



INFORME TÉCNICO 2015-DIGEMID-DAUM-ETES/MINSA

Solicitante: Equipo de Uso Racional de Medicamentos de la Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos-DIGEMID

Proceso: Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado: zidovudina 200 mg Inyectable x 20 mL

Indicación específica Prevención de la Transmisión Vertical del virus de inmunodeficiencia humana (manejo de parto)

Número de casos anuales: En la solicitud presentada por la ESN ITS indica 290 casos anuales¹

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional: zidovudina 200 mg Inyectable x 20 mL

Formulación zidovudina 200 mg Inyectable x 20 mL

Registros Sanitarios Vigente: No hay registro sanitario

III. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA DE INFORMACIÓN

1. Pregunta de evaluación:

¿Es la zidovudina inyectable eficaz y seguro para la prevención de la transmisión Vertical del virus de inmunodeficiencia humana en el manejo del parto?

2. Metodología utilizada:

Se realizó una búsqueda sistemática de la información científica en las bases de datos de acceso libre o aquellas de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): Tripdatabase, The Cochrane Library, Bestpractice, Medicine complete, Dynamed, Uptodate, EBSCO, PubMed y las principales Agencias de Evaluación de

¹ Informe N° 01 – 2015-DGSP/ESN VIH-SIDA-DSS-DGSP/MINSA. Anexo N° 2. Medicamento no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales.



Tecnologías Sanitarias, Agencias Reguladoras de Medicamentos, así como una búsqueda a texto libre en internet. Se utilizaron las siguientes palabras claves:

Se realizó el siguiente árbol de búsqueda:

```
((((("DISEASE TRANSMISSION, VERTICAL") OR "MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION") OR MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION) OR "Infectious Disease Transmission, Vertical"[Mesh])) AND (((VIH Infections[MeSH] OR VIH[MeSH] OR VIH[tw] OR VIH-1*[tw] OR VIH-2*[tw] OR VIH1[tw] OR VIH2[tw] OR VIH infect*[tw] OR human immunodeficiency virus[tw] OR human immunodeficiency virus[tw] OR human immunodeficiency virus[tw] OR human immune-deficiency virus[tw] OR ((human immun*) AND (deficiency virus[tw])) OR acquired immunodeficiency syndrome[tw] OR acquired immunodeficiency syndrome[tw] OR acquired immunodeficiency syndrome[tw] OR acquired immune-deficiency syndrome[tw] OR ((acquired immun*) AND (deficiency syndrome[tw])))) AND (((mtct) OR "DISEASE TRANSMISSION, VERTICAL") OR "MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION")) AND "Zidovudine"[Mesh]
```

No se acoto el periodo de tiempo, se encontró un único ensayo que compara el uso de zidovudina inyectable versus placebo. Debido a la escasa información encontrada se incluyó un estudio de cohortes y guías para la prevención de la transmisión vertical de madre a hijo (manejo de parto).

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

1. Antecedentes:

La transmisión vertical del VIH, es decir desde una madre VIH positiva a su hijo durante el embarazo, el parto o la lactancia materna se conoce también como transmisión de madre a hijo (TMH). En la ausencia de cualquier intervención las tasas de transmisión varían de 15 al 45%. Sin embargo, esta tasa puede reducirse a niveles por debajo del 5% con intervenciones eficaces². Por otro lado, en los países con mayores ingresos, la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), que por lo general se compone de tres drogas, ha reducido las tasas de transmisión de madre a hijo al 1.2%, pero el TARGA no siempre está disponible en los países de bajos y medianos ingresos; en estos países, se han ofrecido diversos regímenes antirretrovirales más simples y menos costosos a las mujeres gestantes, a sus bebés recién nacidos, o ambos³.

En el año 2009, 370.000 (230.000-510.000) niños fueron infectados por el VIH a través de la transmisión madre-hijo (TMH). Estas infecciones ocurrieron durante el embarazo, durante el trabajo de parto y alumbramiento o durante la lactancia materna. En países en vías de desarrollo más del 21% de las nuevas infecciones ocurrieron a través de la TMH, mientras que en países desarrollados las nuevas infecciones ocurridas por esta vía son menores al 1%⁴.

² World Health Organization. VIH/AIDS. Delivery of VIH [En línea]. [Fecha de consulta: enero 2015]. URL disponible en: <http://www.who.int/VIH/topics/mtct/en/>

³ Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of VIH infection. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(7):CD003510.

⁴ Rodríguez J.P. Evaluación y manejo de la exposición perinatal al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Rev Soc Bol Ped 2011; 50 (3): 216 - 9



A nivel nacional, se encontraron los siguientes datos respecto a la transmisión vertical del VIH:

- El 2005 se estimó que la transmisión materno-infantil del VIH era del 15%, mientras que el 2007, en una cohorte de niños nacidos expuestos al VIH se estimó en 9,1 %.
- El Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP), realizó un análisis de casos de gestantes con VIH y niños nacidos expuestos al VIH, entre el periodo 1996 a 2009, evidenciando que los niños nacidos con infección VIH disminuyeron significativamente de 15% a 4% ($p=0,0025$), siendo mayor la tasa de transmisión en aquellos niños cuyas madres no pudieron recibir tratamiento preventivo durante la gestación.
- En una muestra de niños nacidos expuestos al VIH realizada en 10 hospitales de Lima y Callao, se estimó que el 1,9 % (2010), y el 1,6% (2011) de los recién nacidos adquirieron la infección por el VIH mediante transmisión vertical, cabe resaltar que existió un número importante de niños cuyo estado serológico no se determinó (35 % para la cohorte del 2010 y 52 % para la cohorte del 2011), por encontrarse aun en seguimiento o haber abandonado el mismo⁵.

La Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual y VIH-SIDA (ESN PC ITS-VIH-SIDA), señala la necesidad de utilizar zidovudina para la prevención de la transmisión vertical del virus de inmunodeficiencia humana (manejo de parto), en aquellos casos en los que no es posible emplear los medicamentos disponibles en el PNUME⁶. En dicho documento señalan que:

- a) La Norma Técnica de Salud⁷ (NTS) N° 108 – MINS/DGSP-V.01, establece tres escenarios, en los cuales se detalla la administración de zidovudina (AZT) por vía endovenosa:
 - ESCENARIO 1 (VIH –E1): Gestante infectada por VIH, diagnosticada durante la atención prenatal.
 - ESCENARIO 2 (VIH – E2): Gestante VIH que estuvo recibiendo TARGA antes del embarazo.- En “manejo del parto”.
 - ESCENARIO 3 (VIH –E3): Gestante diagnosticada con infección VIH durante el trabajo de parto.- En “manejo antirretroviral durante el trabajo de parto.
- b) El ensayo US ACTG076, un estudio de fase III aleatorizado, controlado, doble ciego comparado contra placebo, se llevó a cabo en mujeres embarazadas VIH positivas, con un CD4+ de 200 a 1,818 células /mm³. Administraron zidovudina oral (100 mg cinco veces al día) fue iniciado entre las semanas 14° a la 34° de gestación, seguido por la administración intravenosa de zidovudina (2 mg/kg IV STAT, seguido de 1 mg/kg/hora) durante el parto y a sus hijos recién nacidos (2 mg/kg cada 6 horas) hasta las 6 semanas de edad. El estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de la infección por VIH en neonatos entre los grupos que recibieron zidovudina y placebo. De 363 neonatos evaluados en el estudio, el riesgo estimado de infección por VIH fue 7.8% en el grupo que recibió zidovudina y 24.9% en el grupo placebo.

⁵ Transmisión Materno- infantil del VIH en el Perú. Boletín epidemiológico 2013; 22(38): 819 -821. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/boletin.php>

⁶ Expediente N° 15-001819-1 Informe N° 01 – 2015-DGSP/ESN VIH-SIDA-DSS-DGSP/MINSA. Anexo N° 2. Medicamento no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales.

