

Asistencia Técnica para Fortalecer el Sistema de Suministro de Medicamentos e Insumos para los Programs de TARGA y DOTS Plus en el Perú: Informe Final de Consultoría

Equipo Técnico

Raúl Cruzado
Carlos Falistocco
Alejandro Mizuaray
Carlos Quesada
Rose Schneider

Marzo de 2007



El presente informe se hizo posible gracias al apoyo proporcionado por la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID), bajo los términos del convenio cooperativo número HRN-A-00-00-00016-00 de RPM Plus y del convenio número GPO-1-00-05-00032-00 de SCMS. Las opiniones expresadas en el presente pertenecen a los autores y no necesariamente reflejan los puntos de vista de la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional.

Acerca del Programa RPM Plus

El Programa RPM Plus trabaja en más de 20 países en vías de desarrollo con el fin de proporcionar asistencia técnica para fortalecer los sistemas de gestión de medicamentos e insumos farmacéuticos para la salud. El programa ofrece guías técnicas así como ayuda para el desarrollo de estrategias e implementación de programas para mejorar la disponibilidad de insumos para la salud – medicamentos, vacunas, suministros y equipo médico básico – de calidad garantizada para la salud materna e infantil, el VIH/SIDA, las enfermedades infecciosas y la planificación familiar, como también para promover el uso apropiado de los insumos de salud en los sectores público y privado.

Acerca del Programa SCMS

El Sistema de Gestión de la Cadena de Suministro (SCMS por sus siglas en inglés) fue establecido en colaboración con los socios tanto a nivel del país como a nivel global para asegurar un suministro costo-efectivo y seguro de medicamentos de calidad y productos para la prevención, atención y tratamiento del VIH/SIDA. El SCMS está financiado como parte del Plan de Emergencia de la Presidencia de los Estados Unidos para el Alivio del SIDA (PEPFAR).

Cita Recomendada

Este informe puede ser producido a condición de que se de crédito al Programa RPM Plus. Favor emplear la siguiente cita:

Cruzado, Raul, Carlos Falistocco, Alejandro Mizuaray, Carlos Quesada y Rose Schneider. 2007. *Asistencia Técnica para Fortalecer el Sistema de Suministro de Medicamentos e Insumos para los Programas de TARGA y DOTS-Plus en el Perú: Informe Final de Consultoría*. Presentado a la Agencia para el Desarrollo Internacional de los Estados Unidos por Rational Pharmaceutical Management Plus Program and Supply Chain Management System. Arlington, VA: Management Sciences for Health.

Rational Pharmaceutical Management Plus
Center for Pharmaceutical Management
Management Sciences for Health
4301 North Fairfax Drive, Suite 400
Arlington, VA 22203 USA
Telephone: 703-524-6575
Fax: 703-524-7898
E-mail: rpmpplus@msh.org
Web: www.msh.org/rpmpplus

Supply Chain Management System (SCMS) Project
1616 N. Fort Myer Drive, 12th Floor
Arlington, VA 22209-3100 USA
Telephone: 571-227-8600
Fax: 571-227-8601
Web: <http://scms.pfscm.org>

AGRADECIMIENTO

El equipo técnico expresa su reconocimiento a las siguientes instituciones por la colaboración en la presente consultoría:

- *DIGEMID – MINSA*
- *ESN-PCITS-VIH/SIDA – DGSP/MINSA*
- *ESN-PCT/DGSP/MINSA*
- *CONAMUSA*
- *CARE Perú*
- *Comités de Expertos VIH/SIDA Adultos y Niños*
- *OGA – ORE/MINSA*
- *INS*
- *Servicio de Medicinas Pro-Vida*
- *Socios en Salud Perú*
- *DISA/DIRESAs, institutos y hospitales que fueron visitados*
- *SIS*
- *Comité de Prevención y Control del SIDA de las Fuerzas Armadas y Policiales*
- *EsSalud*

CONTENIDO

Resumen Ejecutivo

Producto 1 – Evaluación Rápida de la Gestión del Suministro de Medicamentos Antiretrovirales y Antituberculosos MDR en el Contexto de la Conducción del Ministerio de Salud

Producto 2 – Evaluación y Optimización de los Esquemas de TARGA del Ministerio de Salud del Perú

Producto 3 – Fichas y Expedientes Técnicos requeridos para la adquisición de medicamentos, material médico y reactivos empleados en el diagnóstico y/o tratamiento de VIH/SIDA y TB MDR

ÍNDICE

AGRADECIMIENTO	iii
LISTA DE ABREVIATURAS	xi
RESUMEN EJECUTIVO.....	1
Antecedentes	1
Objetivo de la asistencia técnica.....	4
Productos esperados.....	5
Metodología	5
Hallazgos y recomendaciones.....	5

LISTA DE ABREVIATURAS

ACM	Almacén Central de Medicamentos del MINSA
AEM	Almacén Especializado de Medicamentos
ARV(s)	antiretroviral(es)
BPA	Buenas Prácticas de Almacenamiento
CD4	linfocitos T con marcador de superficie CD4
CONAMUSA	Coordinadora Nacional Multisectorial en Salud
DGSP	Dirección General de Salud de las Personas – MINSA
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – MINSA
DIRESA	Dirección Regional de Salud
DISA	Dirección de Salud
DOTS	Directly Observed Treatment Short Course (nombre en inglés del tratamiento acordado estrictamente supervisado o TAES)
ESN-PCT	Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis
ESN-PCITS-VIH/SIDA	Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual y VIH/SIDA
EsSalud	Seguro Social del Perú
ESN	Estrategia Sanitaria Nacional
Fondo Global	Fondo Global de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria
INS	Instituto Nacional de Salud
MINSA	Ministerio de Salud
OGA	Oficina General de Administración
OGEI	Oficina General de Estadística e Informática
ONG	organización no gubernamental
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONUSIDA	Programa de la Organización de las Naciones Unidas para el SIDA
ORE	Oficina de Recursos Estratégicos de la OGA-MINSA
PNME	Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales
PROVIDA	Servicios de Medicinas Pro-Vida
PVVS	personas que viven con VIH/SIDA
SES	Socios en Salud (filial peruana de Partners in Health)
SIDA	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SISMED	Sistema Integrado de Suministro de Medicamentos e insumos
TB	tuberculosis
TB MDR	tuberculosis multidrogoresistente
TARGA	tratamiento antiretroviral de gran actividad
USD	dólar de EE.UU.
VIH	virus de inmunodeficiencia humana

Abreviaturas de antiretrovirales

3TC	lamivudina
ABC	abacavir
ATV	atazanavir
AZT	zidovudina
D4T	estavudina
DDI	didanosina
EFV	efavirenz
FTC	emtricitabina
IDV	indinavir
INNTR	inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa
INTR	inhibidor nucleosídico de la transcriptasa reversa
IP	inhibidor de proteasa
LPV/r	lopinavir/ritonavir
NFV	nelfinavir
NVP	nevirapina
RTV	ritonavir
SQV	saquinavir
TDF	tenofovir, disoproxilo fumarato

RESUMEN EJECUTIVO

Los medicamentos constituyen uno de los componentes clave de las estrategias e intervenciones para la prevención y el control de problemas prioritarios de salud pública como el VIH/SIDA y la tuberculosis (TB). Para estas dos enfermedades, un acceso equitativo, oportuno e ininterrumpido a los medicamentos necesarios por las personas enfermas, resulta particularmente crítico y debe ser considerado como un derecho humano. En el país, con el apoyo financiero del Fondo Global de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria (Fondo Global), el Estado Peruano, a través de las correspondientes Estrategias Sanitarias Nacionales del Ministerio de Salud, ha venido asumiendo el sistema de suministro de medicamentos antiretrovirales (ARV) y para el tratamiento de la TB.

En abril de 2006, una misión del Fondo Global impuso, como condición para el desembolso de fondos para adquisición de productos sanitarios (tanto para el VIH/SIDA como para la TB multidrogaresistente [TB MDR]), que la programación y la gestión de inventarios (stocks) de los productos financiados por dicha institución, fuesen mejorados sustancialmente, a más tardar en octubre de ese año, a fin de ir superando las deficiencias que habían sido identificadas por dicha misión.

A fin de cumplir con esa exigencia, un comité ad hoc, conformado por representantes de la Coordinadora Nacional Multisectorial en Salud (CONAMUSA, el mecanismo de coordinación de país), las dos Estrategias Sanitarias Nacionales (de VIH/SIDA y de TB), la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) y CARE Perú (Receptor Principal), identificó, como principales nudos críticos, la existencia de un excesivo número de esquemas de tratamiento ARV y las serias dificultades en el proceso de adquisición de medicamentos tanto para el VIH/SIDA como para la TB MDR. Es por ello que la CONAMUSA solicitó una asistencia técnica a la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional a fin de afrontar, con el aporte de expertos, los problemas antes referidos y contar con propuestas para optimizar las compras de medicamentos ARV y antituberculosos, la selección de ARVs y, en general, fortalecer el sistema de suministro en su conjunto.

Antecedentes

El virus de inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (VIH/SIDA) y la TB representan, de acuerdo a la OMS, dos de los problemas prioritarios de salud pública a nivel global. En el Perú, se han establecido sendas Estrategias Sanitarias Nacionales para optimizar las acciones de prevención y control de estas enfermedades transmisibles.

En cuanto al VIH/SIDA, los esfuerzos nacionales para enfrentar este problema datan de fines de los años 80, con la conformación de la Comisión Multisectorial de Lucha contra el SIDA en 1986 y, posteriormente, con el Programa Especial de Control del SIDA¹. En 1995, se define la

¹ Ministerio de Salud, DGSP: Plan General de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de las ITS y VIH-SIDA, 2004-2006.

primera política pública para enfrentar la epidemia. Mediante la Resolución 235-96-SA/DM, Manual de Doctrinas, Normas y Procedimientos para el control de las Enfermedades de Transmisión sexual – VIH/SIDA, queda establecido el Programa Nacional de Control de Enfermedades de Transmisión Sexual y SIDA. Posteriormente, se aprueba la Ley N° 26626² (denominada CONTRASIDA), que protege los derechos de las personas afectadas por el virus y cuyos alcances fueron ampliados mediante la Ley N° 29243.

En el 2001, el Estado Peruano firmó la Declaración de Compromiso de la Sesión Especial de VIH/SIDA de la Asamblea General de las Naciones Unidas, que contempla implementar para el 2003, entre otras estrategias, los mecanismos para garantizar el acceso de las personas que viven con VIH/SIDA (PVVS) al tratamiento ARV. Este compromiso comenzó a cumplirse, de modo cabal, con la implementación del programa de TARGA en mayo de 2004.

Respecto a la TB, con la reestructuración del Programa Nacional de Control de Tuberculosis en el segundo semestre de 1990, el Estado Peruano dio un impulso significativo destinado a lograr un control más efectivo sobre esta enfermedad. Parte de los recursos destinados al sector salud fueron invertidos en aumentar la eficacia en el diagnóstico y en extender el tratamiento gratuito y supervisado. Para ello, se siguieron las recomendaciones técnicas de la OPS y OMS. Un aspecto central fue la implementación de la estrategia DOTS (Directly Observed Treatment Short Course, nombre en inglés del tratamiento acortado estrictamente supervisado) en 1991.

No obstante, rápidamente se tuvo que enfrentar a uno de los problemas más complicados en el manejo de esta enfermedad: los altos niveles de resistencia de la TB a los fármacos de primera línea. La tuberculosis multidrogoresistente ha sido definida como aquella en que los bacilos tuberculosos son resistentes, al menos, a la isoniazida y la rifampicina. Constituye una amenaza para los esfuerzos actuales de control de la TB. Es por ello que la OMS y sus socios han establecido el Grupo de Trabajo para el denominado DOTS Plus a fin de formular las guías de política, basadas en la evidencia, para el manejo de la TB MDR. El DOTS Plus es una iniciativa integral de gestión, basada en los cinco elementos de la estrategia DOTS. Sin embargo, DOTS-Plus también considera temas específicos, como el uso de los medicamentos anti-TB de segunda línea y la aplicación de los tratamientos en las áreas en las que existe una alta prevalencia de TB MDR³.

A pesar de los logros obtenidos, la TB continúa siendo un importante problema sanitario, por lo que es necesario fortalecer las estrategias establecidas para su control, especialmente de la TB MDR. En el Perú, desde octubre de 1997, se viene aplicando un esquema de retratamiento estandarizado para pacientes con esta variedad de la enfermedad, de acuerdo a las recomendaciones del Programa Global de Tuberculosis de la OMS⁴.

Desde enero de 1999, el entonces Programa Nacional de Control de Tuberculosis con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud/OMS, el Programa de Enfermedades Infecciosas y

2 Archivos del Congreso de la República del Perú.

³ Organización Mundial de la Salud. 2002. Un Marco Ampliado del DOTS para el Control Eficaz de la Tuberculosis. Ginebra: OMS.

⁴ NORMA TECNICA 025 – MINSAL / DGSP. Actualización en la Atención de Pacientes con Tuberculosis Multidrogoresistente (TB MDR). RM 162-2005/MINSAL.

Cambio Social de la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard, Boston USA y Socios en Salud – Sede Perú, desarrolló el “Proyecto Colaborativo para la atención de pacientes con TB MDR en el Perú”.

Ahora bien, en el año 2001, los países industrializados y las principales fundaciones financieras internacionales forjaron el llamado Fondo Global de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria, destinado a los países en vías de desarrollo, con el fin de fortalecer sus respuestas nacionales hacia esas epidemias. El Perú postuló a la segunda convocatoria, obteniendo la aceptación de la propuesta denominada “Fortalecimiento de la Prevención y Control del SIDA y la Tuberculosis en el Perú”. Además, en el 2006 en el marco de la quinta Ronda del Fondo Global, fue aprobado el Proyecto “Cerrando Brechas: hacia el logro de los Objetivos del Milenio en TB y VIH en el Perú”.

En el país, el Mecanismo de Coordinación para fines del Fondo Global, es la Coordinadora Nacional Multisectorial en Salud y el Receptor Principal, CARE Perú, institución que ejerce un rol importante en la lucha contra la pobreza en el país. CARE Perú, en consecuencia, se encarga de administrar los recursos económicos del Fondo Global y contribuye al logro de las metas comprometidas con dicho Fondo⁵.

El programa TARGA que conduce la ESN-PCITS-VIH/SIDA del MINSA, con apoyo del Fondo Global, se inició en mayo del 2004 y tiene metas de tratamiento a nivel del país, que se encuentran planteadas en los compromisos con el Fondo, tanto en lo referente a la implementación como en el financiamiento. En la propuesta presentada por la CONAMUSA, se planteaba, que para el primer año (2004) del proyecto se incorporarían a TARGA a 7000 PVVS y para el año 2007, según la reprogramación planteada en la segunda fase, se espera llegar a 9000 personas. La participación financiera del MINSA será cada vez mayor, y está previsto que a los cinco años el programa se sostendrá íntegramente con recursos del Estado Peruano⁶.

En lo referente al DOTS-Plus, se está ejecutando, desde septiembre del 2003, el Objetivo 3 del Proyecto de Fortalecimiento del Control de la Tuberculosis en el Perú: “Extender la cobertura del DOTS plus de 50% a 95% y mejorar la tasa de curación de pacientes TB MDR de 60% a 85%”⁷, con financiamiento del Fondo Global.

Según CARE Perú, desde el inicio del programa, para el componente VIH se ha ejecutado \$15.965.762,30 (90% de lo presupuestado), representando el 41% del gasto la inversión en medicamentos. Para el componente TB se ha ejecutado \$22.469.050,52 (92% de lo presupuestado) constituyendo la inversión en medicamentos, el 29% del gasto⁸.

⁵ Selección de Consorcios Ejecutores para el Programa “Cerrando brechas: hacia el logro de los Objetivos del Milenio en TB y VIH en el Perú”. Componente VIH/SIDA. Licitación 002-2006 Care Perú.

⁶ Informe de Monitoreo y Evaluación de la implementación del compromiso del UNGASS por Perú. Dic. 2005, pág. 26.

⁷ Norma Técnica 025 – MINSA/DGSP. Actualización en la Atención de Pacientes con Tuberculosis Multidrogoresistente (TB MDR). RM 162-2005/MINSA.

⁸ Care Perú. Informe Anual del Componente VIH-SIDA. Julio 2005-Noviembre 2006. Programa “Fortalecimiento de la Prevención y Control del Sida y la Tuberculosis en el Perú”.

La misión del Fondo Global que estuvo en el país en abril del 2006, para concluir las negociaciones y firmar los contratos para la segunda fase del programa, puso como condiciones para el desembolso de fondos para la adquisición de productos sanitarios, que la programación y el manejo de stocks de los productos adquiridos con los recursos del Fondo (segunda Ronda), fuesen sustancialmente mejorados, a más tardar hasta el 30 de octubre de ese año⁹.

Con el propósito de cumplir con esa exigencia se conformó un comité ad hoc que incluyó a representantes del Secretariado Ejecutivo de CONAMUSA, las Estrategias Sanitarias Nacionales para VIH/SIDA y TB, la DIGEMID y CARE Perú. Este comité identificó, como problemas críticos en la gestión del suministro de medicamentos, *la selección* (existencia de 52 diferentes esquemas de TARGA, lo que sería muy complicado de manejar) y *la adquisición* (entre otras dificultades, la demora del proceso que podía demandar hasta seis meses). Adicionalmente, a fin de optimizar las compras, el gobierno ha tomado la iniciativa de aplicar nuevas modalidades como la subasta inversa pero, para este fin, es necesario contar con fichas o expedientes técnicos para definir de modo riguroso, los medicamentos e insumos a adquirir. En el caso de medicamentos y reactivos relacionados con el diagnóstico y tratamiento del VIH/SIDA y TB, dichas fichas no han sido aún elaboradas.

Es pertinente añadir que, a iniciativa de CARE Perú, se han efectuado, entre mayo y julio del 2006, un par de consultorías a fin de evaluar técnicamente el sistema de suministro de ARVs¹⁰ y de la gestión de stocks de estos fármacos y de aquéllos utilizados en el tratamiento de la TB¹¹ en el ámbito del MINSA.

La presente consultoría se orienta tanto a evaluar, en forma rápida, los cambios ocurridos en los últimos seis meses en el sistema de suministro de ARVs y medicamentos para la TB MDR como a analizar críticamente la situación de los esquemas de TARGA a fin de elaborar propuestas para su mejoramiento. Adicionalmente, teniendo en cuenta la carencia de fichas técnicas para algunos medicamentos y reactivos para el manejo del VIH/SIDA y la TB MDR, se ha considerado también, la elaboración de dichos documentos los que servirán tanto para las compras conjuntas del gobierno como para la actualización del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales.

Objetivo de la asistencia técnica

Fortalecer el Sistema de Suministro de Medicamentos e Insumos utilizados en las Estrategias Sanitarias Nacionales (ESN) de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual y VIH/SIDA y de Tuberculosis multidrogoresistente del Ministerio de Salud (MINSA).

⁹ CONAMUSA y CARE Perú. 2006. Request for Technical Assistance to Global Funds Grants – “Technical Support to Strengthen the Medical Supply System for HAART and DOTS Plus Programs in Peru”.

¹⁰ CARE Perú. Agosto de 2006. *Informe Final de Consultoría: Evaluación de la Gestión del Suministro de ARVs en el Contexto de la iniciativa TARGA del Ministerio de Salud.*

¹¹ CARE Perú. Junio de 2006. *Informe Final de Consultoría: Plan de Gestión de Stock de Medicamentos ARVs y para TB-MDR en CARE Perú y Fondo Global.*

Productos esperados

- *Producto 1:* Evaluación rápida del Sistema Integrado de Suministro de Medicamentos (SISMED) ARV y para la TB MDR determinando avances en los últimos seis meses. Adicionalmente, brindar asistencia técnica para el fortalecimiento de este sistema.
- *Producto 2:* Evaluación de los esquemas de tratamiento antiretroviral de gran actividad (TARGA) de los diversos subsectores de salud y propuesta de estandarización y optimización de los esquemas del Ministerio de Salud.
- *Producto 3:* Elaboración de expedientes técnicos de medicamentos, material médico y reactivos para el manejo del VIH/SIDA y TB MDR que serán utilizados para la actualización del Petitorio Único Nacional y las adquisiciones conjuntas de medicamentos e insumos.

Metodología

En la presente consultoría se han empleado diversos instrumentos y metodologías para la obtención y el procesamiento de la información. Para el Producto 1 se aplicaron listas de chequeo en la recolección de datos, la técnica de observación directa, revisiones documentarias, análisis de bases de datos y entrevistas a actores vinculados con el suministro de ARVs y medicamentos para TB MDR.

Para el Producto 2 se efectuaron revisiones bibliográficas y documentarias; visitas a instituciones con entrevistas a actores clave; análisis de reportes oficiales de TARGA; evaluación comparativa de guías de tratamiento (incluyendo las de otros cinco países latinoamericanos), entre otros métodos.

Para el Producto 3 las metodologías empleadas incluyeron entrevistas con funcionarios de instituciones como la DIGEMID y el Instituto Nacional de Salud (INS); revisión documentaria; estandarización de la nomenclatura a utilizar; elaboración de modelos de fichas técnicas y otras.

Hallazgos y recomendaciones

Mejora del sistema de suministro de medicamentos

El presente componente de asistencia técnica se orientó a mejorar la gestión del sistema de suministro de medicamentos ARV y para la TB MDR, proponiendo estrategias y herramientas que contribuyan al fortalecimiento de capacidades en los responsables del sistema de todos los niveles de coordinación, a partir de una evaluación rápida del sistema que enfatizó las variaciones observadas en los últimos seis meses.

Se evidenció, entre los principales problemas, una limitada capacidad de gestión e integración de los actores vinculados al suministro de medicamentos ARV y para TB MDR; un sistema de información fragmentado, incompleto y poco confiable; debilidades en la gestión de inventarios

que no establece niveles de inventario (stocks) de seguridad; almacenes no calificados en Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA) con problemas en infraestructura y equipamiento; asignación de prioridad mínima al desarrollo de actividades de supervisión y monitoreo y ausencia de definición y uso de indicadores de gestión.

En lo referente al proceso de *selección*, como resultado de una evaluación previa efectuada entre mayo y julio de 2006 por encargo de CARE Perú, que reportó las deficiencias en los niveles de coordinación de la DIGEMID y la Dirección General de Salud de las Personas (DGSP) (Estrategias Sanitarias Nacionales), se aprecia una mejora en los últimos meses lo que deberá traducirse en una cabal correspondencia entre los medicamentos del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales y los esquemas de tratamiento. En la actualidad se están revisando las guías de manejo (Normas Técnicas) para el TARGA tanto en niños como en adultos así como la guía relacionada con la prevención de la transmisión vertical madre-niño del VIH, esperándose la aplicación de procedimientos y técnicas rigurosas tal como lo establece la norma sobre elaboración de guías de práctica clínica. Por último, debe mencionarse que en cuanto al manejo de la TB MDR se está utilizando un fármaco relativamente nuevo financiado por el laboratorio productor que, por la evaluación efectuada como parte del Producto 3 de esta consultoría, no tendría aún el sustento necesario para su inclusión en los esquemas de tratamiento.

La *programación* de medicamentos ARV y para la TB MDR se realiza a nivel de establecimientos de atención y Direcciones de Salud (DISA) empleando criterios técnicos definidos por el nivel central. Sin embargo, falta la integración y sistematización de la información externa al MINSA (organizaciones no gubernamentales – ONG, Socios en Salud – SES, Fuerzas Armadas y Policiales, otras). Asimismo, no se dispone de una evaluación comparativa de la programación anual de medicamentos ARV y TB MDR con el consumo real para el periodo correspondiente. Ello resulta esencial para ajustar los criterios de programación, detectar con prontitud riesgos de desabastecimiento y exceso de inventario (sobrestock) que pueda resultar en vencimiento de productos, y la necesidad de destinar más recursos para productos que así lo requieran.

