



## Informe Técnico N° 15 – 2011

### I. DATOS DEL MEDICAMENTO

Medicamento solicitado:	Zidovudina 200mg Inyectable
Institución:	Estrategia Nacional de Prevención y Control de ITS y VIH/SIDA
Condición (es) clínica(s) asociada(s):	Prevención de la transmisión del Virus de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH) de madre infectada a su recién nacido.
Alternativas del PNME:	Zidovudina 300mg tabletas
Motivo de la solicitud:	Enfermedad o situación clínica no cubierta por los medicamentos del PNME. Necesidad de una vía de administración alterna no considerada en el PNME.
Dosificación diaria / Vía de administración	200mg
Costo de tratamiento	S/. 20
Uso	Hospitalario
Duración del tratamiento	Dosis única
Población objetivo	Gestantes.

### II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

A fines de 2005, se estimó que 2,3 millones de niños menores de 15 años tenían VIH/SIDA. La mayoría de estos niños contrajo la infección como resultado de la transmisión materno infantil durante el embarazo, el trabajo de parto o la lactancia materna. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Volmink J, Siegfried NL, van der Merwe L, Brocklehurst P. Antirretrovirales para la reducción del riesgo de transmisión materno infantil de la infección por VIH (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Fecha de la modificación más reciente: 30 de junio de 2006



Los fármacos antirretrovirales pueden reducir la transmisión materno infantil del VIH de una o más de las siguientes maneras: 1) Mediante la reducción de la replicación viral y por lo tanto la disminución de la carga viral plasmática en las mujeres embarazadas; 2) Mediante la profilaxis preexposición de los fetos al atravesar la placenta; y 3) Mediante la profilaxis postexposición de los neonatos después del parto.<sup>1</sup>

Algunos de los fármacos antirretrovirales más comúnmente usados en el embarazo son:<sup>1</sup>  
**zidovudina**

La ZDV fue el primer fármaco antirretroviral aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en marzo de 1987. Como todos los análogos de nucleósidos, inhibe la replicación del VIH mediante la inhibición de la enzima transcriptasa inversa, necesaria para la transcripción del ARN vírico al ADN antes de la inserción en el genoma de la célula huésped. Es el fármaco más utilizado en el embarazo.

**Nevirapina**

La NVP se absorbe rápidamente cuando se la suministra por vía oral y tiene una actividad antirretrovírica potente. Además, posee una vida media muy prolongada (Mirochnick 1998; Musoke 1999)). El uso prolongado de la NVP como único tratamiento genera la rápida aparición de virus resistentes, lo que limita su utilidad cuando se trata la infección por VIH a largo plazo.

Zidovudina inyectable está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para la prevención de la transmisión materno-fetal del VIH como parte de un régimen que incluye zidovudina por vía oral a partir de las 14 y 34 semanas de gestación, zidovudina intravenosa durante el trabajo de parto, y la administración de zidovudina en jarabe al recién nacido.<sup>2</sup>

Zidovudina se encuentra considerada en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales en la forma farmacéutica de tabletas 300mg, pero no la forma farmacéutica en inyectable.<sup>3</sup>

En el Perú, a Diciembre del 2011, el principio activo Zidovudina 200mg/ml no contaba con Registro Sanitario vigente. El Registro Sanitario venció en el 2010, y se encuentra en proceso de reinscripción.<sup>4</sup>