⁷ Resolución Ministerial N° 619-2014/MINSA. Norma Técnica de Salud (NTS) N° 108 – MINS/DGSP-V.01 “Norma Técnica de Salud para la Prevención de la Transmisión Madre – Niño del VIH y la Sífilis”, aprobada el 18.08.2014



- c) Según la FDA, los eventos adversos reportados durante la administración intravenosa de zidovudina infusión IV son similares a los reportados con la administración oral, se detectaron más frecuentemente neutropenia y anemia.

2. Descripción del medicamento a evaluar

2.1. Mecanismo de Acción

La zidovudina reduce la TMH del VIH por una variedad de mecanismos, una de ellos es la disminución de la carga viral en la sangre y secreciones genitales de la madre. Cuando se administra prenatalmente y durante el parto, la zidovudina atraviesa la placenta alcanzando niveles sistémicos del medicamento en el feto, los cuales lo protegen durante el alumbramiento, momento en el cual existe exposición a la sangre materna y secreciones genitales infectadas con el virus. La profilaxis post-exposición en el neonato, lo protege de aquellos virus que hayan podido acceder a la circulación a través de la vía materno fetal, exposición a mucosas que incluye aspiración de sangre y/o secreciones mediante el tracto gastrointestinal debido a los procedimientos obstétricos⁸.

La zidovudina es un agente antiviral muy activo in vitro frente a los retrovirus, incluyendo el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La fosforilación de zidovudina al derivado monofosfato (MP) es catalizada por la timidina kinasa celular tanto en células infectadas como en células sanas. El paso de monofosfato a difosfato de zidovudina está catalizado por la timidilato kinasa celular y la formación del trifosfato (TP) por kinasas no específicas. El derivado (TP) actúa como sustrato e inhibidor de la transcriptasa inversa del virus, bloqueando la formación del ADN proviral por incorporación de zidovudina-MP a la cadena y posterior terminación de la misma. El efecto competitivo que ejerce zidovudina-TP sobre la transcriptasa inversa del VIH es unas cien veces mayor que para la α ADN polimerasa celular⁹.

2.2. Usos/Indicaciones

El riesgo de transmisión madre-hijo del VIH es mayor durante el trabajo de parto que en otros instantes. Ocurre por la presencia de micro transfusiones de sangre durante las contracciones, por la infección ascendente luego de la ruptura de las membranas ya que el feto deglute las secreciones contaminadas con el virus; siendo estas las hipótesis más representativas que explican el alto riesgo.

Debido a lo anteriormente señalado, el período intraparto debe ser manejado con base en dos estrategias de intervención, una de ellas la terapia farmacológica y la otra la atención del parto mediante cesárea. La recomendación actual consiste en ofrecer zidovudina sola o combinada con otros medicamentos antirretrovirales a todas las gestantes infectadas. El esquema consiste en una carga inicial de zidovudina de 2 mg/kg IV administrados en 1 hora, seguido por infusión continua de 1 mg/kg cada hora hasta finalizar el parto. Si se programa cesárea, el esquema debe iniciarse 3 horas antes del procedimiento quirúrgico.¹⁰

⁸ Rodríguez J.P. Evaluación y manejo de la exposición perinatal al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Rev Soc Bol Ped 2011; 50 (3): 216 - 9

⁹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Versión 0.4. España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; c2014 [citado 17 de marzo 2015]. Disponible

¹⁰ Rada C, Gómez JM. Manejo integral de la gestante con virus de la inmunodeficiencia humana. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. 2010; 61 (3):239-46).



El Departamento de Servicios de Salud de los Estados Unidos (HHS por sus siglas en inglés) recomienda que para la disminución del riesgo de transmisión perinatal del VIH en mujeres embarazadas con niveles de ARN plasmáticos mayores a 1000 copias/ml (o niveles ARN desconocidos, al momento del parto), deben recibir un régimen de profilaxis intraparto con zidovudina IV y todos los recién nacidos de mujeres infectado por el VIH (neonatos expuesto al VIH) deberán recibir regímenes de zidovudina oral o IV.¹¹

El régimen de dosificación recomendado por la FDA¹² en la prevención de la transmisión materno-fetal del VIH-1 es:

- Dosificación maternal (embarazo de más de 14 semanas): zidovudina 100 mg por vía oral 5 veces al día hasta el inicio del trabajo de parto, Durante todo el proceso del parto y fase expulsiva, zidovudina IV: 2 mg/Kg de peso corporal administrados durante una hora, seguidos de una perfusión intravenosa continua a 1 mg/Kg/hora hasta pinzamiento del cordón durante el parto.
- Dosificación neonatal: Iniciar la dosificación con un plazo de 12 horas después del nacimiento y continuar hasta las 6 semanas de edad. Los neonatos que no puedan recibir la dosificación de zidovudina por vía oral se les puede administrar por vía intravenosa

Vía	Dosis total	Régimen de dosis
Oral	8 mg/kg/día	2 mg/kg cada 6 horas
Intravenosa	6 mg/kg/día	1.5 mg/kg infusión cada 30 minutos, cada 6 horas

3. Recomendaciones según Guías de Práctica Clínica

Una guía de práctica clínica¹³ recomienda lo siguiente:

Grupo	Recomendaciones
Profilaxis/Terapia ARV intraparto	<p>“La zidovudina IV debe ser administrado a mujeres infectadas por el VIH con ARN >1000 copias/ml (o ARN del VIH desconocido), cerca al parto (A-I), pero no es necesario para las mujeres infectadas por VIH que reciben regímenes de cTAR que tienen ARN ≤1,000 copias/ml consistentemente al final del embarazo y cerca al parto, y no hay preocupación con respecto a la adherencia del régimen (B-II).”</p> <p>“Las mujeres con estado de VIH desconocido que se presentan en labor de parto deben ser sometidos a prueba rápida de anticuerpos para VIH (A-II). Si los resultados son positivos, se debe hacer una prueba de confirmación tan pronto como sea posible y fármacos antirretrovirales para la madre (zidovudina IV)/niño (profilaxis de combinación ARV) deben iniciarse dependiendo de los resultados de la prueba de confirmación (A-II). Si la prueba de confirmación de VIH es positiva, se debe continuar con medicamentos ARV para niños durante 6 semanas (A-I); si la prueba de confirmación del VIH es negativa, los medicamentos ARV deben ser suspendidos.”</p>

¹¹ Zidovudine: AHFS Drug Information © American Society of Health-System Pharmacists 2015 Medicines Complete

¹² Food and Drug Administration (FDA). Retrovir (zidovudina iny) [En línea]. [Fecha de consulta: enero 2015]. URL disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/019910s0411bl.pdf

¹³ Panel on Treatment of VIH-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant VIH-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal VIH Transmission in the United States. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. [Fecha de consulta: enero 2015]



Atención durante el parto

Mujeres que han recibido medicamentos antirretrovirales antes del parto

El uso de zidovudina intravenosa durante el parto.

En el estudio ACTG 076, utilizan el régimen de infusión intravenosa continua de zidovudina en el trabajo de parto en todas las mujeres infectadas con VIH. Una combinación de regímenes antirretrovirales (ARV) actualmente se recomiendan para el tratamiento y prevención de la transmisión perinatal del VIH; el beneficio adicional de zidovudina IV en mujeres que reciben regímenes de combinación no se ha evaluado en ensayos clínicos aleatorio.

En algunos estudios internacionales, se ha administrado durante el parto por vía oral en lugar de zidovudina IV. Los datos son limitados en la farmacocinética de la zidovudina vía oral comparado con la endovenosa. En un estudio de Tailandia durante periodo del intraparto se evaluó la administración zidovudina 300 mg oral cada 3 horas, en la mayoría los niveles de zidovudina en la sangre del cordón umbilical estaban a niveles terapéuticos, pero fueron inferiores a los reportados después de la administración intravenosa continua; 17% de los bebés tenían niveles subterapéuticos al nacer. En otro estudio, la farmacocinética de dos regímenes de dosificación de zidovudina vía oral durante el parto fueron evaluados en 10 mujeres embarazada infectada por el VIH. El régimen oral fue bien tolerado; las concentraciones de zidovudina 300 mg por vía oral en plasma fueron sustancialmente menores cada 3 horas que las reportadas previamente con terapia continua IV. Un régimen revisado con una dosis de carga 600 mg vía oral, seguido de 400 mg cada 3 horas, se tradujo en un aumento de las concentraciones de zidovudina, pero entre cada paciente la varianza fue significativa. En ambas cohortes, los parámetros farmacocinéticas sugirieron absorción errática durante el parto. En los Estados Unidos en mujeres infectadas por el VIH con ARN > 1000 copias / mL cerca del parto se recomienda la administración de zidovudina IV en lugar de la vía oral; en situaciones en las que la administración IV no está disponible la administración oral puede ser considerado.