En cuanto a las *adquisiciones*, la experiencia nacional de compra corporativa por subasta inversa (2006) con participación conjunta del MINSA, Seguro Social del Perú (EsSalud), Fuerzas Armadas y Fuerzas Policiales ha permitido un ahorro aproximado de 10 millones de nuevos soles (15%) y una reducción del tiempo del proceso (a 27 días). De los 188 medicamentos programados sólo tres fueron ARVs. Se obtuvo una disminución de precios del 16,21% para lopinavir/ritonavir, 13,05% para saquinavir y 32,40% para ritonavir, en relación al precio referencial de compra. Así también, se obtuvo un precio menor en 36,2%, 10% y 1,33% respectivamente, para dichos medicamentos, en relación a los precios adjudicados en la última compra realizada por el MINSA mediante licitación pública en el año 2006.

Se comprobó que la programación y compra de medicamentos ARV para pacientes financiados por el Seguro Integral de Salud (niños menores de 18 años y gestantes) son realizadas por cada hospital en forma individual. Bajo esta modalidad, el precio se incrementa hasta en 12 veces y, en ciertos casos, no se logra convocar a proveedor alguno. Esta situación implica pérdida de economía de escala y oportunidad, lo que resulta, evidentemente perjudicial para los hospitales.

La inclusión de estos productos en la modalidad de compra usada para los productos de adultos parece ser la solución inmediata mas apropiada.

No se observan mejoras en los distintos niveles de *almacenamiento* de medicamentos ARV y para la TB MDR en comparación con lo reportado en la consultoría antes referida. El Almacén Central de Medicamentos del MINSA (ACM) presenta serias deficiencias para el almacenamiento de estos medicamentos. Además, este almacén no se encuentra registrado en la DIGEMID y no cuenta con certificación en BPA. La Oficina General de Administración (OGA) está a la espera de un informe de evaluación por la Dirección General de Infraestructura, Equipamiento y Mantenimiento a fin de tomar acciones correctivas. Sin embargo, dado que éste no es el único almacén con deficiencias, se recomienda llevar a cabo un análisis de costos comparativos entre la opción de mejorar éste y los almacenes de DISA y establecimientos, y la opción de contratar los servicios de un operador logístico que incluya además de almacenamiento y manejo de inventario, un sistema de información que permita a los gerentes del MINSA tener información disponible al minuto.

Considerando el indicador del Programa de la Organización de las Naciones Unidas para el SIDA (ONUSIDA) para la evaluación de la implementación de Programas Nacionales contra el SIDA, referido al suministro de medicamentos – “*porcentaje de puntos de almacenamiento y dispensación de ARVs que tuvieron agotamiento de existencias en los últimos 6 meses*” – se identificó que a nivel del ACM, el almacén de la DISA Lima Ciudad, Hospital Dos de Mayo e Instituto de Salud del Niño hubo por lo menos un producto desabastecido en el periodo del presente estudio.

En relación a los medicamentos para TB MDR se encontraron desabastecidos en la DISA Lima Ciudad la isoniazida, la estreptomocina, piridoxina y capreomicina. También se comprobó que Socios en Salud está haciendo entregas sin las ampollas de agua destilada. Así también, se constató desabastecimiento de algunos ARVs como atazanavir, abacavir, y la asociación de estavudina+lamivudina+nevirapina 30/150/200 mg en esta misma DISA y en el Hospital Nacional Dos de Mayo. No obstante, llama poderosamente la atención que dichos productos se encontraban disponibles en el ACM y en el almacén de Servicios de Medicinas Pro-Vida (PROVIDA), lo cual revela falta de coordinación y de acceso oportuno a la información entre las entidades del nivel DISA, Oficina de Recursos Estratégicos de la OGA (ORE), ACM y PROVIDA.

Se han encontrado también medicamentos ARV y para TB MDR *vencidos* en el almacén de PROVIDA (seis ARVs, por un valor de 90.500 dólares de EE.UU. [USD]); en el ACM (15.380.844 tabletas de isoniazida de 100 mg y 71.032 frascos de rifampicina de 100 mg/5 ml x 60 ml por un valor de USD 97.663); y en el almacén de la DISA Lima Ciudad (siete ARVs y capreomicina, con un valor de USD 10.444 y USD 532 respectivamente).

Se constató que no se han definido *indicadores básicos de gestión del suministro* de medicamentos ARV y para TB MDR y por lo tanto, no se recoge información sobre estos (ej. porcentaje de productos en calidad de desabastecidos, sobrestock, substock, no rotación, devueltos, vencidos, redistribuidos, etc.) a nivel de establecimientos de atención, centros de

distribución o almacenes (Almacén Especializado de Medicamentos [AEM] DISA y AEM Redes) y en el nivel central (ORE y DIGEMID).

No se dispone de flujogramas, cronogramas y manuales de procedimientos para la distribución de ARVs a nivel de DISA y establecimientos. La disponibilidad de vehículos para el traslado de medicamentos es restringida. No existen unidades de transporte que aseguren la distribución permanente y oportuna de ARV y TB MDR desde el ACM a las DISA y de éstas hasta los hospitales. *El medicamento puede estar en el ACM, pero por falta de transporte no llega al establecimiento de atención.* Actualmente, hay un problema crítico en la distribución de medicamentos estratégicos (que incluye ARVs y para TB MDR) del ACM hacia los AEM de las DISA/Direcciones Regionales de Salud (DIRESA) del país, debido al retraso del proceso de contratación del servicio de transporte. Por lo tanto, estos últimos tienen que financiar el traslado de sus productos.

El tiempo promedio que transcurre entre el diagnóstico de un paciente con TB MDR hasta la entrega de medicamentos al establecimiento de salud responsable de iniciar el tratamiento, es de 20 a 30 días a nivel de la DISA Lima Ciudad.

Otro problema que se vuelve a evidenciar es la elaboración de “chártulas o papelillos” de medicamentos ARV para pacientes pediátricos (hospitales) y el fraccionamiento de dosis en “cápsulas” para pacientes con TB MDR menores de un año o con bajo peso (AEM DISA Lima Ciudad), que corresponde a un sistema de dosis unitaria. En el primer caso, los hospitales no cuentan con el equipamiento apropiado para la elaboración de dichas formas farmacéuticas (balanzas analíticas, cabinas individuales, entre otros) que garantice la calidad de las mismas. En el segundo caso, dicha actividad no está dentro de las funciones de un AEM, por lo que debería realizarse a nivel de hospitales, previa mejora del equipamiento.

No se ha sistematizado y establecido de modo regular las *actividades de supervisión y monitoreo* para los diversos procesos del sistema de suministro de ARVs y medicamentos para la TB MDR. Asimismo, persisten los problemas referidos a la *gestión de la información*, tales como información parcial por incumplimiento en la entrega de información y prestadores no registrados, ausencia de indicadores, ausencia de retroalimentación, maestros desactualizados (prestadores no registrados: PROVIDA, SES, Instituto Nacional Penitenciario, ONG, Fuerzas Armadas y Policiales, Centros Universitarios, otros), aplicativos sin reportes automatizados, ausencia de reportes de control de calidad de la data, falta de un aplicativo estándar y específico que integre la información de hospitales, sistemas de información paralelos. Actualmente se cuenta con el aplicativo SISMED y el aplicativo que ha implementado recientemente la ORE.

En conclusión, se ha constatado que el sistema de suministro de medicamentos ARV y para TB MDR mantiene similares deficiencias en relación a los hallazgos encontrados en el año 2006. Los factores determinantes en los resultados del presente estudio probablemente se deben a frecuentes cambios del personal en el nivel central y operativo, reorganización de las funciones del MINSA (liquidación del Programa de Administración de Acuerdos de Gestión, creación de la ORE, transferencia de funciones), ausencia de indicadores de gestión, falta de financiamiento de actividades de supervisión y monitoreo, falta de retroalimentación a los niveles operativos y falta de la aplicación de una cultura de mejora continua de la calidad en el sistema.

No obstante lo anterior, se han identificado algunas mejoras o fortalezas del sistema que son presentadas a continuación:

- En cuanto a selección, los mejores niveles de coordinación entre la DIGEMID y las ESN de VIH/SIDA y TB así como el actual proceso, iniciado con el respaldo político del más alto nivel, de integrar los petitorios de medicamentos de todas las instituciones del sector salud lo que propiciará las compras conjuntas.
- El nuevo modelo de adquisición por subasta inversa, el cual ha demostrado claras ventajas en cuanto a los tiempos de adquisición, adjudicación de medicamentos ofertados y precios.
- La gerencia del suministro de medicamentos estratégicos bajo una sola administración. La ORE es la actual responsable del suministro de medicamentos estratégicos en el MINSA, que incluye a los medicamentos ARV y para TB MDR. Debido al poco tiempo de funcionamiento deberá dotársele del apoyo requerido a fin de que asuma su tarea en forma óptima.
- Personal de salud comprometido con la misión de las ESN de VIH/SIDA y TB MDR en los niveles centrales y operativos
- Si bien el sistema de información presenta debilidades, representa también una buena oportunidad ya que, aplicando una reingeniería de procesos e introduciendo las mejoras correspondientes, podría llegar a constituirse en un sistema integrado de suministro virtual sólido.
- La calidad de los medicamentos se encuentra garantizada previo a la entrega de los medicamentos en los almacenes del MINSA, almacenes de CARE y SES. La realización de las pruebas de calidad se acredita mediante Informes de Ensayos emitidos por los laboratorios acreditados de la Red de Laboratorios Oficiales de Control de Calidad del MINSA

Finalmente, en base a los principales problemas identificados en esta evaluación, se recomienda el siguiente conjunto de acciones y medidas para la mejora del sistema de suministro de medicamentos ARV y para TB MDR:

- *Problema:* Modelo de gestión de suministro de medicamentos ARV y para TB MDR ineficiente

Recomendación: Replantear los procesos para generar una mejora del modelo de gestión del suministro de medicamentos estratégicos bajo la administración de la ORE y dentro de los lineamientos del SISMED (a través de una consultoría).

- *Problema:* Limitada capacidad de gestión de ORE para el suministro de medicamentos estratégicos ARV y para TB MDR

Recomendación: Fortalecer el aspecto técnico y administrativo de la ORE: modelo de organización, contratación de recursos humanos idóneos, desarrollo de normas, reglamentos y procedimientos de los procesos de gestión del suministro de medicamentos ARV y TB MDR.

- *Problema:* Debilidades del actual sistema de información para el suministro de medicamentos ARV y para TB MDR

Recomendación: Fortalecer el sistema de información a través de una plataforma de “cadena virtual de suministros” que permita el control de calidad de la información, consultas y reportes en línea, indicadores “Balanced Scorecard” (monitoreo, evaluación y control) según nivel de administración. Puede ser desarrollado con asesoría de la Oficina General de Estadística e Informática (OGEI) MINSA.

- *Problema:* Almacenes no calificados en BPA y con serios problemas en infraestructura y equipamiento

Recomendación:

- Mejorar inmediatamente las condiciones de almacenamiento del ACM y desarrollar un proyecto de inversión para la construcción de un almacén de medicamentos modelo en el nivel central que cumpla las BPA o evaluar la conveniencia del alquiler de un almacén certificado en BPA para el almacenamiento de medicamentos ARV y TB MDR. Implementar un modelo estándar de almacenes regionales de medicamentos que aseguren las BPA.
 - Estudiar la viabilidad y factibilidad de contratar un operador logístico privado que se encargue del proceso de almacenamiento y distribución de medicamentos ARV y TB MDR (que podría ser extendido a todos los medicamentos estratégicos). Este operador logístico tendría la responsabilidad del almacenamiento y distribución, basado en información del sistema logístico sobre inventarios. Esto ahorraría al MINSA el manejo de inventarios en almacenes y reduciría costos de operación. Por lo tanto, se requiere un análisis comparativo de costos entre el servicio que presta actualmente el MINSA y el servicio que prestaría una empresa logística para realizar dichas funciones.
- *Problema:* Actividades restringidas e insuficientes de supervisión y monitoreo

Recomendación: Desarrollar e implementar un plan anual de supervisión y monitoreo integrado en los diferentes niveles del sistema que garantice la asignación de presupuestos, herramientas integrales de supervisión subdividida por componentes según nivel (local o regional), capacitación de personal, retroalimentación y seguimiento.

- *Problema:* No se ha implementado el Sistema de Atención Farmacéutica y Sistema de Distribución en Dosis Unitaria para pacientes con VIH/SIDA y TB MDR

Recomendación: Elaborar, implementar y monitorear un plan de intervención que permita el desarrollo de la atención farmacéutica y sistema de suministro en dosis unitaria a nivel de hospitales nacionales (TARGA) y centros de salud (TB MDR) pilotos en el país. Se podría iniciar en el Instituto de Salud del Niño, Hospital Dos de Mayo (TARGA) y dos centros de salud de Lima Ciudad (TB MDR) en un periodo de cuatro a seis meses, con apoyo externo al MINSA.

Análisis y optimización de los esquemas de TARGA

Análisis de los esquemas TARGA en el MINSA

El presente componente de la consultoría se orientó a analizar los esquemas ARV y otros aspectos relevantes de las Guías de Manejo de Pacientes con VIH/SIDA de las diferentes instituciones del sector salud y, en base a los resultados, elaborar una propuesta de estandarización y optimización de los referidos esquemas en el Ministerio de Salud.

A fines de diciembre de 2006 se reportaba, a nivel nacional, 9.427 pacientes en TARGA de los cuales algo más de dos tercios (68%) se atendía en establecimientos del MINSA, 30% en EsSalud y sólo 2% correspondía a las Fuerzas Armadas y Policiales. Debido a que no se tuvo acceso a la información requerida, no se evaluaron las normas de manejo del VIH/SIDA en estas instituciones militares y policiales aunque hubo reportes de que en algunas de estas instituciones (Hospitales Naval y de la Policía) se estarían utilizando las guías oficiales del MINSA. En lo relativo a reportes sistemáticos de TARGA por esquemas ARV y número de pacientes, exceptuando al Hospital Naval y Hospital de la Policía (que reporta en forma parcial al MINSA), las demás instituciones (incluyendo EsSalud) no cuentan con este tipo de información.

Entre los hallazgos más significativos de la presente evaluación, figuran una falta de reportes formales sobre los procesos de elaboración y revisión de las guías o normas técnicas para el manejo de pacientes con VIH/SIDA tanto en adultos como en casos pediátricos; se han efectuado revisiones no sistemáticas de la literatura; la metodología empleada ha sido la del consenso informal, no habiéndose efectuado análisis rigurosos de costos. Las guías de manejo para pacientes adultos y para niños presentan algunas deficiencias especialmente en cuanto a precisión o especificidad de algunas recomendaciones.

Por iniciativa de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual y VIH/SIDA (ESN-PCITS-VIH/SIDA) y de los comités de expertos se han iniciado los procesos para actualizar estas guías, hecho que resulta muy relevante, especialmente en el caso de la guía para pacientes pediátricos que data del 2003 ya que se observa una gran brecha entre lo estipulado, en cuanto a los ARVs y esquemas autorizados, y lo observado en la actualidad. Por otro lado, los comités o redes de expertos –tanto para pacientes adultos como para niños- tienen como principal función, la de discutir los casos complicados a fin de decidir los tratamientos más adecuados. Estos comités enfrentan, desde su origen, una serie de limitaciones y deficiencias que obstaculiza su óptimo desempeño.

Al evaluar, comparativamente, las guías del MINSA con las pautas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las guías de EsSalud así como las de cinco otros países latinoamericanos

(Argentina, Brasil, Colombia, Chile y Méjico) se encontraron tanto concordancias como diferencias. Los esquemas iniciales del MINSA están de acuerdo con los propuestos por la OMS (2 inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa [INTR] + 1 inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa [INNTR], no considerándose a los inhibidores de proteasa [IP]) lo que contribuye a un uso más limitado de combinaciones de ARVs.

En cuanto a los esquemas de rescate (primero rescate) en contraste a las guías de otros países, las del MINSA y EsSalud concuerdan con las recomendaciones de la OMS al utilizar, en los esquemas de rescate, un limitado número de esquemas estándar, lo que resulta conveniente y ventajoso desde el punto de vista financiero y logístico.

No obstante, los esquemas de TARGA de inicio y de rescate para niños –tanto del MINSA como de EsSalud– no están de acuerdo con las recomendaciones de la OMS, hecho que debiera sustentarse (o cuestionarse) mediante una evaluación sistematizada y rigurosa de la experiencia acumulada en el tratamiento del VIH/SIDA en niños.

Ahora bien, al analizar los esquemas de TARGA utilizados en el MINSA se constata que incluyen 15 ARVs diferentes, de los cuales 12 están considerados en la 14^{ta} Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS de 2005. No están incluidos en esta lista, el tenofovir (TDF), emtricitabina (FTC) y atazanavir (ATV), pero el TDF y el FTC si están considerados en las recomendaciones de tratamiento de la OMS. Debido al alto costo de estos tres últimos fármacos, la ESN-PCITS-VIH/SIDA debiera aplicar criterios muy rigurosos para su utilización, los que podrían incluir un uso restringido, debiéndose tener presente que tanto el TDF como la FTC tendrán, en el futuro, que ser financiados por el MINSA.

Como fuera reportado ya en la evaluación previa de CARE Perú, no existe una correspondencia cabal entre los ARVs de los esquemas oficiales de tratamiento y el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (ej. este último no incluye los tres ARVs mencionados anteriormente). Asimismo, los esquemas ARV incluyen varias combinaciones a dosis fija, todas ellas recomendadas por la OMS, pero que aún no están consideradas en el Petitorio Nacional.

A enero de 2007 se reporta 71 esquemas de TARGA para adultos (7 de los cuales no están siendo aplicados). Este número es significativamente superior al encontrado hace ocho meses que era de sólo 48; es decir ha habido un incremento del 32.4%, lo que traduce una tendencia creciente que debe merecer especial atención por parte de la ESN-PCITS-VIH/SIDA.

Casi la totalidad (99,5%) de esquemas iniciales de adultos contienen sólo 6 ARVs y los esquemas de rescate incluyen 8 ARVs, números que resultan aceptables desde el punto de vista técnico. No obstante, los esquemas especiales consideran un total de 13 ARVs diferentes. Por otra parte, llama la atención el elevado número de pacientes con tratamientos iniciales que incluyen estavudina (D4T), fármaco cuyo uso no es recomendado en fase inicial por sus efectos colaterales (principalmente lipodistrofia y polineuropatía periférica). Se ha identificado también algunos esquemas que no están de acuerdo con las recomendaciones internacionales actualmente vigentes, los que debieran ser revisados por los Comités de Expertos.

Un hallazgo altamente relevante ha sido que la mayoría de enfermos adultos (86%) está siendo tratado con un esquema inicial, mientras que el 9% de pacientes están en tratamientos de rescate y 5% en los llamados esquemas especiales. Este hecho resulta particularmente ventajoso tanto para el financiamiento como para los procesos de suministro.

Se observa, adicionalmente, otro hecho favorable y de gran relevancia para el sistema de suministro de ARVs: casi la mitad (49%) de pacientes en TARGA recibe el tratamiento inicial a base de zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) y nevirapina (NVP) (que es uno de los más económicos y disponible en asociación a dosis fija) y, el 82% de pacientes tratados recibe sólo uno de cinco esquemas diferentes (cuatro iniciales y uno de rescate).

Por otro lado, algo más de dos tercios de los 71 esquemas ARV de adultos corresponden a los denominados *tratamientos especiales*, debiéndose precisar que esta multiplicidad de esquemas es aplicado a muy pocos pacientes. Así, por ejemplo, 33 esquemas especiales son usados en tan sólo 58 pacientes contando cada esquema con 1 a 3 pacientes.

En cuanto a los tratamientos pediátricos, aparte de lo ya referido sobre la no correspondencia de los esquemas nacionales con los recomendados por la OMS, llama la atención *el aumento al doble del número de esquemas (de 9 a 18 en sólo ocho meses) así como de los ARVs utilizados (de 6 a 12 en el mismo período de tiempo)*. Por otro lado, aplicando pautas internacionales de tratamiento ARV, se estimó que alrededor del 91% de pacientes pediátricos estaría recibiendo tratamientos iniciales, aplicándose en el *64,8% de pacientes, la combinación AZT+3TC+NFV*, esquema inicial contemplado en la guía nacional vigente.

Por último, el análisis de los costos mostró, entre los resultados más significativos, que mientras para una población mayoritaria del 86% de pacientes en tratamiento inicial se destina el 49% del presupuesto para ARVs, un porcentaje muy cercano (43%) se debe invertir para sólo un 9% de pacientes con esquemas de rescate. Resulta también interesante señalar que al efectuar un análisis del costo de 32 esquemas muy poco utilizados (con sólo 1 a 3 pacientes) y que ocasionan una gran dispersión de esquemas, se encontró que el costo anual de estos tratamientos, destinados para una población de sólo 44 pacientes, tiene una repercusión menor en el presupuesto de ARVs representando apenas el 2% del total.

Propuesta de estandarización y optimización de los esquemas TARGA utilizados en el MINSA

Los esquemas de tratamiento, contenidos en las Normas Técnicas, Manuales y Directivas del Ministerio de Salud del Perú, constituyen la base del proceso de selección de ARVs para el TARGA. Las pautas técnicas contenidas en estos documentos oficiales han permitido estandarizar los esquemas aunque todavía no a un nivel óptimo.

Se ha planteado que un número excesivo de esquemas de tratamiento podría complicar el sistema de suministro, especialmente de los procesos de programación y adquisición de ARVs, pudiendo resultar en costos excesivos por programación y compra de productos en esquemas innecesarios, disminución del presupuesto para adquirir los que son más necesarios, aumento en la toxicidad y reacciones adversas en los pacientes, la necesidad de cambios en el tratamiento y la consiguiente

posibilidad de falta de adherencia al tratamiento. En consecuencia, es necesario evaluar cuidadosamente los esquemas actuales para considerar sólo aquellos esquemas de tratamiento que tienen sustento en evidencia científica y poca toxicidad, para cada tipo de tratamiento (inicial, de rescate y especiales). El hecho de que en la actualidad se están empleando en la práctica 64 esquemas de TARGA en adultos y 18 esquemas en pacientes pediátricos parece señalar que una revisión de estos esquemas es meritoria.

Un aspecto de alta relevancia en salud pública es el relacionado con los costos del tratamiento que constituye un factor determinante del acceso a los ARVs y de la continuidad del tratamiento. Resulta por ello satisfactorio que a pesar del elevado número de esquemas observados, principalmente en adultos, en el 82% del total se utilizan únicamente 4 esquemas de tratamiento inicial y 1 de rescate y que casi la mitad del total de pacientes, usa un solo esquema. Es satisfactorio también que en el presente estudio se haya demostrado que la mayoría de pacientes está recibiendo esquemas de tratamiento inicial que son los más económicos (exceptuando a los que contienen el abacavir [ABC]).

A fin de contribuir a la optimización, tanto desde el punto de vista cuantitativo como cualitativo, de los esquemas de TARGA usados en el ámbito del Ministerio de Salud, se presenta la siguiente propuesta que se formula como un conjunto de estrategias o intervenciones para enfrentar o mejorar dificultades o problemas concretos identificados, principalmente, a nivel de la ESN-PCITS-VIH/SIDA), las guías de tratamiento, los comités de expertos, los establecimientos de salud y los prescriptores de TARGA.

