 copias/mL, o sea, un incremento de 10. Un aumento exponencial de 2 equivale a 2,000,000 copias/mL, o sea un aumento de 100.
Genotipo. Tipificación de un genoma.
Infecciones oportunistas. Enfermedades causadas por varios microorganismos, algunos de los cuales no causan enfermedad en personas con un sistema inmunitario sano. Las personas con infección por el VIH presentan infecciones oportunistas por virus, bacterias, parásitos y hongos afectando a diferentes órganos y sistemas.
Inhibidor de la fusión. Clase de agentes antirretrovirales que se unen a la proteína gp41 de la envoltura y bloquean los cambios estructurales necesarios para que el virus se una al linfocito TCD4+ anfitrión.
Información. datos que se proporciona a los derechohabientes que viven con VIH/SIDA o a su representante legal, consistente en: estado de salud del paciente, uso de fármacos, citas,

interconsultas, estudios complementarios, incapacidades, cuidados, datos de alarma, riesgos y complicaciones. Puede ser verbal y en su caso, escrita.

Inhibidores de la proteasa (IPs). medicamentos que inhiben a la enzima proteasa del virus, con lo que evitan su multiplicación. En particular, impiden que la proteasa separe las bandas largas de proteína vírica para formar las proteínas activas del VIH más pequeñas que constituyen el virión, convirtiéndolo en una partícula infectarte para otras células.

Inhibidores de la Transcriptasa Reversa (Inversa) Análogos de Nucleósidos (ITRAN, NRTI). compuestos suprimen la duplicación de los retrovirus al inactivar la enzima transcriptasa reversa (inversa). Los análogos de los nucleósidos causan terminación prematura de la cadena de ADN proviral.

Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos No Nucleósidos, (ITRNN, NNRTI). grupo de compuestos de diversa estructura que se unen al sitio catalítico de la transcriptasa reversa del VIH-1.

Inmunización. forma de protección contra una enfermedad infecciosa por medio de vacunación, generalmente con una forma muerta o debilitada (atenuada) del microorganismo patógeno.

Inmunocompetente. individuo que tiene un sistema inmunitario normal.

Inmunodepresión. estado del sistema inmune caracterizado por deterioro de sus funciones normales, la que puede ser provocada por medicamentos (ejemplo: quimioterapia) o ser el resultado de algunos procesos patológicos, como la infección por el VIH.

Interrupción estructurada del tratamiento (Structured Treatment Interruption). interrupción planeada del tratamiento mediante la suspensión de todos los antirretrovirales por un tiempo variable generalmente dependiente de los niveles de linfocitos TCD4+ que tiene por objeto estimular la inmunidad en contra del virus. Estudios recientes han demostrado que la progresión de la enfermedad al interrumpir el tratamiento es más rápida, razón por la cual es una maniobra que no debe realizarse.

Linfocitos TCD4+. cantidad de linfocitos T cooperadores, medida en sangre.

Lipodistrofia. redistribución anormal de grasa corporal.

Mega-TARAA (Mega-HAART). esquemas de salvamento o rescate que contienen 6 ó más medicamentos antirretrovirales para los pacientes con tratamiento previo extenso. También llamado poliquimioterapia de rescate.

Nadir. valor mínimo determinado de carga viral o linfocitos TCD4+ en algún momento de la evolución clínica.

Neoplasia intraepitelial cervical. displasia precancerosa del epitelio del cuello uterino.

Neuropatía. alteración patológica de terminales nerviosas cuyos síntomas comprenden desde hormigueo o adormecimiento de los dedos de las manos y los pies hasta la parálisis. Se estima que 35% de las personas con enfermedad por el VIH pueden llegar a padecerla.

Práctica sexual segura (Protegida). medidas de prevención que se realizan con el uso de condón.

Prácticas sexuales de riesgo. actividad sexual que aumenta la probabilidad de adquirir la infección por VIH.

Precauciones estándar. Medidas de prevención que realiza el personal de salud para el manejo de pacientes a través de prácticas seguras que evitan la transmisión de microorganismos con énfasis en la trasmisión de microorganismos que se transmiten por sangre y fluidos corporales, por contacto directo o indirecto, por gotas y vía aérea.

Prueba confirmatoria. examen de laboratorio que corrobora los resultados de la prueba de escrutinio, en este caso: Western Blot.

Prueba de inmunoabsorción enzimática. inmunoanálisis enzimático (ELISA) para determinar la presencia de anticuerpos contra el VIH en la sangre o la saliva.

Prueba de tamizaje. estudio de escrutinio en población abierta para presunción diagnóstica en VIH.