Para prevenir la transmisión de la infección en mujeres infectadas con VIH con ARN >1000 copias/ml y parto por cesárea programada, se debe comenzar la administración de zidovudina IV 3 horas antes del parto programado. Esta recomendación se basa en un estudio farmacocinético (PK) de zidovudina por vía oral durante el embarazo y en forma de infusión continua durante el parto. Los niveles de zidovudina materna se midieron al inicio del estudio, después de la dosis de carga IV inicial y luego cada 3 a 4 horas hasta el parto, y en sangre del cordón umbilical. Los niveles de zidovudina sistémicos e intracelulares aumentaron desde la línea de base, pero parecieron estabilizarse después de 3 horas de infusión; los niveles de zidovudina en sangre del cordón estuvieron asociados con los niveles maternos y la duración de la infusión materna. Si se está realizando una cesárea y la carga viral de la madre es $\leq 1,000$ copias/ml cerca al momento del parto, no se requiere la administración de zidovudina IV.

Continuación de los medicamentos antirretrovirales prenatales durante el parto

Las mujeres que están recibiendo un régimen de combinación de medicamentos ARV preparto deben seguir este régimen en el período intraparto para minimizar el riesgo de desarrollo de resistencia a los medicamentos. Si la zidovudina oral es parte del régimen preparto en las mujeres infectadas por el VIH con ARN >



	1000 copias / mL, la zidovudina oral puede suspenderse mientras recibe zidovudina IV.
Las mujeres que han recibido medicamentos antirretrovirales preparto pero tienen supresión viral subóptima cerca del parto	Las mujeres que han recibido regímenes de medicamentos en combinación de ARV pueden no lograr la supresión viral completa en el momento del parto debido a factores como la falta de adherencia, resistencia viral, o entrada tardía en el cuidado. Las mujeres con supresión viral incompleta en el momento del parto deben recibir zidovudina IV junto con sus otros ARV por vía oral, como se describe anteriormente. En ciertas situaciones de alto riesgo, medicamentos adicionales para profilaxis en los niños puede estar justificada.
Mujeres que no reciben medicamentos antirretrovirales antes del parto	Mujeres que se presentan en el parto sin Documentación del estatus del VIH Las mujeres con pruebas rápidas de anticuerpos contra el VIH positivos deben ser considerada presuntamente como infectadas hasta la confirmación de las pruebas estándar de anticuerpos VIH. La zidovudina IV debe iniciarse de inmediato en todas las mujeres con pruebas rápidas de anticuerpos contra el VIH positivos en la labor de parto para prevenir la transmisión perinatal del VIH. Todas las mujeres infectadas por el VIH que no han recibido medicamentos antirretrovirales antes del parto deben empezar inmediatamente zidovudina IV para prevenir la transmisión perinatal del VIH.

Otra guía de práctica clínica para las intervenciones para reducción de la transmisión parenteral,¹⁴ recomienda lo siguiente:

Tabla 2. Recomendaciones del manejo intraparto:

La administración de zidovudina intravenosa debe iniciarse tan pronto como sea posible al inicio del trabajo parto hasta el final, en combinación con un régimen oral de terapia antirretroviral combinado, independientemente del tipo de parto, el régimen antirretroviral o la carga viral. (III-B)

En el Intraparto, una dosis única de nevirapina oral (200 mg) sigue siendo una opción en la circunstancia inusual de una mujer infectada con el VIH que no ha recibido la terapia antirretroviral prenatal durante el embarazo (I-B).

Todos los medicamentos antirretrovirales orales prenatales se debe continuar en cuanto sea posible durante el parto, con la excepción de la estavudina (d4T). La estavudina no debe ser administrada concomitantemente con ZDV IV debido a las interacciones medicamentosas. No hay ensayos aleatorizados sobre el beneficio adicional en el intraparto con ZDV IV en las mujeres que han estado recibiendo terapia antiretroviral combinada (cTAR) en la atención prenatal. Las directrices más recientes publicadas por el NIH en los Estados Unidos aprueba ZDV IV intraparto para uso en las mujeres embarazadas infectadas con el VIH sólo si han tenido cTAR prenatal y tienen una carga viral del VIH > 400 copias / mL (o desconocido) cerca del parto. Datos canadienses muestran que el 8,7% de las mujeres con una carga viral controlada tienen una impredecible elevada carga viral durante el parto. En base a esta evidencia, Canadá recomienda en el periodo de intraparto en todas las mujeres

¹⁴ Money D, Tulloch K, Boucoiran I, Caddy S, Yudin M, van Schalkwyk J, et al. Guidelines for the care of pregnant women living with VIH and interventions to reduce perinatal transmission: executive summary. Journal of Obstetrics And Gynaecology Canada: JOGC = Journal D'obstétrique Et Gynécologie Du Canada: JOGC [serial on the Internet]. 2014; 36(8): 721-751.



independiente del tipo de parto, régimen antirretroviral actual o carga viral; la dosis de ZDV IV (2mg/kg/hora seguido de 1 mg / kg / hora hasta el parto). La ZDV IV debe administrarse tan pronto como se determina que la mujer está en trabajo de parto activo y / o se ha roto las membranas o por lo menos 2 a 3 horas antes de la cesárea

El documento de consenso para el seguimiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en el embarazo, parto y la profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto (2014)¹⁵ recomiendan lo siguiente:

Tabla 3. Recomendaciones en el manejo del Intraparto

1. El tratamiento intraparto con ZDV IV es recomendado por haber demostrado mayor eficacia en la reducción de la tasa de TV del virus, independientemente del tratamiento que llevara previamente la paciente (A-I). Dosis: 2 mg/kg de peso durante 1 h seguido de ZDV a dosis de 1 mg/kg de peso/h hasta finalizar el parto (en caso de cesárea, se debe iniciar, idealmente, entre 2 y 3 h antes).
2. No se debe suspender el TAR oral durante el parto (B-III), excepto en las pacientes tratadas con estavudina durante el embarazo, que deben interrumpirla durante el tratamiento con ZDV (A-I).
3. En algunos casos de pacientes que no han recibido TAR durante el embarazo, o que habiéndolo recibido durante poco tiempo presentan cargas virales muy elevadas cerca de la fecha de parto, se puede asociar nevirapina (NVP) oral, al menos 2 h antes del parto, a la ZDV IV, especialmente cuando la vía de parto sea la vaginal (C-II). En este contexto se puede valorar también la adición de raltegravir, dado su rápido paso placentario, a dosis de 600 mg/12 h, aunque la experiencia con este fármaco es escasa (C-III).

Según la British VIH Association, el uso de la infusión intravenosa de zidovudina durante el parto, se recomienda en las siguientes circunstancias:

- a) Para mujeres con una carga viral de ARN VIH >1000 copias/ml en plasma quienes se presentan en labor de parto, o con rotura de membranas o quienes son admitidas a cesárea programada. (Clasificación: 1C)
- b) Para mujeres no tratadas que se presentan en labor de parto o con rotura de membranas en los que no se conoce la carga viral actual. (Clasificación: 1C)
- c) En mujeres con monoterapia con zidovudina sometidas a cesárea planificada menor, puede considerarse el uso de zidovudina IV. La administración oral continua es una alternativa razonable. (Clasificación: 1B)"

La Organización Mundial de la Salud¹⁶ señala que el uso de antirretrovirales en el tratamiento de las mujeres embarazadas y en la prevención de la infección por el VIH en los lactantes, se enmarca en tres opciones para evitar la transmisión materno infantil (PTMI)

¹⁵ Polo R, Muñoz E, Iribarren J, Domingo P, Leyes G M, González M, et al. [Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en relación con la reproducción, el embarazo, el parto y la profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto]. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*. 2014;32(5): 310.e1-310.e33.