- *Problema:* Guías de manejo de pacientes con VIH/SIDA con algunas imprecisiones y vacíos y que requieren ser actualizadas de acuerdo a pautas técnicas nacionales e internacionales vigentes

Recomendación: Subsanan las deficiencias encontradas durante esta evaluación en los procesos actuales de revisión/actualización de las guías de manejo del VIH/SIDA (niños, adultos, prevención de la transmisión vertical) que la ESN-PCITS-VIH/SIDA está conduciendo con las Redes (Comités) de Expertos.

- *Problema:* Comités (Redes) de Expertos con limitada visibilidad y carentes del soporte necesario para un buen desempeño

Recomendación: Identificar e implementar mecanismos/estrategias eficaces para que las redes de expertos se fortalezcan y logren un mayor reconocimiento, asegurando en forma progresiva las condiciones básicas necesarias para el adecuado funcionamiento de estas redes.

- *Problema:* Existencia de esquemas de tratamiento ARV observados

Recomendación: Reevaluar, por la Red de Expertos de VIH/SIDA, aquellos esquemas que no se ajustan a las recomendaciones internacionales vigentes, especialmente las de la OMS, a fin de contemplar la posibilidad de ser modificados.

Se sugiere también una reevaluación progresiva de los tratamientos especiales y la aplicación, en el futuro, de una guía técnica dirigida a sistematizar mejor las combinaciones de ARVs para pacientes en situaciones clínicas complicadas. Esta guía deberá tener como uno de sus fines, evitar un incremento innecesario del número de esquemas.

- *Problema:* Dificultades en la coordinación/interacción entre la ESN-PCITS-VIH/SIDA y las Redes de Expertos con algunos establecimientos de salud que proveen TARGA

Recomendación: Optimizar la comunicación entre el nivel central y las Redes de Expertos con todos los establecimientos de salud (Institutos, Hospitales, Centros de Salud, ONG y otras instituciones) a fin de lograr una participación plena y proactiva de los profesionales prescriptores de los establecimientos de salud autorizados para proveer TARGA.

- *Problema:* Los niveles de adherencia de los prescriptores a las normas técnicas – actualmente altos– podrían comprometerse por la ampliación del programa TARGA y por el incremento de los pacientes con situaciones clínicas complejas

Recomendación: Mantener/intensificar las acciones de capacitación y comunicación regular con prescriptores, especialmente con los profesionales de los establecimientos de las diferentes regiones del país en donde se ha iniciado, recientemente, el TARGA.

Se debe anticipar que, progresivamente, los prescriptores enfrentarán un mayor número de pacientes con situaciones clínico-terapéuticas complejas que les demandará un mayor esfuerzo y cuidado para decidir, con el asesoramiento de los Comités o Redes de Expertos, los ajustes en el tratamiento.

- *Problema:* Falta de armonización de las Guías de Tratamiento ARV del MINSA y de EsSalud

Recomendación: Implementar iniciativas para uniformizar estas pautas técnicas teniendo en cuenta que el momento actual resulta altamente propicio ya que se están efectuando compras conjuntas de medicamentos y se ha establecido un Comité Técnico para elaborar una propuesta de Petitorio Integrado de Medicamentos para el Ministerio de Salud, EsSalud, las Fuerzas Armadas y Policiales.

- Otras sugerencias:
 - Difusión a médicos y farmacéuticos de los costos actualizados de los ARVs y esquemas TARGA, tarea que debe ser asumida por la ESN-PCITS-VIH/SIDA y a la DIGEMID.
 - Subsanación de las deficiencias en el monitoreo y reporte de los esquemas de tratamiento vs. pacientes vs. establecimientos (ej. esquemas repetidos en dos clases

diferentes de tratamiento, esquemas especiales no reconocidos por la Red de Expertos).

- Búsqueda de financiamiento para la realización, en el INS, de las pruebas de resistencia a los ARVs, a fin de contribuir a un apropiado manejo de algunos pacientes con fallas terapéuticas y que requieren de un reajuste del régimen ARV basado en la mejor evidencia posible.

Próximos pasos

Se propone las siguientes actividades de asistencia técnica, relacionadas con esquemas de TARGA y, en general, con las guías de manejo de pacientes con VIH/SIDA.

- Acompañamiento y asesoramiento del proceso de optimización de los esquemas de tratamiento ARV, especialmente en la revisión de las propuestas de nuevas guías de manejo del VIH/SIDA. Deberá ser asumida por uno o dos expertos en Infectología y Guías de Práctica Clínica (para VIH/SIDA). Buena parte de esta asesoría podría realizarse a través del correo electrónico (período abril-setiembre 2007).
- Evaluación técnica rigurosa del grupo de pacientes con tratamientos observados o técnicamente cuestionados en la presente consultoría así como aquéllos con tratamientos especiales o individualizados y elaboración de una metodología o guía para sistematizar el manejo futuro de este tipo de pacientes. (Consultoría con un infectólogo con vasta experiencia internacional en VIH/SIDA, salud pública y dominio de los principios de la selección y uso racional de medicamentos durante dos semanas en abril o mayo 2007.)
- Asesoramiento en la elaboración de una guía común o integrada de manejo del VIH/SIDA para todas las instituciones del sector salud con el liderazgo del MINSA. Esta actividad dependerá de una decisión previa de las altas autoridades en cada una de las instituciones involucradas. De realizarse, sería a través de una consultoría con uno o dos expertos con un perfil técnico similar al referido en la primera de estas tres actividades.

Elaboración de fichas y expedientes técnicos para la adquisición de medicamentos y reactivos para diagnóstico y tratamiento de VIH/SIDA y TB MDR

A fines del 2006 el gobierno peruano ejecutó la primera compra corporativa de medicamentos para el sector público mediante la nueva modalidad de subasta inversa, con resultados muy ventajosos. Para este tipo de adquisiciones se requiere contar con las correspondientes fichas técnicas para los medicamentos e insumos, las que deben ser elaboradas por profesionales expertos. En estas fichas deberán constar todas las especificaciones técnicas de los productos a adquirir. Es por ello que se decidió la elaboración de las fichas técnicas para cinco kits de laboratorio priorizados por la ESN-PCITS-VIH/SIDA.

De otro lado, a fin de contribuir a la concordancia entre los medicamentos ARV y para TB MDR incluidos en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales y aquéllos considerados en los esquemas de tratamiento instituidos por las Estrategias Nacionales. Es por ello que se consideró

conveniente elaborar expedientes técnicos, en base a la mejor evidencia disponible, para cinco medicamentos (cuatro de ellos ARVs), fármacos que a pesar de estar utilizándose en el tratamiento de pacientes no están actualmente incluidos en el Petitorio Nacional. Estos expedientes constituirían la base para sustentar la inclusión o no de dichos medicamentos en la referida lista.

Se preparó las fichas técnicas para los siguientes kits de laboratorio:

1. Kit completo de recuento de linfocitos CD4/CD8 incluyendo buffer y controles
2. Kit para recuento de linfocitos CD14-CD4C/ solución lisis-bynabeads
3. Kit PCR (reacción en cadena de la polimerasa) VIH carga viral en plasma humano
4. Kit para carga viral (quimioluminiscencia)
5. Kit para carga viral de HIV-1 por la técnica de PCR en tiempo real

Se elaboró los expedientes técnicos para los siguientes medicamentos:

1. Moxifloxacino tableta
2. Atazanavir tableta
3. Saquinavir tableta
4. Abacavir tableta
5. Estavudina+lamivudina+nevirapina tableta (combinación a dosis fija)

Se revisó, para el caso de las fichas técnicas, obras y textos oficiales (Farmacopeas americana y británica; el Index Merck; normas legales de DIGEMID y del diario oficial *El Peruano*); los Expedientes de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (DIGEMID); bases de datos y otros documentos a través del Internet. Para la preparación de los expedientes técnicos se utilizó la base de datos del PERUDIS (DIGEMID), FDA, EMEA, catálogos de precios (ej. Kairos, MSH), Listas de Medicamentos Esenciales (del MINSA y la lista modelo de OMS). Se revisó también fuentes terciarias (BNF, USP-DI, textos de farmacología), secundarias (Biblioteca Cochrane, PubMed, Medline, IDIS, entre otras) y primarias (revistas diversas como el *Lancet*, *BMJ*, *JAMA*, *NEJM*, accesadas a través de medios electrónicos).

La estructura o formato de los expedientes técnicos de medicamentos incluyó los siguientes ítems: introducción, aspectos generales y farmacológicos, evaluación de la eficacia, evaluación de la seguridad, evaluación económica, disponibilidad en el mercado nacional, conclusiones, recomendaciones y referencias bibliográficas.

Hallazgos de importancia

- *Problema:* El registro de material de laboratorio en las bases de datos de DIGEMID no utiliza denominaciones técnicas internacionales. El registro se hace con nombres de marca o se asume las descripciones según el criterio del titular del registro. Esto dificulta la identificación de un producto registrado en el país.

Recomendaciones:

- Elaborar un Catálogo Oficial de Material de Laboratorio con descripciones técnicas internacionales.
- Mejorar los términos técnicos empleados por la DIGEMID para el Registro Sanitario de Medicamentos, de tal forma que se encuentren estandarizados. Se debería elaborar catálogos con descripciones estandarizadas, en los que el titular que desea solicitar un Registro Sanitario seleccione los términos o descripciones a partir de dichos catálogos.
- *Problema:* No existe una base de datos de precios referenciales de medicamentos estratégicos que permitan hacer análisis de costos fiables de esquemas de tratamiento con diferentes alternativas terapéuticas.

Recomendaciones:

- Actualizar la Base de Datos de Registro Sanitario de Material de Laboratorio de la DIGEMID.
- Coordinar con entidades internacionales para contar, periódicamente, con un listado de precios referenciales actualizados de medicamentos estratégicos.
- *Problema:* No existe suficiente información de estudios clínicos a nivel nacional e internacional sobre el moxifloxacino para su uso como fármaco en TB MDR. Existen alternativas como el levofloxacino u ofloxacino que debieran ser tomadas en cuenta.

Recomendación: Elaborar un manual de procedimientos para que los usuarios de centros hospitalarios puedan elaborar Fichas Técnicas de material de laboratorio, que incluya instrucciones, información básica, actores, responsabilidades, flujos y entidades encargadas de aprobar dichos expedientes.

- *Problema:* El Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales no concuerda en términos de medicamentos antiretrovirales con los recomendados en las Normas Técnicas elaboradas por la ESN correspondiente para el manejo de pacientes con VIH/SIDA

Recomendación: Fortalecer la coordinación entre DIGEMID y DGSP para lograr una concordancia entre las Normas Técnicas elaboradas y aprobadas para manejo de pacientes con VIH/SIDA y TB (en lo concerniente a los medicamentos incluidos) y el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales.

Asistencia Técnica para Fortalecer el Sistema de Suministro de Medicamentos e Insumos para los Programas de TARGA y DOTS-Plus en el Perú: Informe Final de Consultoría, Producto 1 – Evaluación Rápida de la Gestión del Suministro de Medicamentos Antiretrovirales y Antituberculosos MDR en el Contexto de la Conducción del Ministerio de Salud

Equipo Consultor

Raul Cruzado
Carlos Quesada

Marzo de 2007



ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	v
RESUMEN EJECUTIVO	vii
ANTECEDENTES	1
El Fondo Global en el Perú	1
La lucha del Perú contra la TB y el VIH/SIDA	1
El Fondo Global y el financiamiento de medicamentos ARV y TB MDR	3
Marco conceptual del suministro de medicamentos ARV y TB MDR	4
FINALIDAD, OBJETIVOS Y PRODUCTOS	5
Finalidad	5
Objetivo	5
Productos	5
METODOLOGÍA	7
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	9
Organización del sistema de suministro de medicamentos ARV y TB MDR	9
Procesos básicos del suministro de medicamentos para VIH/SIDA y TB MDR	16
Procesos de apoyo a la gestión del suministro	32
CONCLUSIONES	41
Limitaciones	41
PROPUESTA DE ASISTENCIA TECNICA EN FUNCION DE PROBLEMAS IDENTIFICADOS (RECOMENDACIONES)	43
Problema 1: Ineficiente modelo de gestión de suministro de medicamentos ARV y TB MDR	43
Problema 2: Limitada capacidad de gestión de Oficina de Recursos Estratégicos (ORE OGA) en el suministro de medicamentos estratégicos (incluidos ARVs y TB MDR)	43
Problema 3: Limitaciones en la gestión de la información del sistema de suministro de medicamentos ARV y TB MDR	44
Problema 4: Falta de definición de los stocks de seguridad según niveles de almacenamiento así como en los parámetros de la programación de medicamentos	45
Problema 5: Almacenes no calificados en BPA con problemas en infraestructura y equipamiento	45
Problema 6: Falta de planificación, financiamiento y desarrollo de instrumentos para las actividades de supervisión y monitoreo	46
Problema 7: Falta de desarrollo de normas y procedimientos para cada proceso de suministro en el nivel central y las DIRESA	46
Problema 8: Falta de implementar el sistema de atención farmacéutica en pacientes con VIH/SIDA y TB MDR	47
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49

ANEXO 1. PROPUESTA DE METODOLOGÍA DE ELABORACIÓN DE INDICADORES .	53
Metodología para elaboración de indicadores	53
Formulación de los indicadores	55
Lista inicial de indicadores	55
 ANEXO 2. PROPUESTA DE PLAN DE TRABAJO PARA LA ELABORACIÓN DE MANUALES DE GESTIÓN DE LOS PROCESOS DE SUMINISTROS DE MEDICAMENTOS ARV Y TB MDR EN EL CONTEXTO DEL SISMED CON PRIORIZACIÓN, EN FUNCIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS DEL FONDO MUNDIAL..	57
 ANEXO 3. PROPUESTA DE CAPACITACIÓN.....	63
 ANEXO 4. FLUJOGRAMAS DE PROCESOS.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS

ACM	Almacén Central de Medicamentos del MINSA
AEM	Almacén Especializado de Medicamentos
ARV(s)	antiretroviral(es)
BPA	Buenas Prácticas de Almacenamiento
CONAMUSA	Coordinadora Nacional Multisectorial en Salud
CONSUCODE	Consejo Superior de Contrataciones y Adquisiciones del Estado
D4T	estavudina
DDI	didanosina
DEMID	Dirección Ejecutiva de Medicamentos, Insumos y Drogas
DGIEM	Dirección General de Infraestructura, Equipamiento y Mantenimiento
DGSP	Dirección General de Salud de las Personas
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
DIREMID	Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas
DIRESA	Dirección Regional de Salud
DISA	Dirección de Salud
DOTS	Directly Observed Treatment Short Course (nombre en inglés del tratamiento acortado directamente supervisado o TAES)
EFV	efavirenz
ESN	Estrategia Sanitaria Nacional
ESN-PCITS- VIH/SIDA	Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual y VIH/SIDA
ESN-PCT	Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis
EsSalud	Seguro Social del Perú
ETS	enfermedad de transmisión sexual
Fondo Global	Fondo Global de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria
FTC	emtricitabina
IDA	<i>Internacional Dispensary Association</i> (de Holanda)
IDV	indinavir
INNTR	inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa
INPE	Institución Nacional Penitenciario
INS	Instituto Nacional de Salud
INTR	inhibidor nucleosídico de la transcriptasa reversa
IP	inhibidor de proteasa
LP	Licitación Pública
MEF	Ministerio de Economía y Finanzas
MINSA	Ministerio de Salud

MSF	Médicos sin Fronteras
N.T.	Norma Técnica
O/C	orden de compra
OGA	Oficina General de Administración
OGEI	Oficina General de Estadística e Informática
OL	Oficina de Logística
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONG	organización no gubernamental
ONUSIDA	Programa de la Organización de las Naciones Unidas para el SIDA
OPS	Organización Panamericana de la Salud
ORE	Oficina de Recursos Estratégicos de la OGA-MINSA
PAAG	Programa de Administración de Acuerdos de Gestión
PECOSA	Pedido Comprobante de Salida
PEN	nuevo sol peruano
PNME	Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales
PROVIDA	Servicios de Medicinas Pro-Vida
PVVS	personas que viven con VIH/SIDA
R.M.	Resolución Ministerial
ROF	Reglamento de organización y funciones
SES	Socios en Salud (Filial peruana de Partners for Health)
SIDA	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SIGA	Sistema Integrado de Gestión Administrativa
SIS	Seguro Integral de Salud
SISMED	Sistema Integrado de Suministro de Medicamentos e Insumos Médico Quirúrgicos
TARGA	tratamiento antiretroviral de gran actividad
TB	tuberculosis
TB MDR	tuberculosis multidrogoresistente
TDF	tenofovir, disoproxilo fumarato
USD	dólar de EE.UU.
VIH	virus de inmunodeficiencia humana

RESUMEN EJECUTIVO

De acuerdo a los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la selección racional de medicamentos, los precios asequibles, el financiamiento sostenible y los sistemas de suministro de medicamentos son condiciones esenciales para asegurar el acceso a medicamentos.

Todo sistema de salud requiere contar con fuentes de financiamiento sostenibles para el funcionamiento continuo del sistema de suministro de medicamentos. En el año 2004 el Fondo Global de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria (Fondo Global), mediante el Proyecto de “Fortalecimiento de la Prevención y Control del SIDA y la Tuberculosis en el Perú”, inició el financiamiento de los tratamientos de pacientes con VIH/SIDA y tuberculosis (TB); el Estado Peruano progresivamente ha asumido el costo de dichos tratamientos, consolidando la sostenibilidad del sistema de suministro.

La gerencia de la cadena de suministro de medicamentos comprende los procesos básicos: selección, programación, adquisición, almacenamiento, distribución y uso; y los procesos de soporte a la gestión del suministro: información, financiamiento, supervisión y monitoreo; además de los aspectos de organización y normatividad.

El objetivo de la presente asistencia técnica es mejorar la gestión del sistema de suministro de medicamentos antiretrovirales (ARV) y para la tuberculosis multidrogoresistente (TB MDR), proponiendo herramientas que contribuyan al fortalecimiento de capacidades en los responsables del sistema de todos los niveles de coordinación, a partir de una evaluación rápida del sistema.

Se aplicaron listas de chequeo para la recolección de datos, observación directa, revisiones documentarias, análisis de bases de datos y entrevistas a los actores vinculados al sistema de suministro de medicamentos ARV y TB MDR.

Durante el desarrollo de la presente evaluación se evidenció debilidades para la gestión e integración de los actores vinculados al suministro de medicamentos ARV y TB MDR; un sistema de información fragmentado, incompleto y poco confiable; debilidades en la gestión de inventarios que no define stocks de seguridad; almacenes no calificados en Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA) con problemas en infraestructura y equipamiento; mínima prioridad para el desarrollo de actividades de supervisión y monitoreo y ausencia de indicadores de gestión.

En lo referente al proceso de selección, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) y la Dirección General de Salud de las Personas (DGSP) (sección Estrategias Sanitarias Nacionales [ESN]) coordinan acciones destinadas a establecer esquemas de tratamiento y Normas Técnicas, y de acuerdo a éstas se actualiza el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales.

La programación de medicamentos ARV y TB MDR se realiza a nivel de establecimientos prestadores y Direcciones de Salud (DISA) empleando criterios técnicos definidos por el nivel central. Sin embargo, falta la integración y sistematización de información externa al Ministerio de Salud (MINSA) (es decir, las organizaciones no gubernamentales [ONG], Socios en Salud

[SES], Fuerzas Armadas y Policiales, otras). Asimismo, no se evidencia la evaluación comparativa de la programación anual de medicamentos ARV y TB MDR con el consumo real para el periodo correspondiente, tanto en el nivel central, como en el nivel operativo. Esto resulta esencial para ajustar los criterios de programación, detectar con prontitud riesgos de desabastecimiento y sobrestock que conduzcan a vencimiento de productos, y a partir de ello destinar más recursos a aquellos productos que requieran mas presupuesto para su adquisición.

La experiencia nacional de compra corporativa por subasta inversa (2006) con participación conjunta del MINSA, Seguro Social del Perú (EsSalud), Fuerzas Armadas y Fuerzas Policiales ha permitido un ahorro aproximado de 10 millones de nuevos soles (15%) y una reducción del tiempo del proceso (27 días). De los 188 medicamentos programados, sólo tres fueron ARVs (solicitados por EsSalud). Se obtuvo una disminución de precios del 16,21% para lopinavir/ritonavir, 13,05% para saquinavir y 32,40% para ritonavir, en relación al precio referencial de compra. Así también, se obtuvo un precio menor en 36,2%, 10% y 1,33% respectivamente para dichos medicamentos, en relación a los precios adjudicados en la última compra realizada por el MINSA en el año 2006.

En el presente estudio se identificó que actualmente, la programación y compra de medicamentos ARV para pacientes cuya cobertura es financiada por el Sistema Integral de Salud (SIS) (niños menores de 18 años y gestantes) es ejecutada por cada hospital. Bajo esta modalidad el precio se puede incrementar hasta en 12 veces mayor o en otros casos quedar como desierto. Esta situación implica pérdida de economía de escala y oportunidad, con consecuencias directas que pueden traducirse en la falta de disponibilidad, falta de acceso y potencial riesgo de mayor resistencia a los ARVs.

No se han observado mejoras en los distintos niveles de almacenamiento de medicamentos ARV y TB MDR en comparación a los hallazgos de estudios conducidos por CARE Perú en el periodo mayo-junio del 2006. El Almacén Central de Medicamentos del MINSA (ACM) presenta serias deficiencias para el almacenamiento de medicamentos que incluye a dichos productos. El ACM no se encuentra registrado en la DIGEMID y no cuenta con certificación en BPA. La Oficina General de Administración (OGA) está a la espera de un informe de la Dirección General de Infraestructura, Equipamiento y Mantenimiento (DGIEM) que permita tomar acciones al respecto.

Considerando el indicador de Organización de las Naciones Unidas para el SIDA (ONUSIDA) para la evaluación de la implementación de Programas Nacionales contra el SIDA, referido al suministro de medicamentos: “porcentaje de puntos de almacenamiento y dispensación de ARVs que tuvieron agotamiento de existencias en los últimos 6 meses”, se identificó que a nivel del ACM, Almacén Especializado de Medicamentos (AEM) DISA Lima Ciudad, Hospital Dos de Mayo e Instituto de Salud del Niño hubo por lo menos un producto en calidad de desabastecido en el periodo del presente estudio.

Así también, se identificó el desabastecimiento de ARVs como atazanavir, abacavir, estavudina/lamivudina/nevirapina 30/150/200 mg tabletas en esta DISA y en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Llama la atención que dichos productos se encontraban en el ACM y en el almacén del Programa de Medicinas Pro-Vida (PROVIDA), lo cual indica falta de una

oportuna información y coordinación entre las entidades del nivel DISA, Oficina de Recursos Estratégicos de la OGA-MINSA (ORE), ACM y ONG.

En relación a los medicamentos para TB se encontraron desabastecidos la isoniazida, estreptomina, piridoxina y capreomicina, y se hace la salvedad de que el SES entrega sin agua destilada, en la DISA Lima Ciudad, por las razones antes descritas para medicamentos ARV y también por problemas en la programación.

Se han identificado medicamentos ARV y TB MDR vencidos en el almacén de PROVIDA (6 ARVs por un valor de 90.500 de dólares EE.UU. [USD]), el ACM (15.380.844 tabletas de isoniazida 100 mg y 71.032 frascos de rifampicina 100 mg/5 ml x 60 ml por un valor de USD 97.663) y el AEM DISA Lima Ciudad (7 ARVs y capreomicina por un valor de USD 10.444 y USD 532 respectivamente). En relación a los ARVs vencidos, estos corresponden a medicamentos de la primera compra realizada por CARE Perú en coordinación con la DGSP ESN (implementación del TARGA en el MINSA), la cual sobrestimó el número de pacientes que podían ser enrolados en el programa de tratamiento antiretroviral de gran actividad (TARGA) en el primer año del proyecto. Hay que precisar que PROVIDA solo cumple la función de almacenamiento y distribución de ARVs, la gestión de inventarios de dichos productos es realizada por el nivel central del MINSA a través de la DIGEMID y la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual y VIH/SIDA (ESN-PCITS-VIH/SIDA) (hasta el 2006) y ORE (a partir del 2007).