Punto de estabilización del VIH (Set point). punto de equilibrio entre el virus y el sistema inmunitario del cuerpo expresado como la medida de la carga viral que se establece al cabo de pocas semanas o meses de iniciarse la infección y presuntamente permanece en ese nivel por un período indefinido. Se cree que entre mayor es la carga viral más rápida es la progresión a enfermedad.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). prueba de laboratorio que selecciona un segmento de ADN de una mezcla de cadenas de ADN y rápidamente lo multiplica para crear una muestra de una fracción de ADN grande y fácil de cuantificar. En relación con el VIH, es una técnica de laboratorio sensible que permite detectar y cuantificar el VIH en la sangre o los ganglios linfáticos de una persona.

Rebote (Rebound). aumento en la carga viral mayor de 0.5 logaritmos, que se presenta después de un descenso debido a tratamiento antirretroviral y que no es transitorio. Detección repetida de carga viral, después de supresión virológica.

Refuerzo (Booster). uso de bajas dosis de un medicamento para aumentar las concentraciones séricas de otro.

Resistencia a los ARV. disminución de la sensibilidad del VIH a los medicamentos antirretrovirales.

Resistencia cruzada. fenómeno mediante el cual la mutación que genera resistencia a un fármaco, disminuye la sensibilidad a otro.

Sarcoma de Kaposi. enfermedad que define el SIDA, que consiste en lesiones cancerosas individuales causadas por neovascularización asociada a la co-infección del VIH y el herpes virus humano tipo 8 (HHV-8). Se manifiesta por lesiones violáceas cutáneas, que pueden también afectar vísceras.

Seroconversión. cambio del status inmunológico.

Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). padecimiento causado por el VIH que requiere del hallazgo de la infección por VIH y se caracteriza por afección del estado general e inmunodeficiencia adquirida acompañada de infecciones y eventualmente neoplasias.

Síndrome de Reconstitución Inmune. respuesta inflamatoria exagerada después del inicio de tratamiento antirretroviral, ocurriendo de 1 a 3 meses después del inicio de tratamiento antirretroviral altamente activo.

Paciente sintomático. Paciente con categoría B o C.

Sospecha clínica. presunción diagnóstica en un individuo que tiene factores de riesgo.

Teratogenicidad. formación de defectos físicos en la progenie in útero (es decir, defecto de nacimiento). Puede ser un posible efecto secundario de algunos medicamentos, como la talidomida.

Toxicidad mitocondrial. también llamada disfunción mitocondrial. Efecto secundario de ciertos medicamentos contra el VIH, principalmente de los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos, causante de lesión mitocondrial. Se asocia a alteraciones cardíacas, nerviosas, musculares, renales y hepáticas.

Transmisión vertical. transferencia de un agente patógeno como el VIH de la madre al feto o al recién nacido durante el embarazo o nacimiento.

Tratamiento de salvamento (o rescate). Esquema de antirretrovirales que se utiliza habitualmente posterior a la falla de dos o más esquemas previos.

Uso compasivo. método para proporcionar tratamiento experimental de uso humano antes de recibir la autorización final de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA).

Virgen, Naïve. persona que vive con el VIH/SIDA que no ha recibido previamente ARV.

Virus salvaje (Wild-type virus). tipo original del VIH, no modificado por resistencia a los antirretrovirales.

Western blot. pruebas de inmunoelectrotransferencia que detecta anticuerpos específicos contra el VIH.

Abreviaturas.

ABC .- Abacavir
AGREE.- Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation Collaboration
ARN-VIH.- Acido ribonucleico del Virus de la Inmunodeficiencia Humana
AIDS.- Acquired Immunodeficiency Syndrome
APV.- Amprenavir
ATV.- Atazanavir
BHIVA.- British HIV Association
BLD.- Below level detection (en español Debajo del límite de detección)
CaCu.- Carcinoma cervicouterino
CENSIDA.- Centro Nacional para la Prevención y control del SIDA
CCR5.- Chemokine Coreceptor R5
CMV.- Citomegalovirus
CROI.- Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections
CV.- Carga Viral.
DARE.- Base de datos de resúmenes de revisiones de efectividad
ddI.- Didanosina
DHHS.- Department of Human Health Services
d4T.- Estavudina
DRV.- Darunavir
EACS.- European AIDS Clinical Society
ENF.- Enfuvirtida (T-20)
EFV.- Efavairenz
GERA.- Grupo de Expertos a los Antirretrovirales (IMSS)
GESIDA.- Grupo de Estudio de SIDA
FTC.- Emtricitabina
FPV.- Fosamprenavir
IAS.- International AIDS society
IF.- Inhibidores de fusión
IDV.- Indinavir
IP.- inhibidores de proteasa
IP/r.- inhibidores de proteasa reforzados
ITRAN.- Inhibidores de transcriptasa reversa nucleótidos (nucleósidos)
ITRNN.- Inhibidores de transcriptasa Reversa NO nucleótidos
ITS.- Infecciones de transmisión sexual
LMV.- Lamivudina
Log.- Logaritmo
LPV .- Lopinavir
NOM.- Norma Oficial Mexicana
MRV.- Maraviroc
MEMS.- Mediaction Event Monitoring System
RAL.- Raltegravir
RTV.- Ritonavir