¹⁶ Organización Mundial de la Salud. Uso de antirretrovirales para tratar a las embarazadas y prevenir la infección por el VIH en los lactantes [Internet]. Geneva: WHO; 2012 [Actualizado abr 2012; citado marzo 2015]. Disponible: http://www.who.int/VIH/pub/mctct/programmatic_update2012/es/



	La mujer recibe:		El lactante recibe:
	Tratamiento (si el recuento de CD4 es \leq 350 células/mm ³)	Profilaxis (si el recuento de CD4 es > 350 células/mm ³)	
Opción A^a	Triple terapia antirretroviral que se inicia en el momento del diagnóstico y continúa de por vida	Antes del parto: AZT desde las 14 semanas de gestación Durante el parto: desde su inicio, una sola dosis de NVP y la primera dosis de AZT/3TC Después del parto: AZT/3TC diariamente durante 7 días	NVP diariamente desde el nacimiento hasta 1 semana después del cese completo de la lactancia materna; si no es amamantado o si la madre está siendo tratada, hasta las 4-6 semanas de vida
Opción B^a	<i>El mismo ARV inicial para ambos^b :</i>		NVP o AZT diariamente desde el nacimiento hasta las 4 o 6 semanas de vida, independientemente del método de alimentación
Opción B+^a	Triple terapia antirretroviral que se inicia en el momento del diagnóstico y continúa de por vida	Triple terapia antirretroviral que comienza desde las 14 semanas de gestación y continúa durante el parto y el nacimiento si no amamanta o hasta 1 semana después de la interrupción de la lactancia materna	NVP o AZT diariamente desde el nacimiento hasta las 4 o 6 semanas de vida, independientemente del método de alimentación
	<i>Lo mismo para el tratamiento y la profilaxis^b :</i>		
	Triple terapia antirretroviral independientemente del recuento de CD4, que se inicia tan pronto como se establece el diagnóstico ^c y continúa de por vida		

Nota: La expresión «triple terapia antirretroviral» se refiere a la adopción de una de las opciones de tratamiento con tres medicamentos plenamente supresores. Las abreviaciones de drogas en el cuadro: AZT (azidothymidina, zidovudina (ZDV)); NVP (nevirapina); 3TC (lamivudina).

^a Recomendado en las directrices de 2010 de la OMS sobre prevención de la TMI.

^b Se aplica solamente al TARV de primera línea basado en el EFV; el TARV basado en la NVP no se recomienda para la profilaxis (CD4 > 350)

^c No se han formulado recomendaciones formales para la opción B+, pero presumiblemente el TARV debería comenzar en el momento del diagnóstico.

Según la Norma técnica de salud para la profilaxis de la transmisión madre-niño del VIH y la sífilis congénita,¹⁷ la administración intravenosa de zidovudina en gestantes se recomienda en 3 escenarios:

Escenarios	Manejo de la gestante y el recién nacido
Escenario 1 (VIH-E1): Gestante infectada por VIH, diagnosticada durante la atención prenatal.	En el manejo antirretroviral de la gestante: Se iniciará terapia antirretroviral triple desde las 14 semanas de gestación en adelante. En el manejo del parto: Para las gestantes diagnosticadas con VIH durante el embarazo, la cesárea electiva es la vía de parto, para lo cual será programada oportunamente. El día del parto la gestante independientemente del esquema que reciba, se le administrará zidovudina IV .
Escenario 2 (VIH-E2): Gestante VIH que estuvo recibiendo TARGA antes de su embarazo.	En el manejo del parto: <i>Ídem Escenario 1</i>
Escenario 3 (VIH-E3): Gestante diagnosticada con infección VIH durante el	Manejo antirretroviral durante trabajo de parto La gestante diagnosticada recibirá: TDF 300 mg VO c/24 h;

¹⁷ Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 619-2014/MINSA: NTS N°108-MINSA/DGSP - V.01. Norma técnica de salud para la profilaxis de la transmisión madre-niño del VIH y la sífilis congénita. Lima: MINSA; 2014



trabajo del parto.	3TC 150 mg VO c/12 h; EFV 600 mg VO c/24 h zidovudina IV. La dosis recomendada es 2mg/kg peso durante la primera hora de infusión. Continuar a 1 mg/kg/hora durante las siguientes horas hasta el momento de ligar el cordón umbilical.
--------------------	--

Abreviaturas: 3TC: Lamivudina; TDF: Tenofovir; EFV: Efavirenz;

Recomendaciones del tratamiento del VIH en el embarazo de acuerdo a otras fuentes bibliográficas:

a. Bestpractice¹⁸

Agudo		
Grupo de paciente	Primera línea de tto	Tratamiento
Gestante infectadas con VIH -1 con ARN > 1000 copias /mL a las 38 semanas o en labor de parto.	1 st	Cesárea
	Plus	zidovudina + cTAR <ul style="list-style-type: none"> - zidovudina EV empezar 3 horas antes la cirugía, de acuerdo con las recomendaciones de la dosis estándar. - Si el trabajo está progresando, se recomienda zidovudina intravenosa durante el parto. - Otros regímenes de medicamentos antirretrovirales no son interrumpidos cerca del parto, independientemente de la vía de administración. - Aunque no hay estudios controlados que hayan evaluado la eficacia en la profilaxis antiviral específicamente para las mujeres infectadas por el VIH-1 que hayan sido sometidas al parto programado quirúrgicamente, se recomienda consultar con especialista de enfermedades infecciosas en el momento de la cesárea para el uso de antivirales profilácticas . - Primera opción: zidovudina 2 mg/kg intravenosa como dosis de carga seguido por infusión 1 mg/kg/hora
Gestante infectadas con VIH -1 con ARN < 1000 copias /mL a las 38 semanas o en labor de parto	1 st	Esperar el parto vaginal normal y continuar cTAR

b. Dynamed¹⁹

Manejo del intraparto

- Gestantes infectadas con VIH-1 con niveles de ARN VIH-1 >1000 copias/ml con parto próximo, se debe administrar, zidovudina (2 mg/kg IV durante 1 hora al comienzo del parto [3 horas antes de la cesárea

¹⁸ BestPractice [base de datos en Internet]. British Medical Journal. VIH infection en pregnancy. [actualizada el 02/03/2015; consultado el 13/03/2015]. Disponible en: bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/556/treatment/details.html

¹⁹Prevention of maternal – child VIH transmission. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea] [actualizada el]. [Fecha de consulta: marzo 2015]. URL disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/dynamed/delivery/printcitation?expand=s>



programada] luego 1 mg / kg / hora IV hasta el parto). **(DHHS grado A, nivel I).**

- Gestantes infectadas con VIH-1 que reciben terapia antirretroviral combinada con niveles de ARN VIH-1 <1000 copias/ml y que lo mantiene hasta el final del embarazo y/o cerca del parto y no hay preocupaciones con respecto a la adhesión al régimen, no se requiere zidovudina IV **(DHHS grado B, nivel II).**
- Continuar con la terapia antirretroviral en combinación preparto tanto como sea posible durante el parto y antes del parto por la cesárea programada (DHHS grado A, nivel III).
- Se recomienda cesárea programada a las 38 semanas de gestación para las mujeres con niveles de ARN del VIH > 1000 copias / ml cerca del parto (sin importar el uso de medicamentos antirretrovirales preparto) y para las mujeres con desconocidos niveles de ARN del VIH cerca del momento del parto (DHHS grado A, nivel II); cesárea electiva está asociado con un menor riesgo de VIH-1 transmisión de madre a hijo (evidencia nivel 2 [nivel medio]).

V. ANALISIS Y EVALUACION

1. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Connor et al²⁰, realizaron un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado contra placebo, en el cual incluyeron mujeres gestantes, infectadas con el VIH, con embarazo entre 14 y 34 semanas, cuyos recuentos de linfocitos CD4+ se encontraban próximos a 200 células/m³ y que no recibieron terapia durante el presente embarazo. El régimen utilizado en este estudio fue:

- Administración oral de 100 mg de zidovudina, cinco veces al día antes del parto
- Administración intravenosa de zidovudina a una tasa de 2 mg/kg de peso por un periodo de una hora y luego 1 mg/kg por hora hasta el parto.
- Administración oral de zidovudina al recién nacido a una dosis de 2 mg/kg cada 6 horas por 6 semanas.