Los indicadores básicos de gestión del suministro de medicamentos ARV y TB MDR (porcentaje de productos en calidad de desabastecidos, sobrestock, substock, no rotación, devueltos, vencidos, redistribuidos, etc.) no han sido definidos por el nivel central y no se recoge información sobre los mismos a nivel de prestadores, centros de distribución (AEM DISA y AEM Redes) y niveles centrales (ORE y DIGEMID).

No se dispone de flujogramas, cronogramas y manuales de procedimientos para la distribución de ARVs a nivel de DISA y establecimientos. No se cuenta con el servicio de transporte que asegure la distribución permanente y oportuna de ARVs y TB MDR desde el ACM a las DISA y de éstas hasta los prestadores de salud. El medicamento puede estar en el ACM, pero por falta de transporte no llega al establecimiento prestador. Actualmente, hay un problema crítico de la distribución de medicamentos estratégicos (que incluye ARVs y TB MDR) del ACM hacia los AEM de las DISA/Direcciones Regionales de Salud (DIRESA) del país, debido al retraso del proceso de contratación del servicio de transporte de medicamentos estratégicos en general debido a la impugnación del proceso y posterior renuncia de miembros de la comisión respectiva. Por lo tanto, las DISA financian el traslado de sus productos.

El tiempo promedio que lleva desde el diagnóstico del paciente TB MDR hasta la entrega de medicamentos al establecimiento de salud responsable de iniciar el tratamiento es de 20 a 30 días a nivel de la DISA Lima Ciudad.

Otro problema que se vuelve a evidenciar es la elaboración de “chártulas o papelillos” de medicamentos ARV para pacientes pediátricos (hospitales) y el fraccionamiento de dosis en “cápsulas” para pacientes con TB MDR menores de un año o con bajo peso (AEM DISA Lima

Ciudad), que corresponde a un sistema de dosis unitaria. En el primer caso, los hospitales no cuentan con el equipamiento apropiado para la elaboración de dichas formas farmacéuticas (balanzas analíticas, cabinas individuales, entre otros) que garantice la calidad de las mismas. En el segundo caso, dicha actividad no está dentro de las funciones de un AEM, por lo que debería realizarse a nivel de hospitales, previa mejora del equipamiento.

No se ha sistematizado y establecido de modo regular las actividades de supervisión y monitoreo para los diversos procesos del sistema de suministro de ARVs y TB MDR tanto en los niveles centrales del MINSA y CARE Perú, como en los niveles operativos.

Aún se mantienen problemas referidos a la gestión de información, tales como información parcial por incumplimiento en la entrega de información, ausencia de indicadores, ausencia de retroalimentación, maestros desactualizados (prestadores no registrados: PROVIDA, SES, Institución Nacional Penitenciario [INPE], ONG, Fuerzas Armadas y Policiales, Centros Universitarios, otros), aplicativos sin reportes automatizados, ausencia de reportes de control de calidad de data, falta de un aplicativo estándar y específico que integre la información de hospitales, sistemas de información paralelos. Actualmente se cuenta con el aplicativo Sistema Integrado de Gestión Administrativa (SISMED) versión 2.0 y el aplicativo que ha implementado recientemente la ORE, constituyéndose éste último en un sistema paralelo de información.

Se llega a la conclusión que el sistema de suministro de medicamentos ARV y TB MDR mantiene similares deficiencias en relación a los hallazgos encontrados en el año 2006. Los factores determinantes en los resultados del presente estudio probablemente se deben a frecuentes cambios del personal en el nivel central y operativo, reorganización de las funciones del MINSA (liquidación del Programa de Administración de Acuerdos de Gestión [PAAG], creación de la ORE, transferencia de funciones), ausencia de indicadores de gestión, falta de financiamiento de actividades de supervisión y monitoreo, falta de retroalimentación a los niveles operativos y falta de la aplicación de una cultura de mejora continua de la calidad en el sistema.

Sin embargo, se identificaron las siguientes fortalezas del sistema de suministro:

- En el proceso de selección se han logrado importantes avances tales como el fortalecimiento de la coordinación entre la ESN-PCITS-VIH/SIDA (DGSP) y la DIGEMID para obtener la concordancia entre los esquemas del TARGA y el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME), las guías de manejo para el VIH/SIDA están en proceso de actualización, y se está trabajando un Petitorio Único o Integrado que será oficial para todos los componentes del sector salud (incluyendo a la Seguridad Social, Fuerzas Armadas y Policiales).
- El éxito del nuevo modelo del MINSA para adquisición por subasta inversa, que ha demostrado eficiencia en los tiempos de adquisición, adjudicación de medicamentos ofertados y precios. Este modelo podría utilizarse para las futuras compras de medicamentos ARV y TB MDR para el país.

- La gerencia del suministro de medicamentos estratégicos se encuentra en la actualidad bajo una sola administración, la ORE, la cual es responsable del suministro de medicamentos estratégicos en el MINSA, que incluye a los medicamentos ARV y TB MDR. Sin embargo aun se encuentra en proceso de organización, por lo cual en el presente estudio se ha evidenciado que presenta debilidades para la gestión del suministro de medicamentos ARV y TB MDR.
- Existe personal identificado con las estrategias sanitarias nacionales de VIH/SIDA y TB MDR en los niveles centrales y operativos.
- Si bien el sistema de información presenta debilidades, representa una fortaleza, pues, aplicando una reingeniería de procesos con las mejoras correspondientes puede lograrse un sistema integrado de suministro virtual, que podría constituirse en un modelo a nivel de la región.
- La calidad de los medicamentos se encuentra garantizada previo a la entrega de los medicamentos en los almacenes del MINSA, almacenes de CARE y SES. La realización de las pruebas de calidad se acredita mediante Informes de Ensayos emitidos por los Laboratorios acreditados de la Red de Laboratorios Oficiales de Control de Calidad del MINSA.

Por lo tanto, se requiere la implementación inmediata de medidas efectivas para mejorar los procesos básicos y los procesos de apoyo a la gestión de la cadena de suministro.

En función a los problemas identificados se propone las siguientes acciones o asistencia técnica para la mejora del sistema de suministro de medicamentos ARV y TB MDR:

- **Problema:** Ineficiente modelo de gestión de suministro de medicamentos ARV y TB MDR

Recomendación: Replantear los procesos para generar una mejora del modelo de gestión del suministro de medicamentos estratégicos bajo la administración de la ORE y dentro de los lineamientos del SISMED (a través de una consultoría).

- **Problema:** Limitada capacidad de gestión de la ORE en el suministro de medicamentos estratégicos ARV y TB MDR

Recomendación: Fortalecer el técnico administrativo de la ORE: modelo de organización, contratación de recursos humanos idóneos, desarrollo de normas, reglamentos y procedimientos de los procesos de gestión del suministro de medicamentos ARV y TB MDR.

- **Problema:** Limitaciones del sistema de información para el suministro de medicamentos ARV y TB MDR

Recomendación: Fortalecer el sistema de información a través de una plataforma de “cadena virtual de suministros” que permita el control de calidad de la información, consultas y reportes en línea, indicadores “Balanced Scorecard” (monitoreo, evaluación y control) según nivel de administración. Puede ser desarrollado con asesoría de la Oficina General de Estadística e Informática (OGEI) MINSA.

- **Problema:** Los medicamentos se encuentran en almacenes no calificados en BPA con problemas en infraestructura y equipamiento.

Recomendación:

1. Mejorar inmediatamente las condiciones de almacenamiento del ACM y desarrollar un proyecto de inversión para la construcción del almacén de medicamentos modelo en el nivel central que cumpla las BPA o evaluar la conveniencia del alquiler de un almacén certificado en BPA para el almacenamiento de medicamentos ARV y TB MDR. También implementar un modelo estándar de almacenes regionales de medicamentos que aseguren las BPA.
 2. Estudiar la viabilidad y factibilidad de contratar un operador logístico privado que se encargue del proceso de almacenamiento y distribución de medicamentos ARV y TB MDR (que podría ser extendido a todos los medicamentos estratégicos). Este operador logístico tendría la responsabilidad del almacenamiento y distribución, basado en información. Esto ahorraría al MINSA el manejo de inventarios en almacenes y reduciría costos de operación. Por lo tanto, se requiere un análisis comparativo de costos entre el servicio que presta actualmente el MINSA y el servicio que prestaría una empresa logística para realizar dichas funciones.
- **Problema:** Limitaciones y/o falta de planeamiento para el desarrollo de actividades de supervisión y monitoreo a nivel central y operativo (MINSA y CARE)
Recomendación: Desarrollar e implementar un plan anual de supervisión y monitoreo integrado en los diferentes niveles del sistema que garantice la asignación de presupuestos, herramientas integrales de supervisión subdividida por componentes según nivel (local o regional), capacitación de personal, retroalimentación y seguimiento.
 - **Problema:** No se ha implementado el Sistema de Atención Farmacéutica y Sistema de Distribución en Dosis Unitaria para pacientes con VIH/SIDA y TB MDR.
Recomendación: Elaborar, implementar y monitorear un plan de intervención que permita el desarrollo de la atención farmacéutica y sistema de suministro en dosis unitaria a nivel de Hospitales Nacionales (TARGA) y Centros de Salud (TB MDR) pilotos en el país. Se podría iniciar en el Instituto de Salud del Niño, Hospital Dos de Mayo (TARGA) y dos centros de salud de Lima Ciudad (TB MDR) en un periodo de cuatro a seis meses, con apoyo externo al MINSA.

ANTECEDENTES

El Fondo Global en el Perú

El Fondo Global de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria se creó con el propósito de aumentar radicalmente los recursos para la lucha contra tres de las enfermedades más devastadoras del mundo y dirigir dichos recursos a las zonas más necesitadas. El propósito del Fondo Global es recaudar, gestionar y desembolsar recursos, no ejecuta programas directamente, sino que confía en el conocimiento de expertos locales¹.

Como mecanismo de financiación, el Fondo Global colabora estrechamente con otras organizaciones multilaterales y bilaterales que se ocupan de cuestiones de salud y desarrollo a fin de asegurar que los programas que financia se coordinen con los ya existentes. En muchos casos, estos asociados participan en los Mecanismos de Coordinación de País y proporcionan asistencia técnica importante durante el desarrollo de propuestas y la ejecución de programas.

El Perú postuló a la segunda convocatoria, obteniendo la aceptación de la propuesta denominada “Fortalecimiento de la prevención y control del SIDA y la Tuberculosis en el Perú” por un monto total de USD 50 millones, de los cuales USD 23 millones corresponden al componente VIH/SIDA², y en ejecución desde el 2004. En el año 2006 ha recibido la aprobación del proyecto de “Cerrando Brechas: Hacia el logro de los Objetivos del Milenio en TB y VIH en el Perú”³. El Mecanismo Coordinador del País es la Coordinadora Nacional Multisectorial de Salud (CONAMUSA).

En el Perú el Receptor Principal propuesto por la CONAMUSA, tanto para el primer proyecto aprobado como en el actual, es CARE Perú, organización encargada de administrar los recursos económicos y asegurar el logro de las metas comprometidas con el Fondo Global⁴. CARE Perú, en su condición de Receptor Principal, no opera el proyecto directamente sino que se relaciona mediante el sistema de monitoreo del proyecto con terceros que asumen el rol de Sub-Receptores. Dichos Sub-Receptores son consorcios de organizaciones que fueron seleccionadas de acuerdo a las políticas y procedimientos institucionales de CARE, las mismas que forman parte del Plan de Compras del Fondo Global.

La lucha del Perú contra la TB y el VIH/SIDA

Con la reestructuración del Programa Nacional de Tuberculosis en el segundo semestre de 1990, el Estado Peruano dio un impulso significativo destinado a lograr un control más efectivo sobre la TB. Para ello, se siguieron las recomendaciones técnicas de la Organización Panamericana de

1 Selección de Consorcios Ejecutores para el programa “Cerrando brechas: hacia el logro de los objetivos del milenio en TB y VIH en el Perú” Componente VIH/SIDA. Licitación 002-2006 Care Perú. Pág. 3-4.

2 <www.minsa.gob.pe>.

3 Selección de Consorcios Ejecutores para el programa “Cerrando brechas: hacia el logro de los objetivos del milenio en TB y VIH en el Perú” Componente VIH/SIDA. Licitación 002-2006 Care Perú. Pág. 4.

4 Ibid. Pág. 5.

la Salud (OPS) y OMS a través de la implementación de la estrategia DOTS (nombre en inglés del tratamiento acortado directamente supervisado o TAES) en el año 1991.

A pesar de los logros obtenidos, la TB continua siendo un importante problema sanitario, por lo que es necesario fortalecer las estrategias para su control, especialmente la tuberculosis multidrogoresistente. En el Perú, desde octubre de 1997, se viene aplicando un esquema de retratamiento estandarizado para pacientes con TB MDR, de acuerdo a las recomendaciones del Programa Global de Tuberculosis de la OMS⁵.

Desde enero de 1999, en el entonces Programa Nacional de Control de Tuberculosis, la OPS/OMS, el Programa de Enfermedades Infecciosas y Cambio Social de la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard, Boston USA y SES – Sucursal Perú, se desarrolló el “Proyecto Colaborativo para la Atención de Pacientes con TB MDR en el Perú” y desde septiembre del 2003, se está ejecutando el Objetivo 3 del Proyecto de Fortalecimiento del Control de la Tuberculosis en el Perú: “Extender la cobertura del DOTS plus de 50% a 95% y mejorar la tasa de curación de pacientes TB MDR de 60% a 85%”⁶, con financiamiento del Fondo Global.

En el país, los esfuerzos para la prevención y el control del VIH/SIDA datan de fines de los años 80, con la conformación de la Comisión Multisectorial de Lucha contra el SIDA en el año 1986 y, posteriormente, con el Programa Especial de Control del SIDA⁷. En 1995, se define la primera política pública para enfrentar la epidemia. Mediante la Resolución 235-96-SA/DM, Manual de Doctrinas, Normas y Procedimientos para el control de las enfermedades de transmisión sexual (ETS)-VIH/SIDA, queda establecido el Programa Nacional de Control de Enfermedades de Transmisión Sexual y SIDA. Posteriormente, se dictamina la Ley N° 26626⁸, de nombre CONTRASIDA, que protege los derechos de las personas afectadas por el virus. El 1 de junio de 2004, los alcances de dicha ley son ampliados mediante la promulgación de la Ley N° 29243. En el 2001, el Estado Peruano firmó la Declaración de Compromiso del Sesión Especial de VIH/SIDA de la Asamblea General de Las Naciones Unidas, que contempla implementar para el 2003, entre otras estrategias, los mecanismos para garantizar el acceso de las personas que viven con VIH/SIDA (PVVS) al tratamiento ARV.

A partir del año 2004, como parte de la reestructuración del MINSA, se establecen 10 Estrategias Sanitarias Nacionales, entre ellas la de Prevención y Control de las ETS y el VIH/SIDA y de Prevención y Control de la Tuberculosis⁹. El diseño, la supervisión y la articulación de las ESN están a cargo de Coordinadores Nacionales; su gestión y ejecución es tarea de un Comité Técnico Permanente y de un Comité Consultivo de apoyo.

5 Norma Técnica 025 – MINSA/DGSP. Actualización en la Atención de Pacientes con Tuberculosis Multidrogoresistente (TB MDR). RM 162-2005/MINSA. Pág. 1.

6 Ibid.

7 Ministerio de Salud, DGSP. Plan General de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de las ITS y VIH-SIDA, 2004-2006.

8 Congreso de la República del Perú.

9 RM 771-2004/MINSA – Establece Estrategias Sanitarias Nacionales del Ministerio de Salud y Órganos Responsable (27 Jul 2004).

El Fondo Global y el financiamiento de medicamentos ARV y TB MDR

La piedra angular para cualquier programa de prevención y control de VIH/SIDA o TB lo constituye un sistema de suministro ininterrumpido de medicamentos con garantía de calidad^{10,11}. Bajo esta premisa, la propuesta “Fortalecimiento de la prevención y control del SIDA y la Tuberculosis en el Perú” incluye para cada componente TB y SIDA objetivos de acceso a tratamientos para estas enfermedades.

Según CARE, desde el inicio del programa en el componente VIH se ha ejecutado USD 15.965.762,30 (90% de lo presupuestado), donde el 41% del gasto a la fecha se refiere sólo a la inversión en medicamentos. Para el componente TB se ha ejecutado USD 22.469.050,52 (92% de lo presupuestado), donde el 29% del gasto a la fecha se refiere sólo a la inversión en medicamentos^{12,13}.

El programa TARGA del MINSA, iniciado en mayo del 2004, tiene metas de tratamiento a nivel país. Según la propuesta presentada por la CONAMUSA (liderada por el MINSA y financiada por el Fondo Global) se planteaba que para el primer año (2004) del proyecto se incorporaría a TARGA a 7000 PVVS y para el año 2007, según la reprogramación planteada en segunda fase, se espera llegar y mantener los 9000. La participación financiera del MINSA será cada vez mayor, y se espera que a los cinco años el programa se sostenga íntegramente con recursos del Estado Peruano¹⁴.

En el año 2004 se llevó a cabo la primera compra con financiamiento del Fondo Global, ejecutada por CARE Perú como Receptor Principal. Se realizó a través de un concurso por invitación, estableciéndose como requisito, por parte del Fondo Global, que los ARVs genéricos a adquirir estuviesen precalificados por la OMS. Luego del proceso de evaluación se le adjudicó a la organización *International Dispensary Association* (IDA) de Holanda. La segunda compra de CARE Perú–Fondo Global, se realizó mediante la modalidad de licitación local con participación de proveedores locales e IDA.

En enero 2006, el MINSA llevó a cabo el proceso de adquisición de medicamentos ARV y antituberculosos DOTS-Plus con recursos del Estado Peruano, que constituyen la contraparte de país (Licitación Pública N° 001-2006-PAAG y 003-2005-PAAG). En mayo de 2006 se otorgó la Buena Pro y en agosto de 2006 empezaron a llegar las remesas de medicamentos.

10 Selección de Consorcios Ejecutores para el programa “Cerrando brechas: hacia el logro de los objetivos del milenio en TB y VIH en el Perú”. Componente VIH/SIDA. Licitación 002-2006 Care Perú. Pág. 5.

11 Ibid.

12 Informe Anual del Componente HIV/SIDA. Julio 2005-Noviembre 2006. Care Perú. Programa “Fortalecimiento de la Prevención y Control del Sida y la Tuberculosis en el Perú”. Págs. 5,8.

13 Ibid.

14 Informe de Monitoreo y Evaluación de la implementación del compromiso del UNGASS por Perú. Dic. 2005. Pág. 26.

Marco conceptual del suministro de medicamentos ARV y TB MDR

Los procesos que permiten que los medicamentos lleguen a los usuarios finales, pacientes con VIH y TB MDR, son influenciados directa o indirectamente, en mayor o menor medida por una serie de actores, cuyas coordinaciones y capacidades de gestión en los diferentes niveles de suministro configuran el éxito o fracaso del objetivo final. La búsqueda de un modelo de gestión más eficiente, la mejora de los procesos de suministro de medicamentos y de los sistemas de apoyo a la gestión, es motivo de la presente asistencia técnica.

La presente consultoría analiza el sistema de suministro de medicamentos ARV y TB MDR mediante un enfoque que evalúa la organización del sistema de suministro y los diferentes actores que intervienen, el marco legal que define su accionar, los procesos de suministro (selección, programación, adquisición, almacenamiento, distribución y uso) en cada uno de los niveles de gestión y la fortaleza de los sistemas de apoyo (sistema de información, financiamiento, garantía de la calidad, supervisión y monitoreo) que sustentan el accionar de los procesos de suministro. Las conclusiones y recomendaciones finales establecen las prioridades principales a considerar en un proceso de mejora del sistema de suministro basado en los principios de eficiencia y eficacia, y es insumo a considerar en la toma de decisiones por las personas involucradas en el sistema de suministro de medicamentos ARV y TB MDR en el país.

FINALIDAD, OBJETIVOS Y PRODUCTOS

Finalidad

Brindar asistencia técnica para el fortalecimiento del Sistema Integrado de Suministro de Medicamentos ARV y TB MDR

Objetivo

Mejorar la gestión del sistema de suministro de medicamentos ARV y TB MDR en las estrategias nacionales de VIH/SIDA y TB MDR, proponiendo herramientas que contribuyan al fortalecimiento de capacidades en los responsables del sistema de todos los niveles de coordinación.

Productos

Informe de evaluación rápida del sistema de suministro de medicamentos ARV y TB MDR para determinar avances en los últimos seis meses.

Adicionalmente el informe debe incluir los siguientes aspectos:

- Mapa del contexto Nacional del Sistema de Suministro Integrado de Medicamentos evaluado y ajustado para ARVs y TB MDR, incluyendo flujo de los procesos
- Propuesta de metodología para elaboración de indicadores y lista inicial de indicadores de gestión del Sistema Nacional de Suministro de Medicamentos para ARVs y TB MDR
- Propuesta de plan de trabajo para la elaboración de manuales de gestión de los procesos de suministro de medicamentos ARV y TB MDR en el contexto del SISMED con priorización, en función de los requerimientos de la Misión del Fondo Global
- Propuesta de un plan de sensibilización y capacitación para fortalecer capacidades en los responsables del suministro de medicamentos ARV y TB MDR de todos los niveles de coordinación
- Propuesta de asistencia técnica posterior en función a los resultados de los productos de la presente consultoría

METODOLOGÍA

Este análisis se basó en una recolección de datos a través de un estudio de tipo transversal y retrospectivo. El trabajo reportado en este documento se llevó a cabo en el período enero-marzo del 2006.

Se abordaron aspectos de organización, normatividad, los procesos básicos del sistema de suministro de medicamentos (selección, programación, adquisición, almacenamiento, distribución y uso) y los procesos de apoyo a la gestión del suministro (información, financiamiento, supervisión y monitoreo), adoptando un enfoque integral y sistémico (estructura, procesos y resultados).

La metodología empleada consistió en revisiones documentarias (incluyendo reportes oficiales sobre el TARGA, archivos de CARE Perú, DIGEMID y la normatividad legal); aplicación de listas de chequeo para la recolección de datos (procesos de almacenamiento, distribución, gestión de stock, uso e información); observación directa (almacenamiento); revisión de bases de datos (SISMED, ESN); entrevistas, empleando guías semi-estructuradas, a representantes de instituciones (CONAMUSA, CARE Perú, DIGEMID, ESN-PCITS-VIH/SIDA, ESN-PCT, ORE, PROVIDA, OGA, SES, DISA de Lima, Hospital Nacional Cayetano Heredia y Hospital Nacional Daniel A. Carrión).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Organización del sistema de suministro de medicamentos ARV y TB MDR

La piedra angular para cualquier programa de prevención y control de VIH/SIDA y TB lo constituye un sistema de suministro ininterrumpido de medicamentos con garantía de calidad^{15, 16} regidos bajo los principios de eficiencia, eficacia y oportunidad. Bajo estos principios se debe constituir un sistema que permita seleccionar medicamentos de eficacia y seguridad comprobada y adquirir medicamentos de calidad a precios justos además que un sistema de distribución eficiente y un uso racional y estandarizado de estos medicamentos. Los medicamentos ARV y TB MDR deben estar disponibles en forma gratuita a todos los pacientes, dado que la cura de los mismos beneficia a la sociedad en general.