/r.- Reforzado con ritonavir
SQV.- Saquinavir
SIGN.- Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SNC.- Sistema Nervioso Central
SIDA.- Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
TARAA.- Terapia antirretroviral altamente activa
TAM.- Thymidine Analogs Mutations (Mutaciones a análogos de timidina)
TDF.- Tenofovir
TPV.- Tipranavir
UMAE.- Unidad Médica de Alta Especialidad
USA.- Unites States of América
VDRL.- Venereal Disease Research Laboratory
VIH.- Virus de Inmunodeficiencia Humana
ZDV.- Zidovudina

7. Bibliografía.

1 Abrams EJ, Wiener J, Carter R, et al. Maternal health factors and early pediatric antirretroviral therapy influence the rate of perinatal HIV-1 disease progression in children. AIDS 2003; 17:867-877.

2 Álvarez-Muñoz MT, Zaragoza-Rodríguez S, Rojas-Montes O, et al. High correlation of human immunodeficiency virus type-1 viral load measured by PCR in dried-blood spot samples and in plasma under different storage conditions. Arch Med Res 2005; 36:382-386.

3 Badolato R, Schumacher RF, Rodella E, et al. Genotyping for guiding drug choice in human immunodeficiency virus-infected children failing multiple antiretroviral treatment regimens. Pediatr Infect Dis J 2005; 24:747-749.

4 Bardsley-Elliot A, Perry CM. Nevirapine: a review of its use in the prevention and treatment of paediatric HIV infection. Pediatr Drugs 2000; 2:373-407.

5 Berk DR, Falkovitz –Halpern MS, Hill DW, et al. Temporal trends in early clinical manifestations of perinatal HIV infection in a population-based cohort. JAMA 2005; 293:2221-2231.

6 Blanche S, Bologna R, Cahn P, et al. 48-week safety efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced children and adolescents in DELPHI. 48th Annual International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). October 25-28, 2008. Washington, DC. Abstract H-894.

7 Blanche S, Bologna R, Cahn P, Rugina S, Patriciae F, Fortuny C, Vis P, Sekar V, Van Baelen B, Dierynck I, Spinoza Guzman S. Pharmacokinetics, safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced children and adolescents. AIDS 2009; 23:2005-13.

8 Bologna R et al. Safety and efficacy of darunavir co-administered with low-dose ritonavir in treatment-experienced children and adolescents at week 24. Fifteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston. Abstract 78LB, 2008.

9 Bremen JW, Lew JF, Cooper E, et al. Diagnosis of infection with human immunodeficiency virus type 1 by a DNA polymerase chain reaction assay among infants enrolled in the Women and Infants Transmission Study. J Pediatr 1996; 129:198-207.

10 British HIV Association and Children's HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2008. HIV Medicine 2008; 9: 452–502.

11 Burger DM, Bergshoeff AS, De Groot R, et al. Maintaining the nelfinavir trough concentration above 0.8 mg/L improves virologic response in HIV-1 infected children. J Pediatr 2004; 145:403-405.

12 Carr A. Antiretroviral therapy for previously untreated HIV-1 infected adults: 2 NN, or just one? Lancet 2004; 363:1248-1250.

13 Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for using antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. MMWR 2002; 51:1-56.

14 Centers for Disease Control and Prevention. Revised Guidelines for HIV counseling, testing, and referral and revised recommendations for HIV screening of pregnant women. MMWR 2001. 50:1-110.

15 Chadwick E, Borkowsky W, Fortuny C, Leon Leal J, Neves M, Harwig N, Castelli Gattinara G, Givens N, Gams C, Gray I. Safety and antiviral activity of fosamprenavir/ritonavir once daily regimens in HIV-infected pediatric subjects ages 2 to 18 years (48-week interim data, study apv20003). Paper presented at: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, CA. Abstract 719.

16 Chadwick EN, Pinto J, Yogev R, et al. Early initiation of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 weeks of age: pharmacokinetics and 24-week safety and efficacy. Pediatr Infect Dis J. 2009; 28:215-219.