²⁰ Connor E, Sperling R, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan M, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *The New England Journal of Medicine* 1994;**331**:1173–80

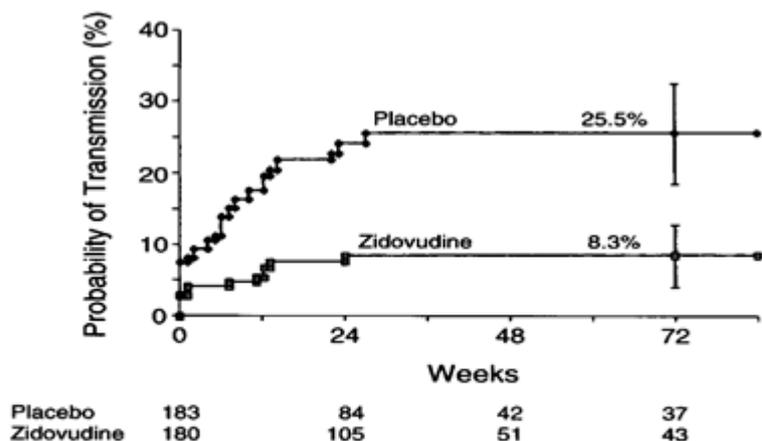


Figure 1. Kaplan–Meier Plots of the Probability of HIV Transmission, According to Treatment Group.

The estimated percentages of infants infected at 72 weeks are shown with 95 percent confidence intervals. The numbers of infants at risk at 24, 48, and 72 weeks are shown below the figure.

Se consideraron niños infectados por VIH, aquellos que obtuvieron un cultivo positivo de células mononucleares en sangre periférica.

Se analizaron los datos de eficacia en 477 mujeres embarazadas (abril-1991 y diciembre-1993), de las cuales 409 dieron a luz a 415 niños nacidos vivos. Se conocía el estado serológico en 363 alumbramientos (180 en el grupo de la zidovudina y 180 en el grupo de placebo). Trece niños del grupo de zidovudina y 40 en el grupo placebo se infectaron. La proporción de infectados a los 18 meses, mediante el método de Kaplan – Meier fueron 8.3 % (IC 95%: 3.9 – 12.8) en el grupo con tratamiento y 25.5% (IC 95%: 18.4 - 32.5%) en el grupo placebo. La reducción relativa en el riesgo de transmisión del VIH alcanzó un 67.5% (IC 95%: 40.7 – 82.1 %). La diferencia en porcentajes en 18 meses por Kaplan - Meier fue significativo ($Z = 4.03$, $P = 0.00006$).

En un estudio controlado con placebo²¹ en 402 parejas madre-hijo, la tasa de transmisión del VIH-1 fue de 7,6% (IC95%, 4.3 - 12.3%) con el tratamiento con zidovudina y 22,6% (IC95%, 17 - 29%) con placebo ($P < 0,001$). Las tasas de transmisión en el grupo placebo se incrementaron conforme el conteo de células CD4+ disminuía (Figura 1).

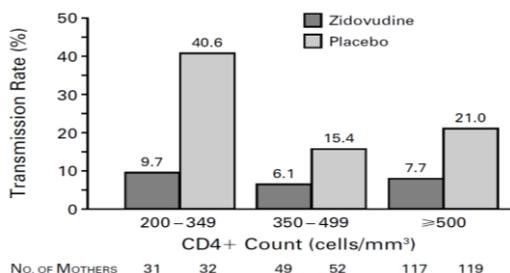


Figura 1: Tasas de transmisión VIH-1 en los grupos de estudio, de acuerdo al conteo de células CD4+ al ingreso.

El número de madres estudiadas en cada subgrupo se muestra en la parte inferior de la figura.

²¹ Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, Todd JA, Herman SA, McSherry GD, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med. 1996; 335(22):1621-9.



En el grupo placebo una carga viral elevada o un cultivo positivo fue directamente proporcional con el incremento del riesgo de la transmisión (la tasa de transmisión fue mayor al 40% en el cuartil que tenía las mayores cargas de ARN viral). En ambos grupos, la transmisión ocurrió a diferentes niveles de ARN plasmáticos. La zidovudina redujo los niveles plasmáticos de ARN-VIH-1 (reducción promedio de 0,24 log). La zidovudina fue eficaz, independientemente del nivel de ARN del VIH -1 o el recuento de CD4 al ingreso. Entre las madres de los que había mediciones de ARN viral plasmático al ingreso y al final del parto, se observó que el grupo zidovudina tenía valores de ARN 1,7 veces (0,24 log) menores durante el parto que el grupo placebo (reducción media, 0,28 vs. 0,04 log copias/ml; $p=0,001$). Hubo una diferencia significativa promedio (0,34 log) entre las madres tratadas con zidovudina cuyos niveles de ARN al ingreso superaba las 1.000 copias/ml frente a los del grupo placebo (0,8 log), pero la reducción neta fue similar (0,26 log).

En una Cohorte Perinatal Francesa²² (ANRS-EPF), se analizaron los resultados de todas las mujeres infectadas por VIH-1 que alumbraron durante el periodo (enero 1997 al 31 diciembre de 2010), que habían recibido tratamiento ARV durante el embarazo y no dieron lactancia materna. Se identificaron las características maternas y obstétricas relacionadas con la falta de ZDV intravenosa y se comparó su asociación con la tasa de transmisión vertical y otros parámetros infantiles, de acuerdo con diversos factores de riesgo. Los resultados del estudio mostraron que la ZDV intravenosa se utilizó en el 95,2% de los 11538 partos. La edad avanzada, la multiparidad, el parto prematuro y el parto vaginal se asociaron con la falta de ZDV intravenosa ($n=554$). En las mujeres que dieron a luz con carga viral ≥ 1000 copias/ml, la tasa global de transmisión vertical fue mayor en las que no recibieron ZDV intravenosa (7,5% vs 2,9%, $p=0,01$); Cuando las mujeres tenían una carga viral controlada < 400 copias/ml, no hubo diferencia clínicamente significativa en la tasa de transmisión vertical (0% sin ZDV intravenosa vs 0,6% con ZDV intravenosa; $P=0,17$). La ZDV intravenosa no se asoció con un aumento de la toxicidad hematológica a corto plazo o con el incremento en las concentraciones de lactato.

Tabla N° 5: Tasas de transmisión Madre a Hijo entre gestantes infectadas por VIH-1 que reciben antirretrovirales durante el embarazo, mediante el uso de zidovudina intravenosa: Cohorte perinatal francesa ANRS CO1-CO11, 1997-2010.

²² Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L, Dollfus C, Pannier E, Cravello L, et al; ANRS-EPF CO1-CO11 Study Group. Is intrapartum intravenous zidovudine for prevention of mother-to-child VIH-1 transmission still useful in the combination antiretroviral therapy era?. Clin Infect Dis. 2013; 57(6):903-14.