Para lograr que el sistema de suministro de medicamentos asegure, en los servicios de salud, una disponibilidad ininterrumpida de medicamentos de calidad, es necesario que la gestión del sistema integre los procesos básicos (selección, programación adquisición, almacenamiento, distribución y uso) y los procesos de apoyo (financiamiento, gestión de recursos humanos, normatividad legal, supervisión, monitoreo y evaluación).

De esta forma, los recursos financieros destinados para la compra de medicamentos, cuyo destino final son pacientes usuarios de los programas de TB MDR y VIH/SIDA, deben ser administrados de tal forma que se evite duplicidad de funciones y se asegure una adecuada coordinación entre los diferentes actores que intervienen en cada uno de los procesos. La eficiencia en el funcionamiento del sistema es un imperativo a cumplir.

Roles e interacciones

En el Perú, el financiamiento de los medicamentos ARV proviene principalmente de recursos de Tesoro Público (administrado por MINSA), Fondo Global (administrado por CARE Perú) y aportes de asegurados (administrado por EsSalud). En menor medida se reciben donaciones provenientes de ONG, y algunos hospitales adquieren directamente sus productos destinados a niños infectados con el VIH con financiamiento del Seguro Integral de Salud¹⁷. Así también un laboratorio provee ARVs sin costo, como es el caso del tenofovir. Para el caso de medicamentos TB MDR el financiamiento proviene de Tesoro Público (administrado por MINSA) y Fondo Global (administrado por CARE Perú).

Hasta el año 2002 los programas nacionales verticales administraron los fondos de Tesoro Público destinados para la compra y suministro de medicamentos para el tratamiento de TB y VIH. A partir de ese año se crea el SISMED, que integró las diferentes fuentes de financiamiento

15 Selección de Consorcios Ejecutores para el programa “Cerrando brechas: hacia el logro de los objetivos del milenio en TB y VIH en el Perú”. Componente VIH/SIDA. Licitación 002-2006 Care Perú. Pág. 5.

16 Ibid.

17 Las compras efectuadas por el MINSA no incluyen el financiamiento del SIS para el suministro de medicamentos ARV para niños y adolescentes asegurados. Los hospitales adquieren directamente los medicamentos ARV con los fondos remesados del SIS.

en un solo canal de suministro de medicamentos¹⁸. Bajo este modelo la DIGEMID, DGSP y el PAAG se repartían las funciones para normar, administrar fondos, administrar los procesos y evaluar el sistema.

En mayo del 2006, a través de la modificatoria del Reglamento de Organización y Funciones del MINSA, se asigna a la Oficina General de Administración, a través de sus Oficinas de Logística y de Recursos Estratégicos, las funciones de administración de los recursos públicos destinados a la compra y distribución de medicamentos estratégicos¹⁹ en los que se incluyen los medicamentos ARV y TB MDR. DGSP y DIGEMID asumen funciones normativas y de evaluación del sistema de suministro de medicamentos²⁰. El proceso de transferencia de funciones entre DIGEMID y ORE se dio en el transcurso del 2006.

A partir de enero 2007 ORE asume la totalidad de las funciones designadas a dicha oficina. Hasta el momento de la consultoría, la ORE no contaba con Reglamento de Organización y Funciones ni con Manual de Procedimientos Operativos. Se encuentra aun en proceso de estructuración que incluye la definición de responsabilidades según funciones y la incorporación de nuevo personal.

Los fondos provenientes del Fondo Global son administrados por CARE Perú, quien ejecuta los procesos de adquisición²¹. La adquisición se realiza en consideración a las necesidades establecidas por el MINSA. Para el almacenamiento de los productos adquiridos a través del Fondo Global, CARE subcontrata los servicios de almacenamiento a la ONG PROVIDA (ARVs), asimismo, coordina dicho proceso con la ONG SES (TB MDR) en base a un convenio de esta ONG con el MINSA. Los productos adquiridos con fondos del Tesoro Público ingresan al ACM (ARVs y TB MDR) y/o en DISA y DIRESA (TB MDR). La distribución de estos productos se realiza en función a las necesidades aprobadas a través de ORE y los productos son enviados directamente a los AEM de las DISA y DIRESA, y de éstos a los establecimientos de salud, donde se da inicio al tratamiento de los pacientes con TB MDR y VIH.

No se cuenta con normas y procedimientos establecidos que permitan una adecuada coordinación entre CARE Perú (y sus subreceptores) y el MINSA, en lo referente las actividades de suministro de medicamentos ARV y TB MDR adquiridos a través de los recursos del Fondo Global.

La información está disgregada entre las diferentes entidades involucradas y no se centraliza la información que permita una evaluación holística del sistema de suministro²². No se cuenta con herramientas para el monitoreo y evaluación del sistema. Los reportes gerenciales globales son

18 RM 1753-2002-SA/SM – Directiva del Sistema de Suministro Integrado de Medicamentos e Insumos Médico Quirúrgicos – SISMED Selección de Consorcios Ejecutores para el programa “Cerrando brechas: hacia el logro de los objetivos del milenio en TB y VIH en el Perú” Componente VIH/SIDA. Licitación 002-2006 Care Perú. Pag 5.

19 Se consideran medicamentos estratégicos a aquellos que son usados para el tratamiento de enfermedades consideradas de prioridad sanitaria, como TB y HIV.

20 DS 07-2006-SA (09 May 2006) – Modifica Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud

21 Hasta el año 2006 ejecutó procesos de compra para medicamentos ARV y TB MDR. A partir del año 2007 sólo realizará procesos de compra de medicamentos TB MDR.

22 La ORE es la unidad que, por las funciones asignadas en el MINSA, debería ejercer de unidad integradora de información, así como definir flujos de información.

inexistentes. La responsabilidad de evaluación y monitoreo del sistema de suministro de medicamentos estratégicos (incluidos los medicamentos ARV y TB MDR) encargada a ORE²³, es compartida aún con la DIGEMID²⁴.

En el Cuadro 1 se muestra la participación de las diferentes entidades en el suministro de medicamentos ARV y TB MDR según procesos, y en el Cuadro 2 los roles e interacciones entre los diferentes actores que participan en el suministro de medicamentos ARV y TB MDR.

Cuadro 1. Matriz de entidades según participación en el proceso de suministro de medicamentos ARV y para TB MDR

Instituciones vs Procesos	DIGEMID	Estrategias VIH/SIDA/TB	CARE	SES	PROVIDA	ORE	OGA	ACM	DISA	Redes	EE.SS. CS/PS/HOSP	CONAMUSA	SIS	INS	OGEI	OGE	Otros ^f
Selección	S	S															
Programación		S				S			S	S	S						
Adquisición			S			S ^h	S				S ^d						
Almacenamiento	S ^a			S	S	S ^c	S	S	S	S	S						S
Distribución				S	S	S		S	S	S							
Uso	S	S							S		S						S
Sistemas de apoyo																	
Organización	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S		S	S
Sistema de información	S	S		S	S	S	S	S	S	S	S		S		S	S	S
Marco legal	S	S				S											
Financiamiento		S ^b	S ^e				S					S	S				S ^g
Supervisión y monitoreo	S	S	S			S	S		S	S							
Garantía de la calidad	S													S			

S = Sí; EE.SS. = establecimientos de salud; CS = centros de salud; PS = puestos de salud; HOSP = hospitales.

a Solo a través de las BPA según normatividad.

b Sustentan y solicitan el financiamiento respectivo a través del MINSA.

c Desde el punto de vista de supervisión y monitoreo.

d Sólo los hospitales nacionales, para compra de medicamentos ARV para niños y para evitar la transmisión vertical en gestantes con VIH/SIDA.

e Es el receptor principal que administra el financiamiento que proviene del Fondo Global.

f Incluye a entidades tales como ONG (Impacta, Vía Libre), INPE, Fuerzas Armadas, Fuerzas Armadas del Perú, Fuerzas Policiales, Centros Universitarios, Médicos Sin Fronteras (MSF).

g Se refiere a MSF y en algunos casos a compras o donaciones que consiguen algunas ONG.

h Coordina los procesos de selección de adquisiciones de los recursos estratégicos.

²³ DS 07-2006-SA (09 mayo 2006) – Modifica Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud.

²⁴ DIGEMID organizó la evaluación nacional del SISMED en marzo 2007, donde ORE participó como invitado. La disponibilidad de los medicamentos, incluidos los estratégicos, cualquiera sea su fuente (Tesoro Público, Fondo Global) son evaluados en esta reunión nacional.

Cuadro 2. Roles e interacciones de actores que participan en el sistema de suministro de ARVs y TB MDR

Actor	Rol	Interacción
CARE	Receptor principal del financiamiento del Fondo Global; asume la responsabilidad legal sobre la administración de los recursos. Realiza proceso de adquisición de medicamentos ARV y TB MDR.	DIGEMID DGSP OGA/ORE CONAMUSA PROVIDA
PROVIDA	Entidad contratada por CARE para actuar como operadora logística del suministro de los ARVs. Responsable del almacenamiento y traslado de los medicamentos ARV a los distintos puntos de abastecimiento definidos por el MINSA. Realiza trámite de obtención de Registro Sanitario para productos adquiridos por CARE.	CARE OGA/ORE DIRESA DIGEMID
CONAMUSA	Coordina la ejecución del apoyo financiero del Fondo Global en VIH/SIDA y TB. Monitorea los procesos del suministro de medicamentos ARV. Participa en el proceso de adquisición a través de su representante en el comité de compras de CARE Perú.	DIGEMID DGSP OGA/ORE CARE OGE INS
DGSP	Las ESN VIH/SIDA Y TB son responsables de los procesos de selección (esquemas de tratamiento) y uso de ARVs y medicamentos TB MDR, en coordinación con la DIGEMID. Monitorean y evalúan el cumplimiento de las Normas Técnicas. Establecen los criterios de programación.	DIGEMID OGA/ORE DIRESA OGE INS CARE
DIGEMID	Responsable de regular, articular el suministro de medicamentos. Actualiza el PNME y monitorea las reacciones adversas medicamentosas. Responsable de normas técnicas sobre medicamentos y funcionamiento de sistema de suministro.	DGSP OGA/ORE DIRESA OGE CARE
OGA/ORE	Coordina y ejecuta los procesos de suministro de medicamentos estratégicos: programación, adquisición, almacenamiento y distribución. Coordina con CARE la distribución de medicamentos ARV y con SES la distribución de los medicamentos de TB MDR.	DGSP DIGEMID DIRESA OGE CARE
OGEI	Provee información básica relevante los indicadores epidemiológicos del VIH/SIDA y TB en el país. Los estimados de la población PVVS y las tendencias del VIH/SIDA sirven como insumo básico para la programación de medicamentos ARV.	DGSP DIGEMID OGA/ORE INS
INS	Dirige la Red Nacional de Laboratorios para el monitoreo del TARGA y tratamiento de TB MDR. Coordina permanentemente con la ESN-PCIT-VIH/SIDA y TB MDR, a fin de garantizar la realización de las pruebas y el reporte oportuno de resultados.	DGSP INS CONAMUSA DIRESA
SIS	Responsable de garantizar el financiamiento del tratamiento ARV a niños hasta los 17 años y a gestantes, poblaciones que corresponden a los planes de atención A y C, a nivel de institutos y hospitales del MINSA.	HOSPITAL DIRESA
DISA/DIRESA	Responsable de conducir, gerenciar, monitorear y evaluar el funcionamiento del SISMED y medicamentos estratégicos en sus jurisdicciones. Realiza las programaciones y eleva los requerimientos de medicamentos ARV y TB MDR, según casos presentados.	DGSP DIGEMID INS PROVIDA OGA/MINSA

Marco normativo

En el sistema de suministro de medicamentos ARV y TB MDR en el Perú intervienen diferentes instituciones, algunas ligadas a otras dentro de una misma organización pero en diferentes niveles (DIGEMID, DGSP, ORE, DIRESA); a otras mediante convenios y contratos (MINSA, Fondo Global, CARE, PROVIDA, SES); y a otras con escasa coordinación por ser órganos externos al MINSA (SIS, EsSalud)²⁵. Cada institución cuenta con su propio modelo de organización y normas que la rigen. En el caso de las instituciones del Estado, algunos procedimientos (adquisición, financiamiento, abastecimiento, otros) se rigen por normas supra institucionales (Ministerio de Economía y Finanzas [MEF], Consejo Superior de Contrataciones y Adquisiciones del Estado [CONSUCODE], Aduanas, otros).

Las compras de medicamentos que realiza CARE se ejecutan según las normas establecidas por el Fondo Global, mientras que las adquisiciones que realiza el MINSA, EsSalud y Hospitales Nacionales se enmarcan según las normas de adquisiciones del Estado. La diferente fuente de financiamiento permite que los procedimientos de adquisición, almacenamiento distribución puedan enmarcarse en un marco legal diferente. Los medicamentos adquiridos a través de CARE y que se encuentran en los almacenes de PROVIDA y SES son administrados bajo normas internas propias de cada entidad. Sin embargo, existe un dispositivo legal²⁶ de que una vez que son recibidos en instituciones del MINSA, por tratarse de productos de una donación al país, deben adecuarse a las normas de abastecimiento del Estado.

No se ha dispuesto la incorporación de la programación y adquisición de medicamentos ARV para pacientes con VIH menores de 18 años, cuya atención y tratamiento es financiada por el SIS. Es decir, los hospitales que reciben dicho financiamiento realizan sus compras independientemente, sin participar en las compras centralizadas de medicamentos ARV que dirige el MINSA.

El nuevo Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del MINSA ha asignado a la ORE las funciones de gestión de los procesos de suministro de medicamentos estratégicos desde el 2006²⁷. La creación de esta oficina, y su rol como actor directo en el suministro de medicamentos, hace necesaria una evaluación y adecuación de la Directiva SISMED²⁸ que anteriormente normaba el suministro para incorporar esta oficina y las nuevas responsabilidades de gestión.

Las limitaciones de infraestructura y equipamiento de los almacenes de medicamentos en las DIRESA y el ACM impiden el cumplimiento de la norma técnica de almacenamiento, BPA. A pesar de la existencia de medicamentos vencidos deteriorados en los almacenes, en general no se aplican las normas técnicas y administrativas de baja de productos farmacéuticos que permitan a las instituciones proceder a la destrucción de dichos productos.

25 El SIS es un organismo público descentralizado y EsSalud depende del Ministerio del Trabajo.

26 Al existir resoluciones de aceptación de donación de los productos adquiridos a través de CARE, éstos se convierten en bienes del estado, y por lo tanto su administración y uso se rigen en base a las normas de abastecimiento del sector público.

27 A partir de junio 2006.

28 La Directiva SISMED define el marco general del abastecimiento de medicamentos del MINSA, incluidos los medicamentos estratégicos. El nuevo ROF del MINSA elimina e incorpora nuevos actores, así como redefine nuevas responsabilidades en la gestión del suministro del país.

La dispensación del medicamento por un farmacéutico, normada por ley, es obviada en los procedimientos de aplicación de la terapia farmacológica a los pacientes TB MDR. La entrega del medicamento al paciente es asumida por los responsables del programa, donde no interviene el profesional farmacéutico.

A continuación en el Cuadro 3 se detalla la relación de documentos normativos, administrativos y técnicos, directamente vinculados al suministro de medicamentos ARV y TB MDR.

Cuadro 3. Normatividad relacionada al sistema de suministro de medicamentos ARV y TB MDR

Tipo	Nº norma	Alcance	Fecha
Documentos marco MINSA	Ley 26842	Ley General de Salud	20 julio 1997
	Ley 27657	Ley del Ministerio de Salud	
	DS 023-2005-SA	Aprueba Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud	
	DS 07-2006-SA	Modifica Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud; creación de ORE	9 mayo 2006
	RM 1240-2004/MINSA	Política Nacional de Medicamentos	24 diciembre 2004
	Ley 27657	Tratamiento ARV gratuito a los niños hasta los 17 años financiado SIS	
Documentos técnicos normativos – DGSP	RM 729-2003 – SA/DM	Aprueba documento “La Salud Integral. Compromiso de Todos. El Modelo de Atención Integral de Salud”	20 junio 2003
	RM 771-2004/MINSA	Establece ESN del Ministerio de Salud y órganos responsables	27 julio 2004
	RM 1052-2004/MINSA	Norma Técnica de manejo de Antiretrovirales y Reacciones Adversas para el Médico de Atención Integral de las Personas viviendo con el VIH/SIDA	8 noviembre 2004
	RM 162-2005/MINSA	Norma Técnica: “Actualización en la Atención de Pacientes con Tuberculosis Multidrogoresistente”	3 marzo 2005
	RM 311-2005/MINSA	Norma Técnica para el Tratamiento Antiretroviral de Gran Actividad – TARGA en adultos infectados por el VIH	25 abril 2006

Resultados y Discusión

Tipo	Nº norma	Alcance	Fecha
Documentos técnicos normativos – DIGEMID	RM 585-99-SA/DM	Aprueba Manual de Buenas Prácticas de Almacenamiento de productos farmacéuticos y afines	4 diciembre 1999
	D. S. Nº 021-2001-SA	Modifica el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos y Afines	16 julio 2001
	RM 1753-2002-SA/SM	Directiva del Sistema de Suministro Integrado de Medicamentos e Insumos Médico Quirúrgicos – SISMED	10 noviembre 2002
	RM 367-2005/MINSA	Modificatoria de Directiva del Sistema de Suministro Integrado de Medicamentos e Insumos Médico Quirúrgicos SISMED	19 mayo 2005
	RM 414-2005/MINSA	Aprueba Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales	31 mayo 2005
	RM 645-2006/MINSA	Procedimiento para compra de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales	14 julio 2006
Otros documentos MINSA	RM 480-2006/MINSA	Liquidación del Programa de Administración de Acuerdos de Gestión – PAAG	19 mayo 2006
	R VM Nº 319-2006-SA-DVM	Aprueba el Proceso de Selección de la Licitación Pública Según Relación de Ítems por Subasta Inversa	
CONSUCODE	D.S. Nº 083-2004-PCM	Aprueba el Texto Único Ordenado de la Ley de Contrataciones y Adquisiciones de Estado, Ley Nº 26850	
	D.S. Nº 084-2004-PCM	Reglamento de la Ley de Contrataciones y Adquisiciones del Estado	
	Res. 094-2007-CONSUCODE/PRE	Reglamento de la Modalidad de Selección por Subasta Inversa	22 febrero 2007
Normas administrativas	Ley Nº 27444	Ley de Procedimientos Administrativos Generales	11 abril 2001
	Decreto Ley 22056	Creación del Sistema de Abastecimiento	29 diciembre 1977
	Res. Jefatural Nº 118-80-INAP/DNA	Normas generales del Sistema de Abastecimiento	17 agosto 1980
	Res. Jefatural Nº 335-90-INAP/DNA	Manual de Administración de Almacenes para el Sector Público Nacional	25 julio 1990
Otros documentos normativos	Ley 27450	Exonera del Pago del Impuesto General a las Ventas y de los derechos arancelarios a los medicamentos para Tratamiento Oncológico y VIH/SIDA	18 mayo 2001
	D.S. Nº 236-2001-EF	Relación de medicamentos e insumos para el tratamiento oncológico y VIH/SIDA, para efectos de liberación de pago del impuesto general a las ventas y derechos arancelarios	21 diciembre 2001

Procesos básicos del suministro de medicamentos para VIH/SIDA y TB MDR

Selección

Las características más relevantes de la selección de ARVs, descritas en el informe de CARE Perú sobre la evaluación del sistema de suministro de ARVs en el Ministerio de Salud²⁹ y referidas al período mayo-julio de 2006, siguen siendo las mismas:

- Las guías de tratamiento están contenidas en Normas Técnicas y Directivas oficiales.
- No existen reportes formales sobre el proceso de selección, es decir, reportes sobre la elaboración/revisión de esquemas de tratamiento.
- No se aplican los principios de la medicina basada en la evidencia para la elaboración y revisión de las guías de tratamiento ni para la selección de los ARVs del Petitorio.
- Hay una falta de correspondencia, en cuanto a los ARVs, entre los esquemas de tratamiento y el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales, debido principalmente a una inadecuada coordinación entre la DIGEMID y las Estrategias Sanitarias. Sin embargo, actualmente esta situación ha venido mejorando en los últimos seis meses.
- Los esquemas oficiales de tratamiento incluyen 7 inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INTR), 2 inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INNTR) y 6 inhibidores de proteasa (IP), totalizando 15 ARVs. Se debe tener en consideración que la 14ta Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS³⁰ incluye 5 INTR, 2 INNTR y 5 IP.
- En contraste al elevado número de esquemas de tratamiento utilizados en la práctica, en la mayoría de pacientes se aplica un número reducido de esquemas.

Más adelante, en la parte correspondiente a la Evaluación de los Esquemas de Tratamiento (uno de los temas objeto de la presente consultoría) se presentará con mayor detalle los aspectos relacionados con la selección de ARVs. No obstante, se debe manifestar que en los últimos seis meses (agosto 2006 a enero 2007) se han observado algunos cambios significativos como:

- Incremento del número de esquemas de tratamiento lo cual resulta preocupante por el poco tiempo transcurrido:
 - Para pacientes adultos: de 48 a 71³¹ (incluye 4 esquemas que difieren sólo por la concentración de un ARV: estavudina [D4T], didanosina [DDI], efavirenz [EFV]). Este incremento es de un 48%.

²⁹ CARE Perú. Agosto 2006. Informe Final de Consultoría “Evaluación de la Gestión del Suministro de ARVs en el contexto de la Iniciativa TARGA del Ministerio de Salud”.

³⁰ WHO Model List of Essential Medicines, 14th List, March 2005.

³¹ Ministerio de Salud-ESN-PCITSVIH/SIDA. Enero 2007. “Consolidado de Casos por Combinación de Medicamentos por EESS-MINSA” (Reporte electrónico).

- Para niños: de 9 a 18³² esquemas (lo que equivale a un aumento del 100%). Se debe tener en cuenta que 11 de los 18 esquemas de niños son similares a los de adultos.

El incremento de número de esquemas de tratamiento se debe a las siguientes razones: por el tiempo transcurrido se están viendo mayor número de casos complicados por reacciones adversas medicamentosas o fallas al tratamiento; otra razón es simplemente la falta de adherencia a las guías oficiales (del 2003) que se deben actualizar; falta, asimismo, un mecanismo de supervisión más estricto (los niños no constituyen prioridad para la Estrategia Sanitaria).

- Empleo de nuevas concentraciones de algunos ARVs. Se ha incorporado en algunos esquemas el EFV de 800 mg y la DDI de 250 mg, concentraciones no contempladas en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales, cambios que debieran ser sustentados técnicamente y aprobados por la DIGEMID.
- Se ha excluido, prácticamente, en los esquemas de tratamiento, al indinavir (IDV) (se está usando en un solo paciente pediátrico). Este IP incluido en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales, no es considerado en las Normas Técnicas de TARGA del Ministerio de Salud, pero se sigue utilizando en el Seguro Social. La DIGEMID debería haber incluido en las fichas técnicas, la revisión de este ARV.
- Se ha comenzado a utilizar en un esquema de tratamiento, el INTR emtricitabina (FTC) que está siendo provisto al igual que el TDF, por el laboratorio farmacéutico, hecho que debiera ser monitoreado cuidadosamente por la ESN-PCITS-VIH/SIDA ya que ambos ARVs son de alto costo.