17 Charbonneau TT, Wade NA, Weiner L, et al. Vertical Transmission of HIV in New York State: a basis for statewide testing of newborns. AIDS Patient Care STDS 1997; 11:227-236.

18 Chiappini E, Galli L, Gabiano C, et al. Early triple therapy vs. mono or dual therapy for children with perinatal HIV infection. JAMA 2006; 295:628-631.

19 Chiappini E, Galli L, Tovo PA, et al. Virologic, immunologic, and clinical benefits from early combined antirretroviral therapy in infants with perinatal HIV-1 infection. AIDS 2006; 20:207-215.

20 Church JA, Cunningham C, Hughes M, et al. Safety and antiretroviral activity of chronic subcutaneous administration of T-20 in human immunodeficiency virus 1-infected children. Pediatr Infect Dis J 2002; 21:653-659.

21 Church JA, Hughes M, Chen J, et al. For the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1005 Study Team. Long-term tolerability and safety of enfuvirtide for human immunodeficiency virus 1-infected children. Pediatr Infect Dis J 2004; 23:713-718.

22 Cross Continents Collaboration for Kids (3Cs4kids) Analysis and Writing Committee. Markers for predicting mortality in untreated HIV-infected children in resource-limited settings: a meta-analysis. AIDS 2008; 22: Issue 1:97-105.

23 Cunningham CK, Charbonneau TT, Song K, et al. Comparison of human immunodeficiency virus 1 DNA polymerase chain reaction and qualitative and quantitative RNA polymerase chain reaction in human immunodeficiency virus 1-exposed infants. Pediatr Infect Dis J 1999; 18:30-35.

24 Delamare C, Burgard M, Mayaux MJ, et al HIV-1 RNA detection in plasma for the diagnosis of infection in neonates. The French Pediatric HIV Infection Study Group. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1997; 15:121-125.

25 Dunn DT, Brandt CD, Kirvine A, et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. AIDS 1995:F7-F11.

26 Dunn D, HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infectd children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. Lancet 2003; 362:1605-1611.

27 Faye A, Le Chenadec J, Dollfus C, et al. Early versus deferred antirretroviral multidrug therapy in infants infected with HIV type 1. CID 2004; 38:1692-1698.

28 Funk MB, Notheis G, Schuster T, et al. Effect of first line therapy including efavirenz and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-infected children. Eur J Med Res 2005; 10:503-508.

29 Galan I, Jimenez JL, Gonzalez-Rivera M, et al. Virological phenotype switches under salvage therapy with lopinavir-ritonavir in heavily pretreated HIV-1 vertically infected children. AIDS 2004; 18:247-255.

30 Gerstoft J, Kirk O, Obel N, et al. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. AIDS 2003; 17:2045-2052.

31 Gray L, Newell ML, Thorne C, et al. Fluctuations in symptoms in human immunodeficiency virus-infected children: the first 10 years of life. Pediatrics 2001; 108:116-122.

32 Guidelines for paediatric HIV/AIDS care and treatment in Ethiopia. Federal HIV/AIDS Prevention and Control Office. Federal Ministry of Health. July, 2007.

33 Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-infection. N Engl J Med 2004; 350:1850-1861.

34 Gutierrez F, Navarro A, Padilla S, et al. Prediction of neuropsychiatric adverse events associated with long-term efavirenz therapy, using plasma drug monitoring. CID 2005; 41:1648-1653.

35 Hazra R, Gafni RI, Maldarelli F, Balis FM, Tullio AN, DeCarlo E, Worrell CJ, Steinberg SM, Flaherty J, Yale K, Kearney BP, Zeichner SL. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy for pediatric HIV infection. Pediatrics 2005; 116:846-54.

36 HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infectd children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. Lancet 2003; 362:1605-1611.

37 HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study. Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV-1-infected children. AIDS 2006; 20:1289-1294.

38 http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PediatricGuidelines

39 http://www.cinu.org.mx/temas/vih_sida/situacion 2006.

40 http://www.minproteccionsocial.gov.co/VBeContent/home.aspGuía

41 http://www.salud.gob.mx/conasida/pdf/comunicadonelfinavir2

42 Huminer D, Rosenfeld JB, Pitlik SD. AIDS in the pre-AIDS era. Rev Infect Dis 1987; 9:1102-1108.

43 Kearney BP, Abadi J, Rosenberg M et al. Pharmacokinetics (PK) of tenofovir DF (TDF) oral suspension in HIV-1 infected children between two and eight years of age. 11th CROI 2004, Abstract 935

44 Kiser J, Rutstein R, Aldrovandi G, Samson P, Graham B, Schnittman S, Smith M, Mofenson L, Fletcher C. Pharmacokinetics of atazanavir/ritonavir in HIV-infected infants, children, and adolescents: PACTG 1020. Paper presented at: 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); February 22-25 2005; Boston, MA. Abstract 767.