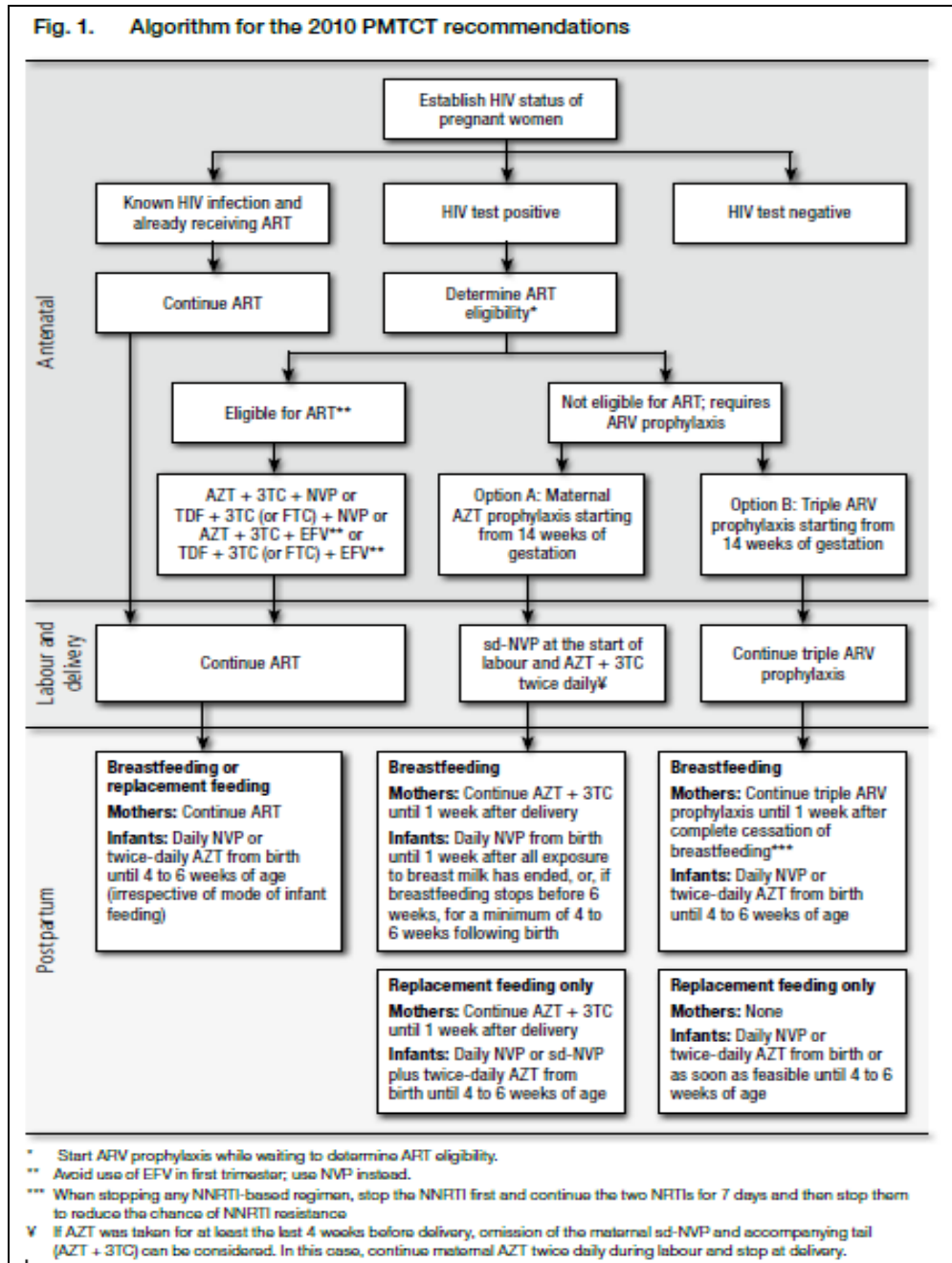
La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomiendan los siguientes tratamientos en el siguiente algoritmo.<sup>5</sup>

<sup>2</sup> U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>3</sup> Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales. Perú 2010/Ministerio de Salud, Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) - Lima: MINSa, DIGEMID, 2010. 93 p.

<sup>4</sup> Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Sistema Integrado SI-DIGEMID Registro de Productos Farmacéuticos (Ex Perudis). Accesado en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado-b.asp>. Junio. 2010

<sup>5</sup> Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: recommendations for a public health approach. – 2010 version. World Health Organization 2010



La Norma técnica de Salud para la Profilaxis de la Transmisión Madre-Niño del VIH y la Sífilis Congénita vigente no contempla el uso de zidovudina inyectable para el manejo de las gestantes en el trabajo de parto. Esta Norma Técnica está siendo revisada y actualizada en la que incluye zidovudina inyectable en infusión durante el trabajo de parto y previo a la cesárea electiva.<sup>6</sup>

<sup>6</sup> Memorando N°540-2011-DGSP/MINSA. Expediente N° 94774-11



## 2.1 EFICACIA

- La guía de la OMS. *Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants* – 2010.<sup>7</sup> Recomienda: En los casos de que las mujeres gestantes sean diagnosticadas con la infección por VIH en el trabajo de parto lo siguiente:

- **La opción A (AZT materna más profilaxis antirretroviral infantil)**

Madre: Dosis única de Nevirapina (NVP) tan pronto como sea posible durante el parto y Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3TC) dos veces al día durante 1 semana

Recién nacido (sin lactancia materna): Dosis única de NVP dos veces al día, más AZT o NVP diariamente desde el nacimiento hasta las 4 a 6 semanas de edad.

- **La opción B (profilaxis ARV triple a la madre, relevante sólo si hay la lactancia materna)**

Madre: Triple profilaxis con antirretrovirales durante el parto hasta una semana después de que toda exposición a la leche materna ha finalizado.

Recién nacido: NVP diariamente desde el nacimiento hasta la 6ta semana de edad

Una evaluación clínica se debe hacer después del parto y obtener un conteo de CD4. Las mujeres que requieren la terapia antirretroviral para su propia salud deben comenzar con un apropiado régimen antirretroviral de por vida.