Se debe, sin embargo, resaltar los siguientes hechos y avances que son, realmente, significativos:

- Las guías de manejo para el VIH/SIDA están en proceso de actualización (Normas Técnicas para pacientes adultos y niños y para la prevención de la transmisión vertical madre-niño) y se espera un mejor nivel de sistematización y de rigor técnico en el proceso.
- La coordinación entre la ESN-PCITS-VIH/SIDA (DGSP) y la DIGEMID se ha fortalecido, lo que conducirá, entre otros resultados positivos, a la esperada concordancia entre los esquemas del TARGA y el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales.
- La Sanidad de las Fuerzas Policiales así como de las Fuerzas Armadas (instituciones del sector salud) no sólo participan en los Comités de Expertos sino también están, paulatinamente, adoptando las normas técnicas de manejo del VIH/SIDA del Ministerio de Salud.
- A iniciativa del más alto nivel político (Presidencia de la República) se está trabajando un Petitorio Único o Integrado que será oficial para todos los componentes del sector salud (incluyendo a la Seguridad Social, Fuerzas Armadas y Policiales). Este hecho facilitará la iniciativa de contar con normas únicas de tratamiento ARV, consolidar compras vía subasta

³² Ministerio de Salud-ESN-PCITS-VIH/SIDA. “Esquemas de Tratamientos de Niños-Diciembre 2006,” Base EPI Info (Reporte electrónico).

inversa y es una buena coyuntura para promover el uso racional a través de una serie de acciones (por ejemplo: discusión y revisión de los esquemas de tratamiento).

En relación a la selección de los medicamentos para el tratamiento de la TB MDR se identificaron los siguientes hechos:

- Las Guías de tratamiento están contenidas en Normas Técnicas y Directivas oficiales.
- La Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis (ESN-PCT) incluye, para el tratamiento de pacientes con TB MDR, los 12 fármacos siguientes:

○ Cicloserina	tableta	250mg
○ Kanamicina	inyectable	1g
○ Ciprofloxacino	tableta	500mg
○ Etionamida	tableta	250mg
○ Etambutol	tableta	400mg
○ Pirazinamida	tableta	500mg
○ Capreomicina	inyectable	1g
○ Amikacina	inyectable	500mg
○ Ácido paraminosalicílico	frasco (polvo)	800mg
○ Ácido paraminosalicílico	sachet	4 g
○ Amoxicilina + ácido clavulánico	tableta	500mg +125mg
○ Moxifloxacino	tableta	400mg
- De todos estos, los 9 primeros están incluidos tanto en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales³³ como en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS. Además, la amoxicilina + ácido clavulánico también figura en el Petitorio Nacional pero como betalactámico de uso restringido. El moxifloxacino no está considerado en esta lista nacional ni en la Lista Modelo de OMS.
- Se debe hacer notar que el moxifloxacino no cuenta con suficientes estudios clínicos, a nivel nacional o internacional, para su uso como fármaco para TB MDR (revisar monografía en el Producto 3) por lo que su inclusión en los esquemas de tratamiento debiera ser en calidad de fármaco en investigación, de acuerdo a la normatividad legal vigente.
- Al igual que para el caso de los medicamentos ARV no se cuenta con reportes formales sobre el proceso de selección de los medicamentos para el tratamiento de la TB MDR.

Programación

El proceso de programación define las necesidades de medicamentos y el financiamiento requerido para su adquisición con la finalidad de garantizar la disponibilidad de los mismos para una población definida de pacientes y para un periodo determinado.

³³ Ministerio de Salud – Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas: Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales, 2005.

De acuerdo a la R.M. N° 007-2006-SA, la ORE es la entidad responsable de realizar el proceso de programación de los recursos estratégicos, que incluye a medicamentos ARV y TB MDR. La DIGEMID está brindando apoyo técnico en esta primera programación de la ORE, la cual corresponde a medicamentos para el periodo mayo 2007 – abril 2008.

Los criterios de programación han sido previamente definidos por DGSP y la DIGEMID³⁴. Se utiliza el método de perfiles epidemiológicos para la estimación de necesidades de medicamentos ARV y para TB MDR, para lo cual, han considerado como insumos básicos la información de número de casos y tendencias, medicamentos en tránsito, sobrestocks, precios referenciales, stocks de medicamentos en el ACM, PROVIDA, SES y establecimientos prestadores de salud. Esta información es obtenida a través de la Base de Datos del SISMED, el Sistema Integrado de Gestión Administrativa (SIGA), reportes de consumos y stocks de las DISA y reportes de stock de PROVIDA Y SES. Actualmente, la información no se encuentra integrada en una sola unidad; sin embargo, la ORE tiene bajo su responsabilidad dicha coordinación.

La ORE centraliza la demanda (necesidades de medicamentos) y luego ve el financiamiento del Fondo Global a través de CARE (VIH y TB MDR). Luego se suma el monto de financiamiento del Estado y se hacen los ajustes correspondientes a la programación (cuando el financiamiento es insuficiente) y se define el cuadro de requerimiento, el cual es entregado a la OGA para que proceda al proceso de adquisición.

La programación, hasta el 2006, que cubre parte del 2007 fue realizada por DIGEMID en coordinación con la DGSP (ESN). Hasta mayo 2007 estaba programado garantizar la disponibilidad de dichos medicamentos a través de los procesos de adquisición por la Licitación Pública (LP) 0001-2006 (ARVs) y la LP 0003-2005 (última compra de medicamentos para TB y otros más). Sin embargo, debido al desabastecimiento de algunos productos, se ha solicitado al proveedor adelantar la entrega de mayo para el mes de abril.

La programación del 2007 debería haber estado lista en noviembre del 2006. Sin embargo, la ORE todavía está haciendo los ajustes finales a la programación debido a que están verificando información³⁵ de stocks, ingresos en tránsito y sobrestocks (las DISA y Unidades Ejecutoras remiten información en formato previamente definido por ORE). Se espera que el cuadro de necesidades sea remitido a la OGA en el mes de abril para que proceda a la ejecución del siguiente proceso de adquisición.

La programación 2007 considera las necesidades de medicamentos ARV para un total de 8812 pacientes (5922 continuadores y 2890 nuevos) con VIH/SIDA, que implica una demanda global de 23.935.444 soles nuevos (PEN). En dicha programación también se consideran 1648 pacientes de TB MDR proyectados. Sin embargo debido al financiamiento disponible dichos montos han sido ajustados³⁶.

³⁴ Todavía no hay un Manual de Procedimientos que describa los criterios técnicos y cálculos para el proceso de programación de medicamentos estratégicos en VIH/SIDA y TB MDR.

³⁵ Refieren que la información del SISMED no es confiable, pues es diferente a la información remitida por el Director de la DISA a la ORE, por lo cual se toma en cuenta ésta última. Es decir, no se usa la información del SISMED para fines de programación.

³⁶ Datos obtenidos de la ORE.

A nivel central no ha sido definido quien debe hacer la programación de necesidades de ARVs para pacientes menores de 18 años que tienen cobertura del SIS. Actualmente, cada hospital³⁷ realiza su propia programación y la compra de los productos, situación que es de conocimiento del nivel central. Debido a problemas de desabastecimiento de medicamentos ARV en el Instituto de Salud del Niño en el mes de marzo 2007, se ha solicitado apoyo a la ORE para la programación de ARVs para llevar a cabo una compra central.

Según entrevistas a actores responsables del nivel central y DISA, los establecimientos de salud y/o DISA tienen como política hacer programaciones consignando mayor número de medicamentos ARV y TB MDR de los que realmente necesitan, lo cual distorsiona la estimación real de las necesidades de dichos medicamentos y podría ser la causa de desabastecimiento, sobrestock y vencimientos de productos. Esto es debido a la atención parcial de medicamentos ARV y TB MDR en años anteriores.

No se evidencia el seguimiento o evaluación comparativa de la programación anual de medicamentos ARV y TB MDR con el consumo real para el periodo correspondiente. Esto resulta esencial para ajustar los criterios de programación, detectar con prontitud riesgos de desabastecimiento y sobrestock que conduzcan a vencimiento de productos, y a partir de ello destinar más recursos a aquellos productos que requieran más presupuesto para su adquisición. Asimismo, no se han definido los stocks de seguridad en cada nivel de almacenamiento (ACM, Almacén de DISA y establecimientos de salud), que permita incluir en la programación dicha información.

Adquisición

El proceso de adquisición comprende todas las actividades para la obtención de los productos de acuerdo a las cantidades y especificaciones establecidas en la programación.

Las adquisiciones de medicamentos ARV y para TB MDR en el periodo 2003-2006 se basaron en la normatividad legal del MINSA³⁸ y la política institucional de CARE³⁹. En el MINSA la modalidad de compra fue por licitación pública y en el caso de CARE a través de concurso por invitación, en concordancia con los procedimientos permitidos por el Fondo Global. El Cuadro 4 muestra los montos de compra por cada mecanismo en los diferentes años del programa.

37 Según la ESN-CPITS-VIH/SIDA, a diciembre del 2006 se han reportado 22 hospitales que brindan atención a niños con financiamiento del SIS, en el ámbito nacional.

³⁸ Ley de Adquisiciones y Contrataciones del Estado y su modificatoria (Ley N° 28267), Texto Único Ordenado de la Ley de Adquisiciones y Contrataciones del Estado, sus normas modificatorias y complementarias (D.S. N° 083-2004-PCM, y Reglamento de la Ley de Adquisiciones y Contrataciones del Estado (D.S. N° 084-2004-PCM).

³⁹ Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria/CARE. 2004. Plan de compras del primer año de operación del Proyecto del Fondo Global en el Perú.

Cuadro 4. Montos adjudicados en compras de medicamentos ARV y TB MDR, 2004 – 2006 (USD)

Entidad	Estrategia	2004	2005	2006
CARE	VIH/SIDA	3.609.082,57	1.460.324,20	1.419.710,94
	TB MDR	864.849,42	3.188.656,26	1.356.592,73
MINSA*	VIH/SIDA	683.106,33*		4.501.153,03
	TB MDR		5.606.719,43	

Fuentes: CARE Perú – Administración. MINSA: LP 001-2006-PAAG (Adquisición de ARVs) y LP 003-2005-PAAG (Adquisición de antituberculosos).

* El proceso se inició en el 2003 y se adjudicó en el 2004.

Nota: Conversión de nuevos soles a dólares según tipo de cambio (PEN 3.20).

La responsabilidad del proceso de adquisiciones en el MINSA corresponde a la OGA a través de la Oficina de Logística y Oficina de Programación y Adquisiciones, con apoyo o coordinación técnica de la ORE (2007) y la DIGEMID (hasta el 2006).

La LP 001-2006-PAAG (Adquisición de ARVs) y la LP 003-2005-PAAG (TB MDR) fueron divididas en tres entregas. Los montos adjudicados para cada licitación fueron por el monto total de PEN 17.886.451,05 (USD 4.501.153,03) y PEN 14.359.493,87 (USD 5.606.719,43) respectivamente. No ha habido retrasos significativos en la entrega de los productos y está en proceso de ingreso la última entrega para ambas licitaciones.

Según cláusulas de contrato, para el caso de los productos correspondientes a TB MDR se han definido la modalidad “entrega en destino” donde el proveedor entrega directamente los productos a los almacenes de las DISA/DIRESA según cuadro previamente definido por las áreas técnicas del MINSA. En el caso de los ARVs, ingresan al ACM.

En diciembre del 2006, se inició por primera vez en el país, la modalidad de compras corporativas vía subasta inversa con participación conjunta del MINSA, EsSalud, Fuerzas Armadas y Fuerzas Policiales, bajo la conducción de la OGA y DIGEMID. Esta nueva modalidad de adquisición ha logrado un ahorro aproximado de PEN 10 millones (15%). Los resultados de la primera compra bajo esta modalidad se observan en el Cuadro 5. Un reto importante a cargo de la OGA será el monitoreo del cumplimiento de las entregas completas y oportunas por parte de los proveedores, pues se han evidenciado problemas de este tipo⁴⁰.

Esta nueva modalidad tiene ciertas ventajas respecto a las modalidades de licitación pública que se venían ejecutando en la compra de medicamentos ARV y para TB MDR. La ventaja más crítica está representada por los tiempos de ejecución de compra, pues anteriormente el tiempo promedio era entre 12 a 14 meses⁴¹; en esta nueva modalidad de adquisición vía subasta inversa el tiempo de demora de compra hasta la adjudicación de la buena pro ha sido de 27 días, y la suscripción de contratos 26 días adicionales (tiempos que se pueden reducir en las futuras

⁴⁰ Según entrevista a representantes de CARE y DISA Lima Ciudad y referido a licitaciones públicas del 2006.

⁴¹ Línea Basal de Política Nacional de Medicamentos. Política – DIGEMID. Lima, Perú, 2005.

compras)⁴². Es decir, la política de compras de medicamentos vía subasta inversa es la más acertada en términos de tiempo, precios y oportunidad.

El requisito básico, para la compra por la modalidad de subasta inversa es que cada producto tenga elaborada, aprobada y presentada una Ficha Técnica en la página Web del Sistema Electrónico de Adquisiciones y Contrataciones del Estado. Cada Ficha Técnica establece el procedimiento para el aseguramiento de la calidad de los productos que deben ser entregados por el proveedor. En el caso de los medicamentos ARV y para TB MDR no todos tienen elaborada la respectiva ficha. Se espera que la adquisición de dichos medicamentos correspondiente a la programación del 2007 se realice aplicando esta nueva modalidad de adquisición.

Cuadro 5. Resultado de la primera adquisición de medicamentos por la modalidad de subasta a la inversa presencial

Resultados finales	No medicamentos	Porcentaje de medicamentos
Consentidos	157	83,50
En revisión	8	4,25
Desiertos	23	12,25
Total	188	100,00

El valor referencial de dicho concurso público fue de PEN 184 millones, incluyendo el impuesto general a las ventas, todo tipo de tributos, seguros, transporte, inspecciones y pruebas. En total se inscribieron 48 postores habilitados que participaron en este proceso de compra. De los 188 medicamentos programados en la compra por esta nueva modalidad, solo se consideraron 3 ARVs solicitados por EsSalud. El MINSA no consideró estos medicamentos pues ya había ejecutado la Licitación Pública N°. 0001-2006-PAAG “Adquisición de Medicamentos Antirretrovirales”.

Cuadro 6. Medicamentos ARV adjudicados en la compra por la modalidad de subasta inversa

Nº Ítem	Medicamento	Unidad medida	Cantidad comprar	Precio puja	Precio compra	Empresa adjudicada	Monto PEN adjudicado
070	Lopinavir/ritonavir	Cápsula	874.929	330	276,5	Eske	2.595.887,64
076	Saquinavir	Cápsula	1.085.410	180	156,5	RMPe	1.953.738,00
077	Ritonavir	Tableta	473.720	250	171,5	Bristol	729.528,80

En esta compra se obtuvo una disminución de precios del 16,21% para lopinavir/ritonavir, 13,05% para saquinavir y 32,40% para ritonavir, en relación al precio referencial de compra. Así también, se obtuvo un precio menor en 36,2%, 10% y 1,33% para lopinavir/ritonavir, saquinavir y ritonavir, en relación a los precios adjudicados en la última compra realizada por el MINSA en el año 2006. El Cuadro 6 presenta los medicamentos ARV adjudicados y el precio de compra.

⁴² La convocatoria se inició el 3 de diciembre y la buena pro se adjudicó el 29 de diciembre. La firma de contratos se realizó el 24 de enero 2007 (CONSUCODE. SEACE: <http://www.seace.gob.pe>).

Bajo esta nueva modalidad cada Unidad Ejecutora debe enviarle al contratista la orden de compra (O/C), requisito para que se haga efectiva la entrega de los productos adjudicados a los 60 días de la suscripción del contrato o según el cronograma de entrega que se estipule en él. Según entrevistas a los actores del nivel central se ha encontrado que actualmente, un problema importante es que no se están entregando las O/C con oportunidad al proveedor, tanto a nivel de DISA como en hospitales.

Como se ha mencionado anteriormente, las compras para el tratamiento del VIH/SIDA en pacientes menores de 18 años están financiadas por el SIS. Sin embargo, debido a la falta de coordinación entre la DIGEMID, ORE, DGSP, DISA y el SIS, hasta la fecha actual, no se ha realizado una compra nacional para garantizar la disponibilidad de estos recursos estratégicos. La compra de estos medicamentos es fragmentada, es decir, la realiza cada hospital por separado, lo cual conlleva a pérdidas en economía de escala, pérdida de oportunidad (desiertos), desabastecimientos permanentes, mayor riesgo de resistencia a los ARVs. La falta de información de proveedores y precios referenciales por parte de dichas unidades ejecutoras, sumados a los reembolsos inoportunos del SIS (que incluyen rechazos de fichas) constituyen problemas que deben ser abordados de inmediato por tratarse de una población vulnerable.

El Instituto de Salud del Niño es el prestador que atiende la mayor población de niños con VIH/SIDA. En marzo del 2007 se ha observado desabastecimiento de medicamentos ARV. Frente a esta situación, se ha solicitado el apoyo a la ORE. Esta problemática se repite en casi todos los hospitales que tienen niños en tratamiento ARV, por lo que una sola compra conjunta a nivel central con fondos del SIS sería lo más recomendable.

Como se puede apreciar en el Cuadro 7, los hospitales han pagado un precio entre 9 a 12 veces mayor por el producto lamivudina 50 mg/5 mL frasco x 100 mL que el precio pagado en la compra de CARE. En el caso del abacavir se pagó 3 veces más el precio de compra de CARE.

Cuadro 7.

CUADRO COMPARATIVO DE PRECIOS DE 04 MEDICAMENTOS ARVS REPORTADOS EN ADQUISICIONES DE CARE, ISN Y HNA LOAYZA

DESCRIPCION	Precios CARE * US\$ (A)	ISNIÑO US\$ (B)	HN DAC CARRION US\$ (C)	Proporción B/A	Proporción C/A	Proporción C/B
ABACAVIR 300 mg TAB	1.32	4.39		3.3		
NELFINAVIR MESILATO 50 mg/g PLV 144 g **	48.79	33.61	44.00	0.7	0.90	1.31
LAMIVUDINA 50mg/5ml Fco x 100 ml	2.14	20.00	27.03	9.3	12.63	1.35
NELFINAVIR MESILATO 250 mg TAB	0.44	0.58	0.64	1.3	1.45	1.10

* Los precios de CARE corresponden a la última compra 2006.

** Corresponde a la primera compra realizada por CARE (2004)

Los precios de los hospitales han sido obtenidos de la Base de Datos de precios reportados por entidades del Sector Público a la DIGEMI (2006)

Cuadro 8.

MEDICAMENTOS EN CALIDAD DE DESIERTOS BAJO LA MODALIDAD DE ADQUISICIÓN DE MENOR CUANTIA EN EL INSTITUTO DE SALUD DEL NIÑO (ISN) Y HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA (HNA LOAYZA)

ENTIDAD	Nº Convocatoria	PRODUCTO	FECHA CONVOCATORIA	FECHA BUENA PRO	ESTADO	VALOR REFERENCIAL (S/)
ISN	1	LIPONAVIR 80 MG/ML +RITONAVIR 20 MG/ML SUSP. X 160 ML	24-feb-06	10-Mar-2006	DESIERTO	3977,58
ISN	1	ZIDOVUDINA 10 MG/ML	11-abr-06	28-Abr-2006	DESIERTO	7366
ISN	1	EFAVIRENZ 200 MG TAB (CAJA X 90 TAB)	11-abr-06	28-Abr-2006	DESIERTO	90
ISN	1	ABACAVIR 300 MG TAB	11-abr-06	28-Abr-2006	DESIERTO	4218
ISN	1	LAMIVUDINA 10 MG/ML SOL ORAL 240 ML	11-abr-06	28-Abr-2006	DESIERTO	2944
ISN	1	ZIDOVUDINA 100 MG TAB	09-jun-06	21-Jun-2006	DESIERTO	66
HNA LOAYZA	2	ZIDOVUDINA 50 MG/5 ML X 240 ML JARABE	14-jul-06	19-Jul-2006	DESIERTO	3672
HNA LOAYZA	2	NELFINAVIR POLVO X 50 MG	14-jul-06	19-Jul-2006	DESIERTO	1756,3
HNA LOAYZA	2	LOPINAVIR + RITONAVIR 80 MG X 160 ML	14-jul-06	19-Jul-2006	DESIERTO	3038,66
HNA LOAYZA	2	ABACAVIR 300 MG	14-jul-06	19-Jul-2006	DESIERTO	1080,24

Según el Cuadro 8 se observa que seis productos en Instituto de Salud del Niño y cuatro productos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza quedaron en situación de desiertos en periodo de marzo a abril del 2006. Asimismo, en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza la adquisición correspondía a una segunda convocatoria. Según comentarios desarrollados en el Foro de Químico Farmacéuticos del TARGA la situación es similar en todo el país.

Según los Cuadros 7 y 8 se puede apreciar que los procesos de adquisición de medicamentos ARV realizados por Unidades Ejecutoras no cumplen con los criterios de eficacia, oportunidad y eficiencia.

En relación a las compras realizadas por CARE, se refieren problemas de compras en TB debido a que el Comité de Luz Verde obliga a comprar a un proveedor único (IDA), generando monopolio, con las consecuentes desventajas que implica dicho sistema. Por ejemplo, el proveedor pone sus propias reglas en relación a fechas de entrega (por confirmar), fechas de vencimiento (por ejemplo el ácido paraminosalicílico sachet y frasco de 100 g granulado llegó con ocho meses de vigencia), y tipos de medicamentos (por ejemplo entrega 30% genéricos y 70% de marca, siendo los segundos de mayor costo). Refieren que para ARVs se tiene un mayor número de oferentes y CARE tiene mas posibilidad de negociar las reglas de compra y capacidad de negociar mejores precios, la fecha de expiración de los productos, la calidad y tiempos de entrega.

Almacenamiento y gestión de stock

El almacenamiento es un proceso técnico administrativo que comprende las etapas de recepción, almacenamiento, distribución y gestión de inventarios de los medicamentos en custodia. El objetivo principal de dicho proceso es mantener los medicamentos en óptimas condiciones de calidad para su distribución y entrega final al paciente, para lo cual debe cumplir con las buenas prácticas de almacenamiento acorde a la normatividad vigente⁴³.

43 Midzuaray, A., R. Cruzado y R. Espinoza. 2006. "Evaluación de la gestión del suministro de medicamentos antiretrovirales en el contexto de la iniciativa TARGA del ministerio de Salud con el apoyo financiero del Fondo Mundial". Lima, Perú: CARE/MINSa.

El almacenamiento de medicamentos ARV y para TB MDR se realiza en distintos niveles con participación de entidades internas del MINSA como el ACM, DISA, Redes, establecimientos de salud y entidades externas, tales como, PROVIDA, SES, y ONG, entre otras.

Existen diversos estudios en los últimos años que evidencian las deficiencias en las condiciones de almacenamiento de medicamentos en general a nivel del MINSA^{44,45,46,47}. El ACM comprende tres subalmacenes para el almacenamiento de medicamentos estratégicos biológicos (aquí se almacenan el ritonavir y lopinavir/ritonavir que requieren cadena de frío), medicamentos de la Farmacia Institucional de la DIGEMID y medicamentos de carga extranjera (que incluye a medicamentos estratégicos que no requieren refrigeración: ARVs y TB MDR). El ACM almacena medicamentos estratégicos adquiridos con fondos del Estado, para ser distribuidos en todo el país.

Las condiciones ambientales (polución, temperatura y humedad) no son controladas en el subalmacén destinado para carga extranjera. Los medicamentos ARV se encuentran en otro ambiente que reúne mejores condiciones de almacenamiento. Sin embargo, el espacio de almacenamiento es insuficiente para los medicamentos estratégicos tanto para aquellos que requieren cadena de frío o no.

Se ha evidenciado ejecución de programas de desratización y fumigación dos veces al año. En los últimos seis meses se ha realizado la mejora de las instalaciones eléctricas, seguridad, y actualmente se están alisando las paredes.