Characteristics	All ^a , % (no./No.)			<400 copies/mL, % (no./No.)			400-999 copies/mL, % (no./No.)			≥1000 copies/mL, % (no./No.)		
	Intravenous ZDV	Intravenous ZDV	PValue	Intravenous ZDV	Intravenous ZDV	PValue	Intravenous ZDV	Intravenous ZDV	PValue	Intravenous ZDV	Intravenous ZDV	PValue
All births (N= 10 753)	1.8 (9/514)	0.9 (95/10239)	.06	0 (0/341)	0.6 (42/7576)	.17	0 (0/28)	0.9 (5/556)	.61	7.5 (8/107)	2.9 (45/1561)	.01
Mode of delivery												
Vaginal	1.6 (5/316)	0.8 (30/3696)	.16	0 (0/243)	0.5 (16/3027)	.26	0 (0/9)	1.9 (3/161)	.85	8.2 (4/49)	3.1 (11/365)	.07
Emergency cesarean	2.0 (1/51)	1.1 (22/194)	.46	0 (0/29)	0.8 (11/1469)	.99	0 (0/4)	0 (0/95)	NA	6.3 (1/16)	3.8 (11/289)	.48
Elective cesarean	2.2 (2/92)	0.8 (30/3809)	.15	0 (0/47)	0.4 (11/2597)	.65	0 (0/13)	0.7 (2/272)	.91	6.9 (2/29)	1.9 (16/825)	.07
Postnatal prophylaxis												
ZDV monotherapy	2.1 (6/292)	0.8 (56/7088)	.02	0 (0/201)	0.5 (30/5600)	.30	0 (0/13)	0.6 (2/330)	.93	10.2 (6/59)	2.5 (24/955)	<.01
Any intensification ^b	1.9 (3/155)	2.0 (35/1794)	.99	0 (0/93)	1.0 (11/1061)	.32	0 (0/14)	1.1 (2/182)	.86	4.8 (2/42)	4.1 (21/513)	.83
Gestational age, wk												
<37	3.0 (3/99)	2.1 (26/1213)	.48	0 (0/56)	1.2 (10/842)	.99	0 (0/6)	6.4 (4/63)	.99	7.4 (2/27)	5.1 (11/218)	.64
≥37	1.5 (6/413)	0.8 (69/9002)	.13	0 (0/285)	0.5 (32/6721)	.24	0 (0/22)	0.2 (1/493)	.96	7.6 (6/79)	2.5 (34/1341)	<.01
Term births: ≥37 GW (n = 9415)												
Mode of delivery												
Vaginal	0.8 (2/263)	0.7 (23/3373)	.88	0 (0/209)	0.5 (13/2785)	.32	0 (0/7)	0.7 (1/145)	.25	5.6 (2/36)	2.8 (9/319)	.37
Emergency cesarean	3.6 (1/28)	0.9 (13/1460)	.23	0 (0/16)	0.5 (6/1144)	.99	0 (0/2)	0 (0/69)	NA	10.0 (1/10)	3.4 (7/208)	.32
Elective cesarean	2.7 (2/74)	0.7 (23/3458)	.04	0 (0/39)	0.4 (10/2364)	.68	0 (0/11)	0 (0/253)	NA	9.5 (2/21)	1.8 (13/743)	.01
Postnatal prophylaxis												
ZDV monotherapy	1.7 (4/236)	0.7 (42/6313)	.06	0 (0/169)	0.5 (25/5024)	.36	0 (0/10)	0 (0/295)	NA	9.8 (4/41)	2.1 (17/830)	<.01
Any intensification ^b	1.7 (2/121)	1.6 (24/1527)	.95	0 (0/75)	0.7 (6/900)	.48	0 (0/11)	0.6 (1/158)	.93	6.1 (2/33)	3.9 (17/436)	.54

Abbreviation: GW, gestational weeks; NA, not applicable; No., the total number of women with available data for the concerned category; no., the number of HIV infection among women; ZDV, zidovudine.

^a Levels of viral load were missing for 584 women.

^b Dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor (ZDV + lamivudine) or combination antiretroviral therapy.

2. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

Rhoda et al²³, determinaron la seguridad de zidovudina (ZDV) utilizando el régimen del ACTG 076, el cual fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que demostró que un régimen de ZDV podría prevenir la transmisión de madre a hijo de VIH-1. Los niños fueron seguidos hasta los 18 meses de edad y las mujeres hasta 6 meses después del parto. Se monitorizaron prospectivamente las complicaciones maternas, los resultados del embarazo, el crecimiento y el desarrollo de los niños no infectados, y la progresión de la enfermedad por VIH-1 en las mujeres. La terapia materna fue bien tolerada. Durante el embarazo, no se reportaron reacciones adversas graves, que se asociaran al uso de ZDV intravenosa.

Se observó anemia (toxicidad hematológica) en los bebés expuestos a ZDV, durante las primeras 6 semanas de vida; El tratamiento con ZDV intravenosa, no se asoció con una mayor incidencia de anomalías estructurales en el recién nacido. A los 18 meses de edad, los niños sin infección no mostraron diferencias significativas en parámetros de crecimiento o de la función inmune. No se reportaron neoplasias en los niños en ninguno de los grupos. En las mujeres, a los 6 meses después del parto, no hubo diferencias clínicas, inmunológicas, o en la progresión de la enfermedad virológica. No hubo diferencias en los resultados de las complicaciones del embarazo y el recién nacido. Los resultados se muestran en las siguientes tablas:

²³ Sperling R, Shapiro D, McSherry G, Britto P, Cunningham B, Delfraissy J, et al. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. AIDS (London, England) [serial on the Internet]. 1998; 12(14): 1805-1813.



Table 1. Pregnancy complications and newborn outcomes*.

	n (%)			P
	Zidovudine	Placebo	All	
Intrapartum complications				
Mode of delivery				
Vaginal	154 (72)	159 (76)	313 (74)	0.33
Cesarean section	59 (28)	49 (24)	108 (26)	
Intrapartum demise (stillbirth)	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.2)	> 0.99
Intrapartum fever	17 (8)	21 (10)	38 (9)	0.46
Intra-amniotic infection	5 (2)	4 (2)	9 (2)	> 0.99
Placental abruption	2 (1)	6 (3)	8 (2)	0.17
Postpartum complications				
Fever	22 (11)	25 (13)	47 (12)	0.62
Bacteremia/endomyometritis	21 (10)	24 (11)	45 (10)	0.64
Wound complication†	18 (8)	6 (3)	24 (6)	0.01
Urinary tract infection	6 (3)	15 (8)	21 (5)	0.04
Upper respiratory infection**	10 (4)	11 (5)	21 (5)	0.78
Newborn outcomes				
Median gestational age (weeks)	39	39	39	0.85
Median birth weight (g)	3125	3215	3180	0.58
Median birth length (cm)	50	50	50	0.24
Premature infants				
< 37 weeks	47 (22)	47 (23)	94 (23)	0.96
< 34 weeks	9 (4)	9 (4)	18 (4)	0.98
Birth weight corrected for gestational age				
Small for gestational age (< 10th percentile)	28 (13)	31 (15)	59 (14)	0.64
Large for gestational age (> 90th percentile)	13 (6)	10 (5)	23 (5)	0.54
Structural abnormalities				
Major	19 (9)	17 (8)	36 (8)	0.77
Congenital cardiac	4 (2)	8 (4)	12 (3)	
Ventricular septal defect	3	1		
Peripheral pulmonic stenosis	0	2		
Ventricular septal defect plus peripheral pulmonic stenosis	0	1		
Aortic stenosis	1	0		
Atrial septal defect	0	1		
Patent ductus arteriosus	0	1		
Patent foramen ovale	0	1		
Hypoplastic right ventricle with tricuspid atresia	0	1		

Table 1. Pregnancy complications and newborn outcomes* (continued).

	n (%)			P
	Zidovudine	Placebo	All	
Congenital central nervous system				
Dandy-Walker anomaly (death in utero)	1	0		
Left-eye ptosis	2	0		
Macrocephaly associated with ventricular septal defect and cleft lip	1	0		
Microcephaly	0	1		
Other major	11 (5)	8 (4)	19 (4)	
Webbing/polydactily	3	2		
Laryngotracheal anomaly	2	2		
Undescended testes	2	0		
Hypospadias	0	2		
Pyloric stenosis	0	2		
Two-vessel cord	1	0		
Amniotic band	1	0		
Diaphragmatic hernia	1	0		
Dysmorphic toes	1	0		
Minor	28 (13)	35 (17)	63 (15)	0.30
Umbilical and inguinal hernia	10	20		
Dacryostenosis	5	6		
Hydrocele	4	7		
Skin abnormalities	8	2		
Low set ear	1	0		



Table 2. Infant and maternal follow-up*.