45 Kline M, Rugina S, Ilie M, et al. Long-term follow up of 414 HIV infected Romanian children and adolescents receiving lopinavir/ritonavir-containing highly active antiretroviral therapy. Pediatrics 2007; 119:e1116-e1120.

46 Kontorinis N, Dietrich DT. Toxicity of non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. Semin Liver Dis 2003; 23; 173-182.

47 Lambert JS, Harris DR, Stiehm ER, et al. Performance characteristics of HIV-1 culture and HIV1 DNA and RNA amplification assays for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection. J Aquir Immune Defic Syndr 2003; 34:12-519.

48 Litalien C, Faye A, Compagnucci A, et al. Pharmacokinetics of nelfinavir and its active metabolite, hydroxy-ter-butylamide, in infants perinatally infected human immunodeficiency virus type 1. Pediatr Infect Dis J 2003; 22:48-55.

49 Luzuriaga K, McManus M, Mofenson L, Britto D, Graham B, Sullivan J. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1 infected children. N Engl J Med 2004; 350:2471-80.

50 Luzurriaga K, Bryson Y, Krogstad P, et al. Combination treatment with zidovudine, didanosine and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med 1997; 336:134-139.

51 Luzurriaga K, McManus M, Mofenson L, et al. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children. N Engl J Med 2004; 271-280.

52 Macassa E, Delaugerre C, Teglas JP, Jullien V, Tréluyer JM, Veber F, Rouzioux C, Blanche S. Change to a once-daily combination including boosted atazanavir in HIV-1 infected children. Ped Infec Dis J 2006; 25:809-19.

53 Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Efavirenz versus nevirapine in current clinical practice: a prospective, open-label observational study. J Acquir Immune Defic Syndr 2004:35:492-502.

54 Manosuthi W, Sungkanuparph S, Vibhagool A, et al. Nevirapine versus Efavirenz-based highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients with advanced HIV infection. HIV Med 2004; 5:105-109.

55 Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community acquired Pneumocystis carinii pneumonia: Initial manifestation of cellular immune dysfunction. N Engl J Med 1981; 05:1431-1438.

56 Mbuagbaw LC, Irlam JH, Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Dec 8 ;(12).

57 Meyers T, Rutstein R, Samson P, Violari A, Palmer M, Kiser J, Fletcher C, Graham B, Horja M, Aldrovandi G,. Treatment responses to atazanavir-containing HAART in a drug-naïve paediatric population in South Africa. Paper presented at: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); February 3-6, 2008; Boston, MA. Abstract 582.

58 Nachman S, Samson P, Acosta E, et al. Pharmacokinetic (PK), safety, and efficacy data on cohort IIA; youth aged 6 to 11 years from IMPAACT P1066: A phase I/II study to evaluate raltegravir (RAL) in HIV-1 infected youth. Paper presented at:

17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); February 16-19, 2010; San Francisco, CA. Abstract 873.

59 Nesheim S, Palumbo P, Sullivan K, et al. Quantitative RNA testing for diagnosis of HIV-infected infants. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 32:192-195.

60 Newell ML, Patel D, Goetghebuer T, Thorne C. European Collaborative Study. CD4 cell response to antiretroviral therapy in children with vertically acquired HIV infection: is it associated with age at initiation? J Infect Dis 2006; 193:954-962.

61 Nuñez M, Soriano V, Martin-Carbonero L, et al. The SENC trial: a randomized, open-label study comparing efavirenz versus nevirapine: results at 48 weeks. XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain. Abstract TuPeB4441.

62 O'Brien D, Sauvageot D, Olson D, et al. Treatment outcome stratified by baseline immunological status among young children receiving no-nucleoside reversed-transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy in resource-limited settings. CID 2007; 44:1245-1248.

63 Palacios G, Palafox V, Alvarez MT, Vázquez JG, Miranda G, Muñoz O, Solórzano F. Response to two consecutive protease inhibitor combination therapy regimens in a cohort of HIV-1-infected children. Scand J Infect Dis 2002; 34:41-44.

64 Palladino C, Briz V, Policarpo SN, Silveira LF, de José MI, González-Tomé MI, Moreno D, León Leal JA, Mellado MJ, de Ory SJ, Ramos JT, Muñoz-Fernández MA. Long term efficacy and safety of fosamprenavir in human immunodeficiency virus infected pediatric patients. Pediatr Infect Dis J 2010; 29:563-6.

65 Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 16, 2010; pp 1-219. Available at http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf.