- Volmink, J .2006. En esta revisión se concluye que los países donde el Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad todavía no está en general disponible, se deben considerar los regímenes antirretrovirales más cortos y menos costosos para reducir la transmisión materno infantil, dado que existen pruebas convincentes de que los beneficios asociados con tal intervención superan los riesgos potenciales. No está del todo claro cuál régimen es el mejor, pero una combinación de ZDV y 3TC administrada a las madres en los períodos prenatales, intraparto y postparto y a los lactantes durante una semana después del parto, o un régimen que incluye una dosis única de NVP administrada a las madres en trabajo de parto y a los neonatos inmediatamente después del nacimiento, parece ser eficaz y factible. El tratamiento único con zidovudina es también útil, en especial si incluye un componente de tratamiento prenatal prolongado. Cuando las mujeres con infección por VIH se presentan tardíamente para el parto, la profilaxis después de la exposición para el neonato, con una dosis única de NVP inmediatamente después del nacimiento más ZDV durante las primeras seis semanas de vida, es beneficiosa.
- El estudio (ACTG 076)<sup>8</sup> que sirvió para que la zidovudina inyectable sea aprobada por la FDA, es un estudio fase III aleatorizado, doble ciego, placebo controlado

<sup>7</sup> Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: recommendations for a public health approach. – 2010 version. World Health Organization 2010

<sup>8</sup> Sperling R, Shapiro D, McSherry G, Britto P, Cunningham B, Culnane M, et al. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 study. *AIDS* 1998;**12**:1805-1813.



llevado a cabo en mujeres embarazadas infectadas VIH positivas, con un CD4+ de 200 a 1,818 células/mm<sup>3</sup> (mediana en el grupo tratado: 560 células/mm<sup>3</sup> que tienen poca o ninguna exposición previa a Zidovudina. Zidovudina oral (100 mg cinco veces al día) fue iniciado desde la semana 14-34 de gestación seguido por la administración intravenosa de Zidovudina (2mg/kg IV 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 (basado en el cultivo viral de sangre periférica) entre los grupos que recibieron zidovudina y los que recibieron 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, redujo de forma significativa la infección por VIH en los lactantes a los 18 meses (eficacia 66,00%; IC del 95%: 34,64 a 97,36). El tratamiento no redujo el riesgo de mortalidad infantil en los primeros 18 meses (RR 1,33; IC del 95%: 0,30 a 5,87) o las tasas de parto prematuro (RR 1,23; IC de 95%: 0,60 a 2,49) y el bajo peso al nacer (RR 0,75; IC del 95%: 0,48 a 1,19). No se halló ninguna diferencia en las tasas de mortinatalidad (RR 0,33; IC del 95%: 0,01 a 8,11)

## 2.2 SEGURIDAD

- Los eventos adversos reportados durante la administración intravenosa de Zidovudina infusión IV son similares a los reportados con la administración oral, la neutropenia y anemia se detectaron con más frecuencia. La administración intravenosa a largo plazo más allá de 2 a 4 semanas no ha sido estudiado en adultos, y puede mejorar los eventos adversos hematológicos. Reacción local, dolor e irritación leve durante la administración intravenosa se producen con poca frecuencia.<sup>2</sup>
- En el estudio (ACTG 076) Zidovudina fue bien tolerado en madres y niños. Los eventos adversos en:  
Las madres: No se produjeron muertes en ningún grupo. Las tasas de toxicidad hematológica grave (18 con ZDV y 16 con placebo; p = 0,82) y toxicidad bioquímica grave (7 con ZDV y 2 con placebo; p = 0,09) no fueron significativamente diferentes. Los lactantes: La frecuencia de anemia (Hb < 9,0 g/dl) en las primeras seis semanas de vida fue mayor en el grupo de ZDV (44 con ZDV versus 24 con placebo; p = 0,001); de estos lactantes, cuatro de cada grupo presentaron un Hb < 7,0 g/dl. La anemia se resolvió a las 12 semanas.

## 2.3 COSTO

- No hay información del costo de Zidovudina inyectable en el SEACE<sup>9</sup> ni en el Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos<sup>10</sup>. Sin embargo se obtuvieron los costos de los precios del Fondo Global<sup>11</sup> para la región de Latinoamérica y el Caribe con la fecha del 2008. Los únicos países que adquirieron zidovudina inyectable fueron: Cuba \$ 2.88, Nicaragua \$2.92 y el Salvador \$7.88.