	n (%)			P
	Zidovudine	Placebo	All	
Infant follow-up				
Neonatal demise	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)	> 0.99
Infant death				
HIV-related	2 (1)	6 (3)	8 (2)	0.17
Non-HIV-related	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)	> 0.99
Premature treatment discontinuation	21 (10)	25 (13)	46 (11)	0.46
Toxicity	12	10		
Parental/caregiver request	4	4		
Investigator request	2	2		
Parental non-adherence	2	2		
Positive viral culture	1	6		
Severe anemia [†]	1 (0.5)	3 (2)	4 (1)	0.26
Severe neutropenia [†]	45 (21)	55 (27)	100 (24)	0.20
Other severe hematologic toxicity [†]	2 (1)	2 (1)	4 (1)	0.90
Severe chemistry toxicity [†]	27 (13)	32 (16)	59 (14)	0.44
Required phototherapy	8 (4)	14 (7)	22 (5)	0.20
Cardiomyopathy	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.2)	> 0.99
Neurologic event	2 (1)	3 (2)	5 (1)	0.68
Seizures	1	2		
Spasticity	1	1		
Neoplasia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Maternal clinical progression				
Death	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.3)	> 0.99
New AIDS-defining condition [†]	5 (3)	6 (4)	11 (3)	0.69
New HIV-related disease condition [†]	59 (32)	60 (35)	119 (34)	0.60
Any postpartum antiretroviral therapy	28 (18)	31 (20)	59 (19)	0.61
Maternal immunologic progression				
Evaluable women	130	135	265	
Decrease in CD4+ cell count				
To < 350 × 10 ⁶ /l	6 (3)	11 (6)	17 (5)	0.2
To < 200 × 10 ⁶ /l	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	> 0.99
Decrease in CD4 percentage to < 14%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Median change in CD4+ cell count (× 10 ⁶ /l) from baseline (25th–75th percentile)	60 (–47 to 180)	16 (–103 to 146)	40 (–72 to 171)	0.09
Decline by > 150 × 10 ⁶ /l	14 (11)	23 (17)	37 (14)	0.14
Maternal virologic progression				
Evaluable women	92	87	179	
Increase in plasma RNA to > 10 000 copies/ml	10 (11)	18 (21)	28 (16)	0.05
Median change in plasma RNA (log ₁₀ copies/ml) from baseline (25th–75th percentiles)	0.08 (–0.14 to 0.36)	0.16 (–0.17 to 0.44)	0.08 (–0.14 to 0.38)	0.28
> 0.5 log ₁₀ copies/ml increase in plasma RNA from baseline	16 (17)	18 (21)	34 (19)	0.57

La FDA²⁴, emitió las siguientes alertas, respecto a las reacciones adversas con zidovudina:

- Toxicidad hematológica: Retrovir® (zidovudina) comprimidos, cápsulas, solución oral, y la inyección se han asociado con toxicidad hematológica incluyendo neutropenia y anemia grave, particularmente en pacientes en enfermedad avanzada por el VIH-1
- Miopatía: El uso prolongado de zidovudina se ha asociado con miopatía sintomática.
- Acidosis láctica y hepatomegalia severa: La acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, se han reportado con el uso de análogos de nucleósidos solos o en combinación, incluyendo zidovudina y otros antirretrovirales. Suspender el tratamiento si los hallazgos clínicos o de laboratorio sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada.

²⁴Food and Drug Administration (FDA). Retrovir (zidovudina iny) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/019910s0411bl.pdf



El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia conducido por la DIGEMID, a través de la Base de Datos Vigi-Base del Centro de Monitorización de Uppsala de la OMS registró hasta marzo 2015 un total de 10'683, 551 casos de los cuales el más frecuente fueron desórdenes generales 22%, desórdenes de piel y anexo 20%, desórdenes gastrointestinal 19% y desórdenes neurológicos 18%.²⁵

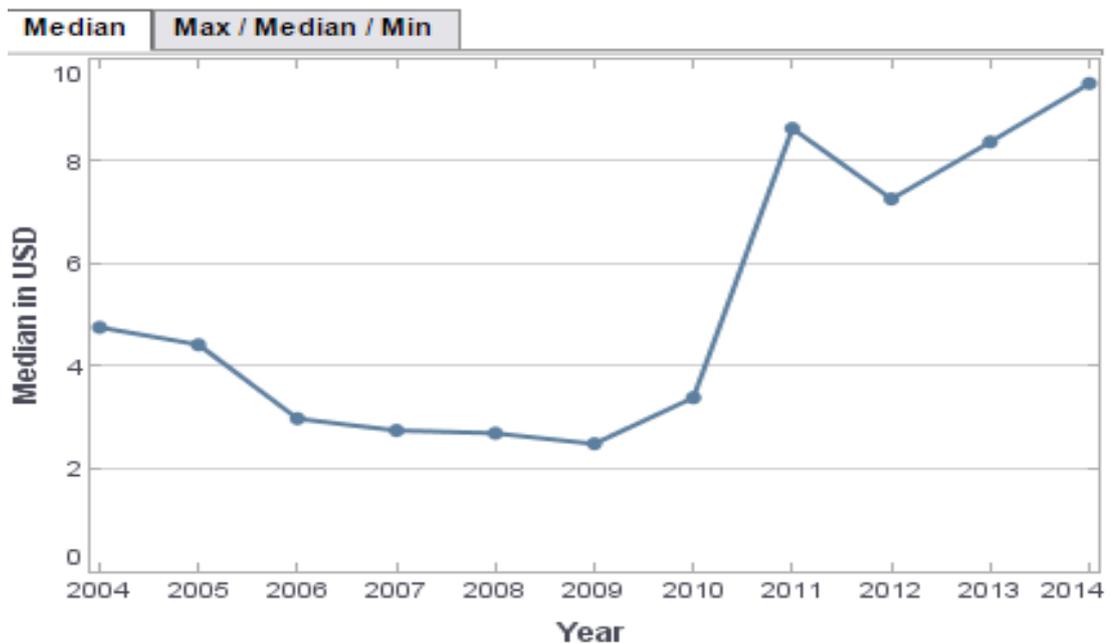
Asimismo los datos a nivel nacional de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia hasta diciembre 2014, el medicamento zidovudina reporta 2197 tipos de RAMs haciendo un total de 1832 casos. Las RAMs más frecuentes fueron anemia 55%, lipodistrofia 14% y leucopenia 7%.²⁶

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

Desde el punto de vista de costos, no se puede establecer la conveniencia de uso de la zidovudina 10 mg/ml en inyectable frente a la formulación en tabletas, dado que no cuenta con registro sanitario activo en el país, y desde el 2010 no se comercializa. Además, no se registra información histórica sobre precios en el SEACE²⁷ ni en el Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.²⁸

Según el reporte global de precios del 2014, el costo promedio mundial de zidovudina 10mg/ml x 20 ml ampolla, se viene incrementando desde el 2010, para el 2014 el precio alcanzó USD \$ 9.50 por tratamiento/año²⁹.

Treatment Cost per Year



²⁵ The Uppsala Monitoring Centre. Vigi flow [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.who-umc.org>

²⁶ The Uppsala Monitoring Centre. Vigi flow [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.who-umc.org>

²⁷ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado-Perú. [citado marzo 2015]. Disponible: http://www2.seace.gob.pe/?scriptdo=PKU_CONSULTA_TOP.doview&_CALIFICADOR_=PORTLET.1.117.0.21.81&_REGIONID_=1&_PORTLETID_=117&_ORDERID_=0&_PAGEID_=21&_CONTENTID_=81&_USERID_=%3C!--USERID--%3E&_PRIVILEGEID_=1

²⁸ Observatorio de Productos farmacéuticos. Sistema nacional de Información de Precios. DIGEMID. MINSA [marzo 2015]. Disponible: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>

²⁹ OMS. Global Price Reporting Mechanism for HIV, tuberculosis and malaria. Fecha de acceso: 7 de abril 2015 Disponible en <http://www.who.int/hiv/amds/gprm/en/>



Costo³⁰ calculado de Zidovudina 200 mg Inyectable x 20 mL para la ESNITSS

Medicamento	Precio Unidad S/.	Cantidad Iny por paciente	Costo S/. por paciente	Cantidad Iny Para 290 pacientes	Costo S/. para 290 pacientes
Zidovudina	58.87*	2	117.74	580	34,144.60