Debido a que la DIGEMID realizó una supervisión en octubre 2006 y la Oficina de Inspectoría Interna del MINSA hizo observaciones al ACM, se han iniciado reuniones conjuntas entre la OGA, DIGEMID y la DGIEM, quienes han llegado a la conclusión de que se necesita un plan maestro para la construcción de un nuevo almacén. Por ahora la OGA está a la espera de un informe de DGIEM que permita tomar acciones. Es pertinente mencionar que *el ACM no se encuentra registrado en la DIGEMID y no cuenta con certificación en BPA*.

En el ACM se verifican las cantidades establecidas según O/C y las exigencias técnicas establecidas en las Bases de Licitación entre las que destacan la verificación de los resultados de los ensayos de calidad de lotes muestreados presentes en la entrega. Cabe señalar que en algunos casos la totalidad del producto es entregado directamente en destino, sin pasar por el ACM, según cláusulas del contrato con el proveedor. Antes de realizar dicha distribución, el producto es verificado por un responsable técnico del ACM que verifica el cumplimiento de las exigencias técnicas. El ACM contaba hasta febrero 2007, con los servicios del almacén de PRISMA (calificado en BPA por la DIGEMID), para el almacenamiento de medicamentos de

44 Cruzado, R. 2003. *Evaluación del Suministro de medicamentos, insumos y material médico quirúrgico en la DISA Bagua*. PARSALUD/MINSA.

45 Cruzado, R. 2004. *Implementación de las mejoras del Sistema de Suministro en la DISA Huanuco*. PRISMA/MINSA.

46 Bustamante, L. y F. Zuluaga. 2004. *Evaluación del SISMED*. Cooperativa de Antioquía – Centro colaborador de OPS/OMS. Lima, Perú.

47 Midzuaray, A., R. Cruzado y R. Espinoza. 2006. “Evaluación del suministro de medicamentos antiretrovirales con financiamiento del Fondo Global.” CARE/MINSA.

planificación familiar y de algunos medicamentos para tuberculosis, tales como isoniazida y rifampicina.

A nivel de las DISA Lima Ciudad y Lima Sur, se identificaron problemas relacionados a infraestructura, capacidad de almacenamiento, equipamiento (equipos de montacargas, sistema de aire acondicionado, materiales de embalaje), condiciones de temperatura y humedad excesivas. En dichas DISA no se evidencian mejoras respecto a las condiciones encontradas en el año 2006. La DISA Lima Este presenta problemas de capacidad de almacenamiento, temperatura y ventilación.

Las DISA Lima Ciudad y Lima Sur al no contar con la infraestructura, equipamiento y capacidad adecuada para el almacenamiento de medicamentos que requieren refrigeración en sus Almacenes Especializados de Medicamentos (AEM), solicitan en algunos casos al ACM la custodia temporal o devolución de los ARVs que requieren mantenimiento de cadena de frío.

Se visitaron los hospitales nacionales Cayetano Heredia y Carrión. Un problema crítico es la capacidad de almacenamiento, especialmente en el primero de ellos. La capacidad y equipamiento para mantener la cadena de frío para medicamentos ARV que requieren refrigeración sigue siendo un problema. Asimismo, aún no se ha resuelto el problema de los subalmacenes a nivel del servicio de enfermería, que no reúnen las condiciones mínimas de almacenamiento.

PROVIDA es contratado por CARE para el proceso de almacenamiento y distribución de ARVs comprados con financiamiento del Fondo Global. PROVIDA mantiene en stock tres ARVs⁴⁸ para ser distribuidos según indicación de la ORE. PROVIDA cuenta con un almacén certificado por DIGEMID en BPA; sin embargo, no tiene suficiente equipamiento para mantener la cadena de frío.

SES tiene convenio con el MINSA para desarrollar la actividad de operador logístico de los medicamentos para TB MDR adquiridos por CARE con financiamiento del Fondo Global. Realiza el proceso de almacenamiento y distribución de cinco medicamentos: capreomicina, ácido clavulánico/amoxicilina, amikacina, moxifloxacino y piridoxina. El almacén de SES posee condiciones adecuadas para el almacenamiento de dichos medicamentos.

La gestión de inventarios implica una labor técnica que tiene como objetivo mantener niveles óptimos de stock; evitar situaciones de sobrestock, substock, stock sin rotación y stock en riesgo de vencimiento; y sobre todo evitar el desabastecimiento de medicamentos. El soporte de esta labor recae en el registro, comunicación y análisis de información oportuna y confiable.

Los productos que ingresan al ACM son evaluados y en un lapso aproximado de tres días son registrados en el SIGA (software administrativo del MEF). La información contenida en el SIGA (O/C, stocks y distribución) es puesta en línea a todas las áreas técnicas usuarias, incluido la ORE. Los inventarios son periódicos, dos veces al año. Se informa riesgo de vencimiento de productos a las unidades usuarias.

⁴⁸ Didanosina frasco x 2 g polvo (59 frascos), lamivudina/idovudina 150/300 mg (69.600 tabletas), efavirenz 600 mg (3150 tabletas) que hacen un total valorizado de USD 34.650.

Al no haber procedimientos establecidos no se informa las fechas de ingresos de los productos a los almacenes de CARE, para que sean integrados al sistema. No existe una oficina del nivel central que consolide e integre toda la información, de stocks y los bienes de tránsito provenientes de CARE (PROVIDA, SES), del ACM, DISA, Redes, establecimientos de salud del MINSA (institutos, hospitales, centros, puestos de salud) y establecimientos externos al MINSA (MSF, ONG, INPE, otros), en relación a los medicamentos ARV y TB MDR.

No existe la política de manejar stocks de seguridad en los distintos niveles de almacenamiento, o por lo menos no se encuentra información que respalde dicho concepto. Esta situación podría ser una de las causas que generan desabastecimiento. La falta de información con oportunidad y confiabilidad y la falta de coordinación entre los distintos actores del sistema de suministro de ARVs y TB MDR son otros factores.

Considerando el indicador de ONUSIDA para la evaluación de la implementación de Programas Nacionales contra el SIDA referido al suministro de medicamentos: “porcentaje de puntos de almacenamiento y dispensación de ARVs que tuvieron agotamiento de existencias en los últimos 6 meses”, se identificó que a nivel del ACM, AEM DISA Lima Ciudad, Hospital Dos de Mayo e Instituto de Salud del Niño hubo por lo menos un producto en calidad de desabastecimiento, en el periodo del presente estudio.

Se identificó también el desabastecimiento de ARVs como atazanavir, abacavir, estavudina/lamivudina/nevirapina 30/150/200 mg tabletas en la DISA Lima Ciudad y en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Llama la atención que dichos productos se encontraban en el ACM y en el almacén de PROVIDA, lo cual indica la falta de transparencia de información y coordinación entre las entidades del nivel DISA, ORE, ACM y PROVIDA.

En el caso de medicamentos para TB se encuentran desabastecidos la isoniazida, estreptomina, piridoxina, capreomicina (SES entrega sin agua destilada) en la DISA Lima Ciudad.

Asimismo, se han identificado vencimientos de medicamentos ARV y TB MDR a nivel de PROVIDA (ARVs), ACM (TB) y DISA Lima Ciudad (ARVs y TB MDR). PROVIDA mantiene en stock seis ARVs vencidos que representan un valor de USD 90.500. En el ACM se identificaron 15.380.844 tabletas de isoniazida 100 mg (setiembre/octubre 2006) y 71.032 frascos de rifampicina 100 mg x 5 ml x 60 ml (agosto/setiembre/octubre 2006) en calidad de vencidos que representan un total de USD 97.663⁴⁹. En la DISA Lima Ciudad se identificaron siete ARVs y un fármaco TB MDR (capreomicina) en calidad de vencido que representan un monto de USD 10.444 y USD 532. La labor de PROVIDA está referida al almacenamiento de ARVs, adicionalmente cumple la labor de distribución de ARVs según indicación del nivel central del MINSA (DIGEMID hasta el 2006 y ORE a partir del 2007), el cual realiza la gestión de inventarios.

⁴⁹ Valorizados con precios de Management Sciences for Health. 2006. *Guía de Indicadores de Precios Internacionales de Medicamentos*. Boston, MA: MSH.

Se debe iniciar las coordinaciones respectivas para ejecutar el proceso para dar de baja a los medicamentos vencidos en los distintos niveles de almacenamiento PROVIDA, ACM, DISA y otros establecimientos de salud.

Se evidencia la ausencia de indicadores básicos de gestión del suministro de medicamentos ARV y TB MDR (porcentaje de productos desabastecidos, en sobrestock, en substock, no rotación, devueltos, vencidos, redistribuidos, etc.) a nivel de prestadores, centros de distribución (AEM DISA y AEM Redes) y niveles centrales (ORE y DIGEMID).

Las condiciones actuales de almacenamiento en los diferentes niveles de la cadena de suministro están representando un riesgo que podría afectar la calidad de los medicamentos entregados a los pacientes con VIH y TB MDR con los consecuentes riesgos de falla terapéutica, aparición de reacciones adversas medicamentosas, resistencia, etc. Asimismo la labor de gestión de stocks en los distintos puntos de abastecimiento debiera ser fortalecida. Las situaciones encontradas son similares a las identificadas en el año 2006, en los estudios desarrollados por CARE Perú en relación a medicamentos ARV y para TB MDR⁵⁰.

Distribución

Los medicamentos deben encontrarse disponibles en el establecimiento de salud para la atención oportuna de los pacientes. El proceso de distribución debe asegurar una provisión adecuada para lograr dicho objetivo.

El panorama no ha cambiado mucho en relación a los hallazgos encontrados en la evaluación del suministro de ARVs en el 2006 (CARE/MINSA), salvo la incorporación de la ORE como actor responsable de la aprobación de los cuadros de distribución de medicamentos ARV.

Se mantienen sistemas de distribución paralelos para los medicamentos ARV (ACM y PROVIDA) y también para TB MDR (ACM y SES), que hacen menos eficiente el sistema de distribución debido a que demanda mayor gasto de recursos, dispersión y no integración de la información, que son esenciales para la toma de decisiones. ORE remite a PROVIDA el cuadro de distribución de medicamentos ARV para que distribuya a las DISA, labor que es efectuada con prontitud (cuentan con unidad de transporte); sin embargo, actualmente el ACM también distribuye dichos productos bajo el modelo de “recojo”, es decir, las DISA/DIRESA contratan su unidad de transporte para que los ARVs lleguen a los respectivos AEM.

No se evidencia un cronograma de distribución (responsabilidad del nivel central: ORE) a nivel del ACM, PROVIDA y SES que constituyen los puntos de almacenamiento y abastecimiento de medicamentos a las DISA y/o Unidades Ejecutoras Hospitalares. Los cuadros de requerimientos de ARVs teóricamente deben ser atendidos con periodicidad trimestral; sin embargo, dichos tiempos no se cumplen y generalmente son atendidos con retraso. En el caso de medicamentos para TB MDR la Unidad Técnica de la ESN-PCT aprueba los esquemas de tratamiento para los pacientes. Esta información viaja a través del correo electrónico a la ESN-PCT DISA, SES, Dirección Ejecutivo de Medicamentos, Insumos y Drogas (DEMID), AEM DISA y Centro de Salud/Hospital. SES en salud remite los medicamentos al AEM DISA que sumado a los

⁵⁰ Camones, D. 2006. “Plan de gestión de stock de medicamentos ARV y TB MDR.” Lima: CARE Perú.

medicamentos en stock completan el tratamiento para el paciente. El responsable de la estrategia sanitaria recoge los medicamentos en el AEM DISA o Red Correspondiente.

Las modalidades de distribución corresponden al sistema de “recojo” de ARVs de las DISA a nivel del ACM y el sistema de “entrega” de PROVIDA a nivel de las respectivas DISA. La distribución de la DISA a los prestadores se hace con periodicidad mensual. Los hospitales tienen que recoger los ARVs en los almacenes de las DISA. En el caso de medicamentos para TB MDR el procedimiento es similar, con la precisión que, se atienden casi todos los días medicamentos para pacientes nuevos a nivel del AEM DISA, debido a disposición del nivel central.

La capacidad y equipamiento del AEM o prestador no se toma en cuenta para la distribución de ARVs que requieren cadena de frío. No se cuenta con dicha información en los niveles que toman las decisiones de los cuadros de distribución.

No existen unidades de transporte que aseguren la distribución permanente y oportuna de ARVs y medicamentos para TB MDR desde el ACM a las DISA y de éstas hasta los hospitales. El medicamento puede estar en el ACM y/o AEM DISA pero por falta de transporte no llega al establecimiento prestador.

Actualmente, hay un problema crítico debido a la falta de contratación de la empresa que debe brindar el servicio de transporte para la distribución de medicamentos estratégicos (que incluye ARVs y TB MDR) del ACM a nivel del país. Desde noviembre del 2006 se inició el proceso para contratación de un transportista, pero se ha presentado dificultades y a la fecha (26 de marzo 2007) aún no termina el proceso (por impugnación, renuncia de miembros). Por lo tanto, todas las DISA del país financian el traslado de sus productos desde el ACM hacia sus almacenes. No hay acreditación ni calificación de transportistas empleados por las DISA y no se ha hecho una evaluación al respecto.

A nivel de la DISA Lima Ciudad no se cuenta con materiales para el embalaje apropiado de medicamentos en general. Similar situación se encuentra en la mayoría de almacenes de DISA del país, según refieren los actores del nivel central.

No se ha identificado la existencia de un manual de procedimientos que establezca las actividades del proceso de distribución considerando aspectos como reingreso y/o redistribución de los medicamentos ARV o TB MDR en pacientes con cambio de esquemas de tratamiento, abandono el tratamiento o en aquellos pacientes fallecidos.

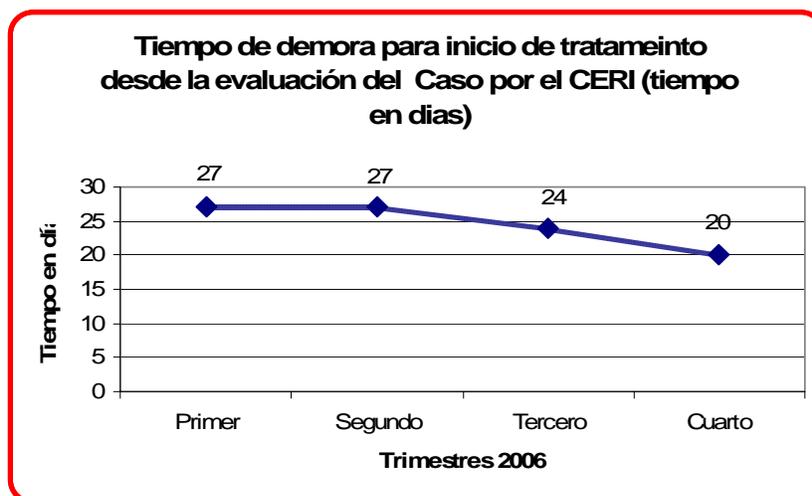
Se ha identificado la entrega de medicamentos con fechas de vencimiento próximas por SES a los AEM DISA y también directamente a los establecimientos de salud. En noviembre del 2006 SES entregó directamente a las redes y a los establecimientos de salud, sin coordinación con la DEMID, medicamentos con fecha de vencimiento próxima (ej. capreomicina con fecha de vencimiento en octubre, noviembre y diciembre 2006).

Un aspecto positivo de la ORE es la implementación de un formato en Excel de requerimiento de medicamentos ARV, en el cual se sustenta las necesidades de los productos solicitados. Dicho

formato considera datos de número de casos, stocks, medicamentos en tránsito, precios referenciales. Sin embargo, no considera (no está definido) el stock de seguridad en todos los niveles de abastecimiento.

Otro problema identificado en la visita a la DISA Lima Ciudad corresponde a la atención casi diaria de medicamentos para pacientes TB MDR en el AEM DISA, situación que genera mayor trabajo administrativo y técnico del recurso humano respectivo, tanto a nivel del AEM DISA como del establecimiento de salud. Este último se desplaza de su centro de labores sólo para recoger los medicamentos. Se debería asegurar un stock de seguridad a nivel de los establecimientos de salud, Redes y AEM DISA con la finalidad de garantizar la disponibilidad del medicamento en el prestador o en todo caso coordinar la atención semanal o quincenal (según se considere más conveniente) de los medicamentos al prestador para los pacientes TB MDR para quienes la Unidad Técnica de la ESN TB ha aprobado el inicio de tratamiento. De esta manera se logrará mayor eficiencia en el sistema de suministro de medicamentos TB MDR.

Como parte del estudio se evaluó el “lead time” que comprende el tiempo desde el diagnóstico del paciente TB MDR hasta la entrega de medicamentos al establecimiento de salud responsable de iniciar el tratamiento. Los datos fueron recolectados en la DISA Lima Ciudad a nivel de la ESN-PCT y el AEM DISA. Los resultados se muestran en el gráfico.



El tiempo de demora reportado en el gráfico comprende el tiempo que transcurre desde la presentación del expediente por el prestador a la ES TB de la DISA (CERI) hasta la respuesta de la Unidad Técnica de la ESN (DGSP) a este nivel. A dicho tiempo hay que sumarle el tiempo que corresponde desde la comunicación al AEM DISA hasta el recojo de los medicamentos en DISA por establecimiento prestador (se evidencio tiempos desde 1 a 6 días) y el tiempo que transcurre hasta la entrega final del medicamento al paciente TB MDR en este último. En consecuencia se considera que el tiempo aproximado correspondiente es de 20 a 30 días.

Se recomienda hacer el seguimiento en otras DISA a fin de tener mayores elementos de juicio para tomar las decisiones más acertadas en relación al procedimiento establecido para la atención de los medicamentos que se requieren para los pacientes TB MDR.

Se sugiere que las labores que realizan los Operadores Logísticos como PROVIDA y SES deben ser transferidos paulatinamente al operador logístico del MINSA (ACM) para no mantener sistemas paralelos, garantizando la transferencia de información al nivel central. Por supuesto, garantizando una mejora en cada uno de los procesos del suministro de medicamentos respecto a las deficiencias identificadas. Si esto último no puede lograrse en corto tiempo, sería conveniente que el nivel central evalúe la posibilidad de la contratación de un tercero.

Uso

Esta etapa del suministro de medicamentos comprende los procesos de prescripción, dispensación y uso propiamente por el paciente.

Por el tiempo corto de la consultoría no se ha podido hacer una evaluación exhaustiva de este proceso. Los actores entrevistados refieren que el proceso de prescripción para pacientes nuevos TB MDR, requiere de una aprobación previa por un Equipo Técnico a nivel de la ESN TB DISA (CERI) y luego por un Equipo Técnico a nivel de la ESN – DGSP (Unidad Técnica/CERN). Un equipo de neumólogos evalúa el expediente en dichos niveles y se encarga de aprobar y establecer las posologías de los medicamentos para el inicio del tratamiento del paciente.

Un problema que se vuelve a evidenciar es la elaboración de “chártulas o papelillos” de medicamentos ARV para pacientes pediátricos a nivel de hospitales⁵¹ y el fraccionamiento de dosis en “cápsulas” para pacientes con TB MDR menores de un año o con bajo peso⁵², que corresponde a un sistema de dosis unitaria. En el primer caso, los hospitales no cuentan con el equipamiento apropiado para la elaboración de dichas formas farmacéuticas (balanzas analíticas, cabinas individuales, entre otros) que garantice la calidad de las mismas. En el segundo caso, dicha actividad no está dentro de las funciones de un AEM. Si bien la intención es buena y proactiva por parte del personal identificado con la estrategia, la DIGEMID y los hospitales deberían coordinar las actividades a seguir para dar la solución más acertada para resolver este problema, considerando siempre el beneficio del paciente en términos de una atención de calidad.

En relación al proceso de dispensación, responsabilidad que, según la normatividad vigente debe estar a cargo del profesional de Farmacia, no se viene desarrollando con respecto a los medicamentos para VIH/SIDA y TB MDR. La tendencia a nivel mundial de la labor del Servicio de Farmacia implica el desarrollo del seguimiento farmacoterapéutico y/o atención farmacéutica que incluyen el acto propio de dispensación, además de labores que conducen a la detección temprana de RAMs, detección de interacciones de medicamentos, optimización de la terapia más costo-efectiva. No se ha implementado aún, un Plan de Intervención que conduzca a asentar las

⁵¹ Página Web del Foro de Químico Farmacéuticos del TARGA en el MINSA (coordinador del grupo yahoo es el Coordinador de TARGA de la DIGEMID).

⁵² Entrevista al Responsable del almacenamiento y distribución de medicamentos estratégicos de la DISA Lima Ciudad.

bases para el desarrollo de dicha actividad, Según entrevista a los actores del nivel central refieren que se encuentra en situación incipiente de desarrollo en algunos hospitales nacionales como Santa Rosa y Dos de Mayo.

Las autoridades del nivel central deberían fortalecer la implementación de la Atención Farmacéutica y Sistema de distribución en unidosis para pacientes con VIH/SIDA y TB MDR. Además de las ventajas ya mencionadas permitiría una verdadera integración del responsable de Farmacia en dichas estrategias.

Asimismo, se debería coordinar con representantes de universidades con la finalidad de promover la investigación en relación a la prescripción, dispensación, adherencia al tratamiento y uso propiamente dicho de los medicamentos por el paciente.

Procesos de apoyo a la gestión del suministro

Sistema de información

Todo sistema de suministro debe contar con un sistema de información a través del cual se pueda obtener reportes e indicadores que ayuden a la planificación y toma de decisiones apropiadas para lograr una gestión eficiente de la cadena de suministro que garantice la disponibilidad de medicamentos para el tratamiento oportuno del paciente.

En los sistemas de suministro de medicamentos, las decisiones deben estar basadas en el conocimiento de sus diversos componentes o procesos. El elemento fundamental para lograr este resultado es el sistema de información.

El ciclo básico de todo sistema de información comprende los procesos de captura de datos y data, procesamiento de la información, análisis de la información, aplicación del conocimiento, y difusión de las acciones tomadas.

El presente estudio ha evidenciado similares problemas que fueron identificados en el año 2006 en la gestión de la información, tales como, información parcial (por incumplimiento en la entrega de información y prestadores no registrados), ausencia de indicadores relacionados al sistema de suministro de ARVs y medicamentos para TB MDR, ausencia de retroalimentación de la información, maestros desactualizados (prestadores no registrados: PROVIDA, SES, INPE, ONGs, Fuerzas Armadas y Policiales, Centros Universitarios, otros), aplicativos sin reportes automatizados relacionados, ausencia de controles para garantizar la calidad de la data, falta de un aplicativo estándar y específico para hospitales, sistemas de información paralelos.

Actualmente se captura datos a través del registro proveniente de distintas fuentes de información tales como los Informes de consumo integrado del SISMED, formatos en hoja Excel diseñados por la DIGEMID (ARVs) y la ORE (ARVs y TB MDR). Ambos registran información de stocks y fechas de vencimiento y se remite con periodicidad mensual. La segunda también se emplea para el cálculo y sustento del requerimiento trimestral de ARVs; asimismo, este aplicativo es de utilidad para el registro de casos y programación automatizada, lo que representa

una fortaleza para el sistema. Se maneja una información aislada de la información proveniente de SES y PROVIDA pues el sistema no los integra.

Existen dos aplicativos informáticos que permiten registrar la data de medicamentos en general, el cual incluye información de ARVs y TB MDR. Es decir, se cuenta con sistemas de información paralelos que demandan mayor trabajo en el nivel operativo y duplica el recojo de la información. El SISMED normalmente registra los saldos iniciales, ingresos, egresos, saldos finales, fechas de vencimiento y precios de medicamentos. La versión actualmente en uso corresponde al aplicativo SISMED 2.0. El otro corresponde al nuevo aplicativo desarrollado e implementado recientemente, que registra información de stocks y consumos de medicamentos estratégicos. El primero se registra con periodicidad mensual y el segundo con periodicidad trimestral. Las causas de esta decisión en la ORE radican en la poca confiabilidad de la información proveniente del SISMED.