<sup>9</sup> Sistema Electronico de Contrataciones del Estado-Perú. Accesado el 29/12/11 a través de:  
[http://www2.seace.gob.pe/?\\_pageid\\_=21&\\_contentid\\_=81](http://www2.seace.gob.pe/?_pageid_=21&_contentid_=81)

<sup>10</sup> Observatorio de Productos farmacéuticos. Sistema nacional de Información de Precios. Digemid. Minsa\_2011  
<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/>

<sup>11</sup> Global Price Reporting Mechanism. World Health Organization (WHO). Accesado el 29/12/11 a través de:  
<http://apps.who.int/hiv/amds/price/hdd/index.aspx>



- Según la Estrategia Nacional de Prevención y Control de ITS y VIH/SIDA, su costo es de S/. 20.00 nuevos soles. No se ha presentado el número de casos para el uso de zidovudina inyectable.

### III. CONCLUSIÓN

- A fines de 2005, se estimó que 2,3 millones de niños menores de 15 años tenían VIH/SIDA. La mayoría de estos niños contrajo la infección como resultado de la transmisión materno infantil durante el embarazo, el trabajo de parto o la lactancia materna. Los fármacos antirretrovirales pueden reducir la transmisión materno infantil del VIH de una o más de las siguiente maneras 1) Mediante la reducción de la replicación viral y por lo tanto la disminución de la carga viral plasmática en las mujeres embarazadas; 2) Mediante la profilaxis preexposición de los fetos al atravesar la placenta; y 3) Mediante la profilaxis postexposición de los neonatos después del parto.
- Entre los fármacos más comúnmente usados en el embarazo se encuentra la zidovudina por vía oral aprobado en 1987 por la FDA y considerado como parte del esquema de primera línea en los períodos prenatales, intraparto y postparto para el tratamiento de mujeres gestantes y la prevención de la infección por VIH en niños, recomendado por la OMS y mencionados en la revisión sistemática.
- En el caso de gestantes que son diagnosticadas durante el parto la OMS recomienda lo siguiente, para la madre la administración de dosis única de Nevirapina (NVP) tan pronto como sea posible durante el parto y Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3TC) dos veces al día durante 1 semana, y para el recién nacido (sin lactancia materna), dosis única de NVP dos veces al día, más AZT o NVP diariamente desde el nacimiento hasta la 4ta a 6ta semana de edad. Cabe mencionar que la AZT recomendada es la vía oral.
- El estudio (ACTG 076) con el régimen de Zidovudina oral (100 mg cinco veces al día) iniciado desde la semana 14-34 de gestación seguido por la administración intravenosa de Zidovudina (2mg/kg IV seguido de 1 mg/kg/hora) durante el parto y a los recién nacidos zidovudina oral (2 mg/kg cada 6 horas) hasta las 6 semanas de edad mostró una reducción de forma significativa de la infección por VIH en los lactantes a los 18 meses (eficacia 66,00%; IC del 95%: 34,64 a 97,36). Es el único estudio que se encontró con el uso de zidovudina inyectable.
- Los eventos adversos reportados durante la administración intravenosa de Zidovudina infusión IV son similares a los reportados con la administración oral, la neutropenia y anemia se detectaron con más frecuencia.
- Zidovudina inyectable está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para la prevención de la transmisión materno-fetal del VIH como parte de un régimen que incluye:  
zidovudina por vía oral a partir de las 14 y 34 semanas de gestación,  
zidovudina intravenosa durante el trabajo de parto, y la administración de zidovudina en jarabe al recién nacido.
- Zidovudina en tabletas de 300mg se encuentra considerada en el PNUME, pero no en la forma farmacéutica de inyectable.
- No se cuenta con registro sanitario vigente, venció en el 2010.





PERÚ

Ministerio  
de Salud

Dirección General  
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU  
"Año del Centenario de Machu Picchu para el Mundo"

- En cuanto a los costos no hay reporte de precios ni en el SEACE, ni en el OPM. Los costos fueron obtenidos del Fondo Global de la OMS. Los países que adquirieron zidovudina inyectable en el 2008 (datos actuales) fueron: Cuba \$ 2.88, Nicaragua \$2.92 y el Salvador \$7.88. Según la Estrategia Nacional de Prevención y Control de ITS y VIH/SIDA, su costo es de S/. 20.00 nuevos soles cada ampolla.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas considera que la utilización de Zidovudina 200mg inyectable se encuentra justificada única y exclusivamente para la prevención de la transmisión del Virus de Inmunodeficiencia Humana, de madre infectada a su recién nacido, durante el trabajo de parto y previo a la cesárea electiva.
- Teniendo en cuenta el elevado costo de la Zidovudina 200 mg inyectable, se recomienda a la Estrategia Nacional de Prevención y Control de ITS y VIH/SIDA, asumir las medidas necesarias que garanticen el uso racional y eficiente de este medicamento.

Lima 29 de Diciembre del 2011

MCN/SVL/JGM/jgm