66 Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11, 2011; pp 1-268. Available at http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf.

67 Patton JC, Akkers E, Coovadia AH, et al. Evaluation of dried whole blood spots obtained by heel or finger stick as an alternative to venous blood for diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infection in vertically exposed infants in the routine diagnostic laboratory. Clin Vaccine Immunol 2007; 14:201-203.

68 Patton JC, Sherman GG, Coovadia AH, et al. Ultrasensitive human immunodeficiency virus type 1 p24 antigen assay modified for use on dried whole-blood spots as a reliable, affordable test for infant diagnosis. Clin Vaccine Immunol 2006; 13:152-155.

69 Pediatric AIDS Clinical Trials Group 382 Team. Combination therapy with efavirenz, nelfinavir, and nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in children infected with human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med. 1999 Dec 16; 341(25):1874-81.

70 Pugatch D. Testing infants for human immunodeficiency virus infection. Pediatr Infect Dis J 2002; 21:711-712.

71 Ramos JT, De Jose MI, Dueñas J, et al. Safety and antiviral response at 12 months of lopinavir/ritonavir therapy in human immunodeficiency virus-1-infected children experienced with three classes of antiretrovirals. Pediatr Infect Dis J 2005; 24:867-873.

72 Resino R, Resino R, Bellón JM, et al. Clinical Outcomes Improve with Highly Active Antiretroviral Therapy in vertically HIV type-1-infected children. CID 2006; 43:243-252.

73 Resino S, Bellón JM, Muñoz-Fernández MA, et al. Antiretroviral activity and safety of lopinavir/ritonavir in protease inhibitor-experienced HIV-infected children with severe-moderate immunodeficiency. J Antimicrob Chemother 2006; 57:579-582.

74 Resino S, Resino R, Micheloud D, et. al. Long-Term Effects of Highly Active Antiretroviral Therapy in pretreated, vertically HIV type 1-infected children: 6 years of follow-up. CID 2006; 42:862-869.

75 Rouet F, Montcho C, Rouzioux C, et al. Early diagnosis of paediatric HIV-1 infection among African breast-fed children using a quantitative plasma HIV RNA assay. AIDS 2001; 15:1849-1856.

76 Saavedra J, Mallory M, et al. Clinical experience with triple nucleoside (NRTI) combination ZDV/3TC/abacavir (ABC) as initial therapy in HIV-infected children. 41 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 22-25, 2001; Chicago, Il. Abstract 1941.

77 Sabo J, Cahn P, Della Negra M, et al. Population pharmacokinetic assessment of systemic steady-state tipranavir (TPV) concentrations for HIV+ pediatric patients administered tipranavir/ritonavir (TPV/r) 290/115 mg/m2 and 375/150 mg/m2 BID. Paper presented at: 13th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI; February 5-9, 2006; Denver, CO. Abstract R136, poster 687.

78 Saez-Llorens X, Nelson RP Jr, Emmanuel P, et al. A randomized, double-blind study of triple nucleoside therapy of abacavir, lamivudine, and zidovudine versus lamivudine and zidovudine in previously treated human immunodeficiency virus type 1-infected children. The CNAA3006 Study Team. Pediatrics 2001; 107:E4.

79 Saez-Llorens X, Violari A, Deetz CO, et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus infected children. Pediatr Infect Dis J 2003; 22:216-224.

80 Salazar J, Cahan P, Yogev R, et al. Efficacy, safety and tolerability of tipranavir coadministered with ritonavir in HIV-1 infected children and adolescents. AIDS 2008; 22:1789-98.

81 Sánchez JM, Ramos JT, Fernández S, et al. Impact of highly active antirretroviral therapy on the morbidity and mortality in Spanish human immunodeficiency virus-infected children. Pediatr Infect Dis J 2003; 22:863-867.

82 Scherpbier HJ, Bekker V, van Leth F, et al. Long-term experience with combination antiretroviral therapy that contains nelfinavir for up to 7 years in a pediatric cohort. Pediatrics 2006; 117:e528-e536.

83 Sharland M, Blanche S, Castelli G, et al. PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy, 2004. HIV Med 2004; 5:61-86.

84 Sherman GG, Stevens G, Jones SA, et al. Dried blood spots improve access to HIV diagnosis and care for infants in low-resource settings. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 38:615-617.

85 Sherman GG, Stevens G, Stevens WS. Affordable diagnosis of human immunodeficiency virus infection in infants by p24 antigen detection. Pediatr Infect Dis J 2004; 23:173-176.

86 Sinods RJ, Brown TM, Thea DM, et al. Sensitivity and specificity of a qualitative RNA detection assay to diagnose HIV infection in young infants. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study. AIDS 1998; 12:1545-1549.