*El precio unitario corresponde al valor referencial consignado en la demanda global año 2015

VII. RESUMEN DEL STATUS REGULATORIO

Indicaciones aprobadas

La solución inyectable de zidovudina se encuentra aprobada por la FDA desde febrero del 1990; y está indicado en la prevención de la transmisión materno-fetal del VIH (como parte de un régimen que incluye: zidovudina oral, comenzando entre 14 y 34 semanas de gestación, zidovudina intravenosa durante el parto, y zidovudina oral (solución oral) para el recién nacido después del nacimiento.³¹

En la AEMPS³², Health Canada³³, MHRA³⁴, entre otras agencias de países de alta vigilancia sanitaria, la zidovudina inyectable se encuentra indicado para el tratamiento a corto plazo de las manifestaciones graves de infección VIH en pacientes con SIDA que no pueden ser tratados con las formas orales de zidovudina (si es posible, la solución para perfusión no debe utilizarse en monoterapia para esta indicación); y como quimioprofilaxis, puede ser utilizada en gestantes VIH positivas (con más de 14 semanas de gestación) para prevenir la transmisión materno-fetal del VIH y para profilaxis primaria de la infección producida por VIH en niños recién nacidos; la solución para perfusión sólo debe utilizarse cuando no es posible aplicar el tratamiento por vía oral (excepto durante el parto y fase expulsiva).

Cabe señalar, que la zidovudina inyectable, se encuentra incluido en la Lista Modelo de Medicamentos esenciales de la OMS tanto para adultos como para niños^{35, 36}

En nuestro país, la zidovudina inyectable no cuenta con registro sanitario activo, desde el 2010, siendo registrado por primera vez en 1997³⁷.

³⁰ Informe N° 01 – 2015-DGSP/ESN VIH-SIDA-DSS-DGSP/MINSA. Anexo N° 2. Medicamento no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales

³¹ Food and Drug Administration (FDA). Retrovir (zidovudina iny) [En línea]. [Fecha de consulta: marzo 2015]. URL disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/019910s0411bl.pdf

³² Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Versión 0.4. España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; c2014 [citado 17 de marzo 2015]. Disponible: <http://aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

³³ Drug Product Database Online Query [Internet]. Canada: Health Canada; c2014 [citado 17 de marzo 2015]. Disponible: <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?code=88833&lang=eng>

³⁴ Retrovir (zidovudina 10 mg/ml). [Internet]. UK: Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency; [Actualizado diciembre 2014]. [Citado marzo 2015]. Disponible: <http://www.mhra.gov.uk/>

³⁵ WHO Model Lists of Essential Medicines [Internet]. 18 Ed. Geneva: WHO; 2013 [Actualizado Oct 2013; citado 16 marzo 2015]. Disponible: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf?ua=1

³⁶ WHO Model Lists of Essential Medicines for Children [Internet]. 4 Ed. Geneva: WHO; 2013 [Actualizado Oct 2013; citado 16 de marzo 2015]. Disponible: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93143/1/EMLc_4_eng.pdf?ua=1

³⁷ Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. Perú: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas; c2014 [citado marzo 2015]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>



VIII. CONCLUSIONES

1. La ESNITSS ha informado que para la prevención de la transmisión vertical del virus de inmunodeficiencia humana – VIH (intraparto), durante el año 2015 se proyecta el uso de zidovudina 200 mg inyectable x 20 ml en 290 gestantes, estimándose una necesidad de 580 unidades a un costo global de S/.34,144.60.
2. Las agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria como FDA, AEMPS, HEALTH CANADA y MHRA, autorizan zidovudina inyectable como parte del régimen para la prevención de la transmisión materno-fetal del VIH. En nuestro país, no cuenta con registro sanitario activo.
3. La Lista Modelo de Medicamentos esenciales N° 18 de la OMS de adultos y la 4ta de pediatría, incluyen el medicamento zidovudina inyectable. Este medicamento no se encuentra considerado en el Petitorio Nacional de Medicamentos vigente.
4. Las diferentes Guías de Práctica Clínica revisadas recomiendan la administración de zidovudina inyectable en el periodo intraparto, en las mujeres gestantes cuya carga viral de ARN VIH >1000 copias/ml en plasma. Mientras que la Norma técnica de salud para la profilaxis de la transmisión madre-niño del VIH y la sífilis congénita del MINSA 2014, recomienda el uso de zidovudina inyectable en gestantes diagnósticas bajo tres escenarios: gestante infectada por VIH, diagnosticada durante la atención prenatal, gestante VIH que estuvo recibiendo TARGA antes de su embarazo y gestante diagnosticada con infección VIH durante el trabajo del parto.
5. No se encontraron ensayos clínicos controlados aleatorizados que comparen la efectividad de administrar zidovudina inyectable vs zidovudina vía oral en la prevención de la transmisión vertical madre-niño. La información encontrada sobre la eficacia del uso de zidovudina 200 mg/20 ml inyectable para la prevención de la transmisión vertical del virus de inmunodeficiencia humana – VIH (intra parto), se limita a dos estudios, el primero que compara zidovudina inyectable vs placebo, en el cual se observó una mayor tasa de infección en el grupo placebo (25.5 %) [IC 95%: 18.4 - 32.5%], que en el grupo de zidovudina (8.3 %) [IC 95%: 3.9 – 12.8], luego de un seguimiento de 18 meses. Un segundo estudio en 402 parejas madre-hijo, se encontró que la tasa de transmisión del VIH-1 fue de 7,6% (IC95%, 4.3 - 12.3%) en el grupo que recibió zidovudina inyectable, mientras que el grupo placebo alcanzó el 22,6% (IC95%, 17 - 29%) (P<0,001), las madres del grupo zidovudina tuvieron valores de ARN 1,7 veces (0,24 log) menores que los del grupo placebo (reducción promedio, 0,28 vs. 0,04 log copias/ml; p=0,001). Cuando las madres tenían niveles de ARN mayores a 1.000 copias/ml, la reducción media fue de 0,34 log con zidovudina frente a los del grupo placebo (0,8 log), pero la reducción neta fue similar (0,26 log).
6. En una Cohorte Perinatal Francesa (ANRS-EPF), señala que ZDV intravenosa se utilizó en el 95,2% de los 11538 partos. En las mujeres que dieron a luz con carga viral ≥ 1000 copias/ml, la tasa global de transmisión vertical fue mayor en las que no recibieron ZDV intravenosa (7,5% vs 2,9%, p=0,01); sin embargo cuando las mujeres tenían una carga viral controlada <400 copias/ml, no hubo diferencia clínicamente significativa en la tasa de transmisión vertical (0% sin ZDV intravenosa vs 0,6% con ZDV intravenosa; P=0,17).



7. En los estudios realizados en gestantes, no hubo un patrón de resultados adversos graves asociados con el uso de zidovudina administrada por vía intravenosa intraparto, y en el caso de los recién nacidos no se asoció con una mayor incidencia de anomalías estructurales en el recién nacido. A los 18 meses de edad, los niños sin infección no mostraron diferencias significativas en el crecimiento parámetros o la función inmune. Sin embargo existen alertas de seguridad por problemas como toxicidad hematológica, miopatía, acidosis láctica y hepatomegalia severa, por lo que se aconseja un estricto seguimiento y el reporte de las reacciones adversas (farmacovigilancia activa).
8. En este sentido, es opinión de esta Dirección General justificar solamente la utilización del medicamento Zidovudina 200mg/20mL inyectable, requerido por la Dirección General de Salud de las Personas, para la prevención de la transmisión del VIH de madre infectada a su recién nacido, durante el trabajo de parto, en base a las Guías de Práctica Clínica internacionales y la Norma Técnica de Salud para la profilaxis de la transmisión madre-niño del VIH y la sífilis congénita en el país.
9. Asimismo, considerando que existen alertas de seguridad por problemas como toxicidad hematológica, miopatía, acidosis láctica y hepatomegalia severa, se aconseja un estricto seguimiento de los pacientes y las reacciones adversas desarrolladas (farmacovigilancia intensiva).

Lima 31 de marzo del 2015

MRHP/NDMA/ndma