87 Solórzano-Santos F, Gochicoa-Rangel LG, Palacios-Saucedo G, Vázquez-Rosales G, Miranda-Novales MG. Hypertrigliceridemia and hypercholesterolemia in human immunodeficiency virus-infected children treated with protease inhibitors. Arch Med Res 2006: 37:129-132.

88 SS/DGE Registro Nacional de Casos de SIDA en México: Datos obtenidos hasta el 15 de noviembre de 2007.

89 Starr SE, Fletcher CV, Spector SA, Brundage RC, Yong et al. Efavirenz liquid formulation in human immunodeficiency virus-infected children. Pediatr Infect Dis J. 2002 Jul; 21:659-663.

90 Starr SE, Fletcher CV, Spector SA, et al. Combination therapy with efavirenz, nelfinavir, and nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in children infected with human immunodeficiency virus type 1. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 382 Team. N Engl J Med 1999; 341:1874-1881.

91 Staszewski S, Morales-Ramírez J, Tashima K, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. N Engl J Med 1999; 341:1865-1873.

92 Steketee RW, Abrams EJ, Thea DM, et al. Early detection of perinatal human immunodeficiency virus (HIV) type 1 infection using HIV RNA amplification and detection. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study. Infect Dis J 1997; 175:707-711.

93 Teglas JP, Quartier P, Treluyer JM, et al. Tolerance of efavirenz in children. AIDS 2001; 15:41-43.

94 Temesgen Z, Cainelli F, Poeschla EM, et al. Approach to salvage antiretroviral therapy in heavily antiretroviral-experienced HIV-positive adults. Lancet Infect Dis 2006; 6:498-507.

95 Thuret I, Tamalet C, Chaix M, Firtion G, Reliquet V, Tricoire J, Rabaud C,Frange P, Aumaitre H, Blanche S. Raltegravir in Children and Adolescents: The French expanded access program.16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2009; Abstract 873.

96 Torti C, Maggiolo F, Patroni A, et al. Exploratory analysis for the evaluation of lopinavir/ritonavir-versus efavirenz-based HAART regimens in antiretroviral-naïve HIV-positive patients: results from the Italian MASTER Cohort. J Antimicrob Chemoter 2005; 56:190-195.

97 Treisman GJ, Kaplin AI. Neurologic and psychiatric complications of antiretroviral agents. AIDS 2002; 16:1201-1215.

98 Van Leth F, Hassink E, Phanuphak P, et al. Results of the 2NN Study: A randomized comparative trial of first-line antiretroviral therapy with regimens containing either nevirapine alone, efavirenz alone or both drugs combined, together with stavudine and lamivudine. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, MA. Abstract 176.

99 Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomized open-label trial, the 2NN Study. Lancet 2004; 363:1253-1263.

100 Verweel G, Sharland M, Lyall H, et al. Nevirapine use in HIV-1 infected children. AIDS 2003; 17:1639-1647.

101 Vigano A, Schneider L, Giacomet V, et al. Efficacy and tolerability of multiple drug therapy in HIV-infected children. J Infect 2005; 50:236-242.

102 Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. N Engl J Med. 2008 Nov 20; 359(21):2233-2244.

103 Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. N Engl J Med 2002; 346:2039-2046.

104 Well CJ, Sharland M, Smith CJ, et al. Triple nucleoside analogue therapy with zidovudine, lamivudine, and abacavir in the paediatric HIV London South Network cohort. XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain. Abstract TuPeB4625.

105 Wiznia A, Church J, Emmanuel P, Eppes S, Rowell L, et al, and The T20-310 Study Group. Safety and Efficacy of Enfuvirtide for 48 Weeks as Part of an Optimized Antiretroviral Regimen in Pediatric Human Immunodeficiency Virus 1-Infected Patients. Pediatric Infectious Disease Journal 2007; 26:799-805.

106 World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. 2010 revision; pp 1-206. Available at http://www.who.int/hiv/topics/paediatric/en/index.html.

107 www.aidsinfo.nih.gov

108 www.salud.gob.mx/conasida

109 Young NL, Saffer N, Chaowanachan T, et al. Early diagnosis of HIV-1 infected infants in Thailand using RNA and DNA PCR assays sensitive to non-B subtypes. J Acquir Immune Defic Syndr 2000; 24:401-407.

110 Zijenah LS, Tobaiwa O, Rusakaniko S, et al. Signal-boosted qualitative ultrasensitive p24 antigen assay for diagnosis of subtype C HIV-1 infection in infants under the age of 2 years. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 39:391-394.

111 Zuger A, Studies disagree on frequency of late CNS side effects from efavirenz. AIDS Clin Care 2005; 1214:1-1.

8. Agradecimientos.

Se agradece a las autoridades de Instituto Mexicano del Seguro Social las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el Instituto Mexicano del Seguro Social y el apoyo, en general, al trabajo de los expertos.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Lic. Francisco García	Licenciado e Bibliotecología adscrito al CENAIDS. Instituto Mexicano del Seguro Social
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajería División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

9. Comité académico.

Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

Dr. José de Jesús González Izquierdo	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica Clínicos
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Jefa de Área de Innovación de Procesos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dr. Rodolfo de Jesús Castaño Guerra	Je fe de área
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Carlos Martínez Murillo	Coordinador de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Gloria Concepción Huerta García	Coordinadora de Programas Médicos
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Analista Coordinador
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador

10. Directorio Sectorial y del Centro Desarrollador

Directorio sectorial.

Secretaría de Salud
Dr. José Ángel Córdova Villalobos
Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social / IMSS
Mtro. Daniel Karam Toumeh
Director General

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado / ISSSTE
Lic. Jesús Villalobos López
Director General

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia / DIF
Lic. María Cecilia Landerreche Gómez Morín
Titular del organismo SNDIF

Petróleos Mexicanos / PEMEX
Dr. Juan José Suárez Coppel
Director General

Secretaría de Marina
Almirante Mariano Francisco Saynez Mendoza
Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional
General Guillermo Galván Galván
Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General
Dr. Enrique Ruelas Barajas
Secretario del Consejo de Salubridad General

Directorio institucional.

Instituto Mexicano del Seguro Social
Dr. Santiago Echevarría Zuno
Director de Prestaciones Médicas

Dr. Fernando José Sandoval Castellanos
Titular de la Unidad de Atención Médica

Dr. José de Jesús González Izquierdo
Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Dra. Leticia Aguilar Sánchez
Coordinadora de Áreas Médicas

Dr. Arturo Viniegra Osorio
División de Excelencia Clínica

11. Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica

Dra. Maki Esther Ortiz Domínguez **Subsecretaria de Integración y Desarrollo del Sector Salud**	Presidenta
M en A María Luisa González Rétiz **Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud**	Titular y Suplente del presidente del CNGPC
Dr. Esteban Hernández San Román **Director de Evaluación de Tecnologías en Salud, CENETEC**	Secretario Técnico
Dr. Mauricio Hernández Ávila **Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud**	Titular
Dr. Romeo Rodríguez Suárez **Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad**	Titular
Mtro. Salomón Chertorivski Woldenberg **Comisionado Nacional de Protección Social en Salud**	Titular
Dr. Jorge Manuel Sánchez González **Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud**	Titular
Dr. Pedro Rizo Ríos **Director General Adjunto de Priorización del Consejo de Salubridad General**	Titular
General de Brigada M. C. Ángel Sergio Olivares Morales **Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional**	Titular
Vicealmirante Servicio de Sanidad Naval, M. C. Rafael Ángel Delgado Nieto **Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México**	Titular
Dr. Santiago Echevarría Zuno **Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social**	Titular
Dr. Gabriel Ricardo Manuell Lee **Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado**	Titular
Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate **Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos**	Titular
Lic. Guadalupe Fernández Vega Albafull **Directora General de Rehabilitación y Asistencia Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia**	Titular
Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci **Comisionado Nacional de Arbitraje Médico**	Titular
Dr. Rafael A. L. Santana Mondragón **Director General de Calidad y Educación en Salud**	Titular
Dr. Francisco Garrido Latorre **Director General de Evaluación del Desempeño**	Titular
Dra. Gabriela Villarreal Levy **Directora General de Información en Salud**	Titular
Dr. James Gómez Montes **Director General de los Servicios de Salud y Director General del Instituto de Salud en el Estado de Chiapas**	Titular 2011-2012
Dr. José Armando Ahued Ortega **Secretario de Salud del Gobierno del Distrito Federal**	Titular 2011-2012
Dr. José Jesús Bernardo Campillo García **Secretario de Salud Pública y Presidente Ejecutivo de los Servicios de Salud en el Estado de Sonora**	Titular 2011-2012
Dr. David Kershenobich Stalnikowitz **Presidente de la Academia Nacional de Medicina**	Titular
Acad. Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo **Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía**	Titular
Dra. Mercedes Juan López **Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud**	Asesor Permanente
Dr. Jesús Eduardo Noyola Bernal **Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina**	Asesor Permanente
Dr. Francisco Bañuelos Téllez **Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales**	Asesor Permanente
Dr. Sigfrido Rangel Fraustro **Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud**	Asesor Permanente