El aplicativo del SISMED no se está utilizando en la DISA Lima Ciudad. Tiene un aplicativo propio donde se registra la información y luego a través de una interfase migra la data en formato del SISMED para remitirlo al nivel central. El SISMED no incluye consultas básicas de control de calidad, ni reportes automatizados que permitan obtener indicadores o reportes básicos y útiles para el análisis y toma de decisiones en los procesos de suministro de medicamentos ARV y TB MDR. Como consecuencia, los actores a nivel local (DISA, Redes y prestadores) no perciben la importancia de la información. Es necesario fortalecer el desarrollo de una “cultura de información” que incluya una política de aseguramiento de la calidad, procesamiento, análisis y retroalimentación de la información en los distintos niveles de la cadena de suministro.

La ORE, entidad responsable de la gestión de suministro de medicamentos estratégicos, entre los cuales están incluidos los medicamentos ARV y para TB MDR, no integra la totalidad de la información relacionados a los procesos del suministro. Asimismo, en todas las entidades visitadas se observó que no existe retroalimentación de información desde los niveles centrales hacia las DISA y establecimientos de salud.

Sería de suma utilidad que cualquier actor del sistema de suministro, sea del nivel central, regional o local, pudiese encontrar información clave sobre medicamentos ARV y TB MDR referida a stock actual, sobrestock, desabastecimiento, riesgo de vencimiento, substock, medicamentos en tránsito, en los puntos de almacenamiento a nivel central, regional y/o local.

La base para obtener datos fiables en las transacciones realizadas a través de medios informáticos lo constituyen los Maestros. Para la información del SISMED se cuenta, principalmente, con Maestro de Prestadores, Maestro de Medicamentos, Maestro de Insumos y Maestro de Precios. Estos Maestros deben ser actualizados permanentemente a través de procedimientos que permitan definir actividades y actores responsables.

En el presente estudio se constató que aún no se ha incorporado al Maestro de prestadores las entidades que no pertenecen al MINSA (PROVIDA, SES, EsSalud, Fuerzas Armadas y Policiales, Centros Universitarios de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Universidad Villarreal, ONG, MSF). Ello determina que la información sobre medicamentos ARV y TB MDR procedente de dichas entidades no se registre, comunique y consolide en el

nivel central del MINSA. Por lo tanto no se toma en cuenta para las programaciones del siguiente año.

Por otro lado, no existe un “código único” de medicamentos o por ahora no existe un sistema de equivalencias de códigos entre el Maestro del SISMED, SIGA, ORE, SIS, lo cual hace más complejo el proceso de integración, consolidación, procesamiento y análisis de la información; el problema es aún más crítico. No es posible hacer cruces o integrar la información de los consumos reportados por dichos sistemas.

No existe un Maestro de Precios de ARVs y TB MDR como parte del SISMED o un sistema de monitoreo de precios de medicamentos (que incluya fechas, proveedores, modalidad de adquisición) que sea accesible a todos los niveles de usuarios en un entorno que permita un procesamiento sencillo de dicha información. Al no estar incorporados los precios de ARVs de cada una de las compras, es imposible obtener la valorización de los stocks o de los consumos de ARVs. Según la norma del SISMED, la DIGEMID es la entidad responsable del monitoreo de precios de medicamentos en el país. Por ahora está construyendo una base de datos de precios pero falta generar reportes, indicadores y retroalimentar a las Unidades Ejecutoras.

No se evidencia control de calidad de la información del SISMED, no existen reportes e indicadores automatizados. Esta situación, sumada a la baja cobertura de la supervisión, representa debilidades del sistema de control de calidad de la información.

Se solicitó a nivel de la DIGEMID un reporte de porcentaje de cumplimiento de entrega de información del SISMED, sin embargo, no se encuentra disponible, por lo que no se ha podido evaluar el avance con respecto a los hallazgos encontrados en el 2006, en el cual se identificó un 22% de entrega de información.

Según un análisis realizado por el Área de Informática de la ORE se evidencia que no hay coherencia entre la información del SISMED e información de stocks remitidos por las DISA a este nivel⁵³. En la Reunión Técnica Nacional de evaluación del SISMED del periodo 2006, realizado en marzo del 2007, se ha confirmado las debilidades del sistema de información del SISMED que confirman este hallazgo.

Existe un sistema de información fragmentado, es decir, cada actor posee parte de la información, la cual no está sistematizada en el 100% y no se han definido los flujos para el registro y comunicación de información de las entidades externas al MINSA que participan del sistema de suministro de medicamentos ARV y TB MDR. Asimismo, no se realiza control de calidad de la data generada en el sistema y no se hace seguimiento a la oportunidad de la información. Esta situación genera una información poco confiable e incompleta que afecta a todo el ciclo del suministro desde la programación hasta el uso directo por el paciente (en caso de desabastecimiento).

El responsable de medicamentos ARV Y TB MDR, pro-activamente ha creado un grupo en yahoo (Web) que se denomina TARGA PERU, que sirve como espacio para tratar diversos

⁵³ Comentario del Área de Informática de la ORE.

problemas del suministro de ARVs. Participan aproximadamente 40 de los 65 profesionales químico farmacéuticos de DISA y hospitales del nivel nacional. En dicha web se cuelga la información de normas técnicas, Guías de la OMS, información de stocks, consumos, distribución. Se promueven transferencias y procesos de redistribución, espacios de discusión, entre otros.

Algunas de las propuestas para la mejora del sistema de información son:

- *Desarrollar un sistema de suministro virtual “en línea” accesible a todos los actores del sistema que permita mejorar la gestión del suministro de medicamentos.*
- Diseñar un aplicativo para automatizar la programación y cuadros de requerimiento, que permita asimismo la generación de reportes e indicadores.
- Manejar un código único en todo el sistema o en todo caso implementar un enlace al código único por parte de los distintos maestros. Pueden haber varios aplicativos de acuerdo a necesidades de cada entidad, pero los códigos de los Maestros deben ser únicos.
- Mejorar el Maestro de Medicamentos del SISMED y elaborar reglas para el registro y comunicación de información de medicamentos.
- Incorporar al SISMED entidades tales como ONG, INPE, Fuerzas Armadas, MSF, Centros Universitarios, que atienden pacientes con VIH/SIDA y/o TB MDR.
- Implementar una Unidad Técnica que haga control de calidad de información, cruces con datos de casos, seguimiento de la oportunidad de información, generación de reportes e indicadores con retroalimentación a los niveles de DISA y Unidades Ejecutoras.
- Proponer la elaboración de una Hoja Técnica que contenga la información de cada medicamento ARV o TB MDR en relación a condiciones de almacenamiento (temperatura, humedad, etc.), stocks de seguridad (por niveles), precios referenciales, proveedores, tiempo de vigencia del medicamento, esquemas de tratamiento en los cuales se emplean e información farmacológica, entre otros. Esta información debe ser puesta en la página Web y estar accesible a todos los usuarios del sistema.

Financiamiento

Según la Organización Mundial de la Salud, los precios asequibles constituyen –junto a un financiamiento sostenible– dos de los cuatro principales factores determinantes del acceso a los medicamentos esenciales⁵⁴. Sin un financiamiento adecuado y sostenible, tanto para la adquisición de los medicamentos como para el funcionamiento del sistema de suministro, no sería posible garantizar acceso al tratamiento ARV y TB MDR.

⁵⁴ OMS. 2001. Eslabones para el Acceso, en *Boletín de Medicamentos Esenciales* N° 30.

El financiamiento público para la adquisición de medicamentos de TB data desde la década de los años 90. El Programa Nacional de Tuberculosis administraba los fondos destinados para la adquisición de medicamentos TB. Actualmente la adquisición de medicamentos TB MDR es financiado casi en su totalidad por el MINSA, existiendo fondos provenientes del Convenio con el Fondo Global que es administrado por CARE (realiza directamente actividades de adquisición de medicamentos), y otras ONG que adquieren y hacen entrega directa de medicamentos a pacientes con TB, no pudiéndose cuantificar dichos recursos por no encontrarse información disponible.

Hasta hace pocos años no existía un financiamiento regular para la adquisición de medicamentos ARV. El financiamiento y acceso a los medicamentos ARV ha sido un tema de discusión pública durante los últimos 10 años. En el año 2001 se emite la Ley 27450, mediante la cual se exonera del pago del impuesto general a las ventas y de los derechos arancelarios a los ARVs, por lo que se esperaba una disminución significativa del precio de estos medicamentos; sin embargo esta disminución no se dio en la proporción deseada.

Es a partir del Convenio con el Fondo Global que el Estado Peruano se compromete a financiar progresivamente la adquisición de medicamentos ARV. En el año 2006 se asume la responsabilidad del financiamiento total de los medicamentos para los pacientes que reciben TARGA.

Desde el inicio del programa en el componente VIH/SIDA se ha ejecutado USD 15.965.762,30 (90% de lo presupuestado), donde el 41% del gasto a la fecha se refiere sólo a la inversión en medicamentos. Para el componente TB se ha ejecutado USD 22.469.050,52 (92% de lo presupuestado), donde el 29% del gasto a la fecha se refiere sólo a la inversión en medicamentos^{55,56}.

El MINSA ejecutó, con recursos del Estado Peruano, el financiamiento de la adquisición de medicamentos ARV y TB MDR por un monto de USD 4.501.153,03 (2006) y USD 5.606.719,43 (2005) respectivamente, como contraparte del país de acuerdo al convenio establecido con el Fondo Global. El financiamiento (con recursos propios) destinado para la compra inicial de ARVs en el 2004 fue de USD 683.106,33, previo al comienzo del TARGA.

EsSalud cuenta con un programa que brinda tratamiento a sus pacientes con VIH, para lo cual también destina presupuestos para la adquisición de medicamentos ARV. EsSalud participa actualmente en las compras corporativas de medicamentos realizadas por el MINSA, donde han incluido la compra de medicamentos ARV.

El financiamiento para el tratamiento de pacientes con VIH menores de 18 años afiliados al SIS proviene a través de las remesas del SIS por el pago de atenciones brindadas a sus pacientes asegurados en los hospitales e institutos nacionales. El hospital administra dichos fondos y lleva

⁵⁵ Care Perú. *Informe Anual del Componente HIV/SIDA. Julio 2005-Noviembre 2006. Programa "Fortalecimiento de la Prevención y Control del Sida y la Tuberculosis en el Perú"*. Pág. 5, 8.

⁵⁶ Care Perú. *Informe Anual del Componente TB. Julio 2005-Noviembre 2006. Programa "Fortalecimiento de la Prevención y Control del Sida y la Tuberculosis en el Perú"*. Pág. 5, 8.

a cabo el correspondiente proceso de compra de medicamentos ARV para entregarlos a sus pacientes SIS afiliados.

Como puede apreciarse en el Cuadro 9, hasta el año 2006 existen cuatro fuentes de financiamiento para la adquisición de medicamentos ARV que, al no haber sido concentradas en un solo administrador, originaban la existencia de cuatro procesos independientes de adquisición, con diferencias notorias en cuanto a precios de adquisición y adjudicación total de los productos demandados, lo que se traduce en un uso ineficiente de los recursos y riesgos de desabastecimiento de productos (especialmente en pacientes asegurados por el SIS).

Cuadro 9. Fuentes de financiamiento para medicamentos ARV y tipos de adquisición

Grupo de población	Financiamiento	Tipo de adquisición
Población asegurada EsSalud	Fondos EsSalud	Compra EsSalud*
Niños > 18 años cubiertos por SIS	Fondos SIS	Compra individual por cada hospital
Resto de población no asegurada	Fondo Global	Compra CARE
	MINSA	Compra MINSA
	Otras**	Desconocido

* A partir del año 2007 EsSalud participa en la Compra Corporativa dirigida por MINSA con tres medicamentos ARV.

** Se refiere a medicamentos ARV donados por ONG y que ingresan al país sin ser registrados en el sistema (Ej. ONG San Camilo). También incluye al financiamiento de Médicos sin Fronteras (MSF) que brinda tratamiento en un centro de salud del país (DISA Lima Sur).

Supervisión, monitoreo y evaluación

El seguimiento de las actividades de supervisión y monitoreo del suministro de medicamentos ARV y TB MDR no está estructurada. Tanto DGSP, DIGEMID y las DIRESA llevan a cabo actividades de supervisión y monitoreo sobre el suministro de medicamentos estratégicos pero dichas actividades no se encuentran estructuradas bajo un modelo específico, por lo que los hallazgos no son retroalimentados y difundidos a todos los involucrados. La ORE no realiza actividades de supervisión por no contar con financiamiento para dicha actividad.

No se encuentran con herramientas de supervisión estandarizadas y validadas. Así mismo, no se han establecido indicadores de gestión de medicamentos estratégicos (incluidos los ARVs y TB MDR), así como reportes de gestión estandarizados que permitan un monitoreo continuo de cada proceso en los diferentes niveles de gestión.

Se llevan a cabo reuniones de evaluación anuales organizadas por DIGEMID donde participan las DIRESA, DGSP y ORE. La ORE participa como invitado en dichas reuniones de evaluación anual. La última reunión se llevo a cabo en la tercera semana del mes de marzo del 2007 para

evaluar la gestión correspondiente al año 2006. Asimismo, no se elabora un informe final de la gestión evaluación del sistema de suministro a nivel nacional y regional en forma anual.

Según el ROF del MINSA, la responsabilidad del monitoreo y evaluación del sistema de suministro de recursos estratégicos, donde se incluyen los medicamentos ARV y TB MDR, recae sobre la ORE (OGA). A nivel de las DIRESA, la responsabilidad del monitoreo y evaluación del sistema de suministro recae sobre las DIREMID.

Gestión de la calidad de los medicamentos

Uno de los objetivos fundamentales de la gestión del suministro de medicamentos es el garantizar la calidad de los medicamentos que ingresan al sistema y el mantenimiento de dichas características hasta la entrega final de los medicamentos a sus usuarios finales. La gestión de compras y almacenamiento son los procesos críticos del cual depende el logro de este objetivo.

En el MINSA, las compras de medicamentos estratégicos (entre los cuales se incluyen los medicamentos ARV y TB MDR) se realizan mediante licitaciones públicas, en donde se establecen exigencias técnicas de garantía de calidad de los productos. Durante la etapa de calificación de los productos, se exige al proveedor la presentación de certificados vigentes de Buenas Prácticas de Manufactura y Buenas Prácticas de Almacenamiento⁵⁷. La exigencia de controles de calidad abarcan todas las pruebas consignadas en el protocolo de análisis aprobado en el registro sanitario del medicamento adjudicado al proveedor⁵⁸, y éstos se realizan en forma obligatoria antes de la entrega de los productos a los almacenes.

Es decir, la calidad de los medicamentos se encuentra garantizada previo a la entrega de los medicamentos en los almacenes del MINSA, almacenes de CARE y SES. La realización de las pruebas de calidad se acredita mediante Informes de Ensayos emitidos por los laboratorios acreditados de la Red de Laboratorios Oficiales de Control de Calidad del MINSA.

La aplicación de las Buenas Prácticas de Almacenamiento⁵⁹ en los almacenes se ve limitada por falta de infraestructura y equipamiento adecuado. A nivel nacional, solo el Almacén de Medicamentos de la DIRESA Cusco⁶⁰ se encuentra certificado en BPA.

El Almacén Central MINSA no cuenta con instalaciones adecuadas⁶¹ y ejerce limitado control sobre las condiciones ambientales (polución, temperatura y humedad). Los medicamentos que

57 A partir de la Licitación mediante la Modalidad de Subasta Inversa (Diciembre 2006), la presentación del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura es obligatoria por parte del postor.

58 Antes de la compra mediante la Modalidad de Subasta Inversa, ya se exigía la realización de una lista de pruebas críticas de calidad según forma farmacéutica definidas por DIGEMID. Actualmente, en la Ficha Técnica de cada medicamento se define las pruebas que deben ser realizadas al producto antes de su ingreso a los almacenes del MINSA.

59 La aplicación del *Manual de Buenas Prácticas de Almacenamiento* – BPA (R.M. N° 585-99-SA/DM) es obligatoria en todo establecimiento farmacéutico público o privado.

60 El AEM Cusco logró la certificación en BPA en el año 2006.

61 El local del ACM fue cedido por el MEF al MINSA, y funcionaba como maestranza antes de su transferencia, por lo que su diseño no corresponde al de un Almacén de Medicamentos.

requieren mantenimiento de cadena de frío (ritonavir, lopinavir+ritonavir) son almacenados en cámaras de refrigeración a temperaturas controladas.

DIGEMID ha realizado inspecciones a los almacenes regionales. Sin embargo se destinan escasos recursos para el mejoramiento de los almacenes de medicamentos y no se percibe que la problemática de los almacenes sea prioritaria para los decisores.

CONCLUSIONES

- El sistema de suministro de medicamentos ARV y TB MDR presenta muchas de las deficiencias en relación a los hallazgos encontrados en el año 2006, siendo los más críticos, los aspectos referidos al almacenamiento, distribución, sistema de información, supervisión y monitoreo.
- En el proceso de selección se debe resaltar como avances: el fortalecimiento de la coordinación entre la ESN-PCITS-VIH/SIDA (DGSP) y la DIGEMID para lograr la concordancia entre los esquemas del TARGA y el PNME, las guías de manejo para el VIH/SIDA están en proceso de actualización (Normas Técnicas para pacientes adultos y niños y para la prevención de la transmisión vertical madre-niño), y se está trabajando un Petitorio Único o Integrado que será oficial para todos los componentes del sector salud (incluyendo a la Seguridad Social, Fuerzas Armadas y Policiales) a iniciativa del más alto nivel político (Presidencia de la República).
- El modelo de adquisición por subasta inversa ha demostrado eficiencia en cuanto a los tiempos de adquisición, adjudicación de medicamentos ofertados y precios para tres medicamentos ARV.
- La administración del sistema de suministro de medicamentos estratégicos (que incluye los medicamentos ARV y TB MDR) bajo una sola entidad, la ORE, es una medida acertada. Sin embargo, ésta se encuentra en proceso de organización, por lo cual, en el presente estudio se ha evidenciado que presenta debilidades para la gestión del suministro de medicamentos ARV y TB MDR.
- La participación de los diferentes actores (internos y externos al MINSA), que intervienen en el suministro de medicamentos ARV y TB MDR, no está definida adecuadamente debido a la ausencia de manuales de procedimientos y definición de responsabilidades.
- Se requiere la implementación inmediata de medidas efectivas para mejorar los procesos básicos y los procesos de apoyo a la gestión de la cadena de suministro.

Limitaciones

No se ha logrado elaborar el Mapa del contexto Nacional de Sistemas de Suministro de Medicamentos ajustado para ARVs y TB MDR, incluyendo flujo de los procesos debido al tiempo reducido de la Asistencia Técnica. El tiempo propuesto solo dio lugar a entender los procesos en el sistema del MINSA y no así en los otros subrecipientes de los fondos del Fondo Global.

PROPUESTA DE ASISTENCIA TECNICA EN FUNCION DE PROBLEMAS IDENTIFICADOS (RECOMENDACIONES)

Problema 1: Ineficiente modelo de gestión de suministro de medicamentos ARV y TB MDR

El actual modelo de gestión de suministro de medicamentos ARV y TB MDR no permite gestionar eficientemente los recursos del MINSA, del Fondo Global y SIS. La existencia de un cuasi sistema paralelo de suministro (adquisición, almacenamiento y distribución de CARE Perú y hospitales que adquieren productos con financiamiento del SIS) aunado a limitadas coordinaciones e insuficiente transferencia de información crítica no permiten lograr el complemento ideal deseado para lograr una mayor eficacia en la gestión de suministro de ARVs y TB MDR.

Propuesta

- 1.1 Replantear los procesos para generar un nuevo modelo de gestión que integre todos los procesos de la cadena de suministro de medicamentos estratégicos bajo una sola administración.
- 1.2 Evaluar la eficacia y eficiencia de la adquisición del nuevo modelo de adquisición de Subasta Inversa frente a la adquisición realizada por CARE y adquisiciones previas del gobierno con diferentes modalidades.
- 1.3 Incorporar las necesidades de medicamentos ARV para pacientes del SIS en la programación y adquisición centralizada efectuada por el MINSA con fondos remesados por el SIS.
- 1.4 Hacer un análisis comparativo de costos y de ventajas/desventajas de construir/mejorar almacenes (no solo el ACM tiene problemas) y mejorar los procedimientos, distribución y sistema de información de toda la red del MINSA, comparado a contratar todos estos servicios de un operador logístico comercial (tercero).

Problema 2: Limitada capacidad de gestión de Oficina de Recursos Estratégicos (ORE OGA) en el suministro de medicamentos estratégicos (incluidos ARVs y TB MDR)

La ORE, recientemente creada en mayo de 2006, es la responsable de la gestión del suministro de medicamentos estratégicos (incluidos ARVs y para TB MDR). Ha iniciado sus operaciones a fines del año pasado y pasa actualmente por una etapa de estructuración. Cuenta con cuadros con limitada experiencia en suministro de medicamentos, y a la fecha no ha logrado hacer efectiva la asunción de todas las funciones que le han sido asignadas. No cuenta con herramientas de gestión adecuadas y está creando e implementando un sistema de información paralela al

SISMED. No cuenta con un sistema de monitoreo efectivo y no lleva a cabo supervisiones en el sistema.

Propuesta

- 2.1 Apoyar a través de una consultoría la estructuración de la ORE: modelo de organización, perfiles de recursos humanos, desarrollo de normas y reglamentos, etc.
- 2.2 Apoyar mediante consultorías el modelo y rediseño de procesos del sistema de suministro de medicamentos estratégicos, con énfasis en medicamentos ARV y TB MDR.
- 2.3 Capacitar a los recursos humanos involucrados en los distintos procesos de suministro de medicamentos estratégicos, incluidos ARVs y TB MDR, respecto a los nuevos modelos y procedimientos del suministro. Fortaler las capacidades gerenciales de los actores decisores del sistema.

Problema 3: Limitaciones en la gestión de la información del sistema de suministro de medicamentos ARV y TB MDR

La información de la gestión de suministro de ARVs y medicamentos para TB MDR es incompleta, fragmentada, no oportuna y de baja confiabilidad. No existe un sistema que integre toda la información disponible de todos los procesos y no se crea nuevas necesidades de información de utilidad crítica para la toma de decisiones. No se han establecido procedimientos que establezcan parámetros de control de calidad y entrega oportuna de información a través del SISMED. No se han diseñado reportes que permitan consolidarse en reportes gerenciales de gestión.

Propuesta

- 3.1 Establecer procedimientos de control de calidad de la información y seguimiento para su entrega oportuna.
- 3.2 Integrar las distintas áreas mediante una plataforma informática para la implementación de un “cadena virtual de suministros”.
- 3.3 Implementar un sistema de información integrado orientado a Internet, que permita realizar consultas y reportes en línea. Debe generar reportes orientados tanto a los niveles operativos como gerenciales.
- 3.4 Definir indicadores de gestión de suministro de medicamentos ARV y TB MDR en cada uno de los niveles del sistema.
- 3.5 Diseñar un modelo de “Balanced Scorecard” (monitoreo, evaluación y control) para gestionar los indicadores del sistema de suministro de medicamentos ARV y TB MDR.

Problema 4: Falta de definición de los stocks de seguridad según niveles de almacenamiento así como en los parámetros de la programación de medicamentos

No se han definido los stocks de seguridad según niveles de almacenamiento y no se incluye este parámetro en la programación de necesidades de medicamentos estratégicos. La falta de stocks de seguridad en los almacenes de medicamentos en todos los niveles condiciona la aparición de desabastecimiento de medicamentos y la demora en la respuesta consecuente. Su aplicación permitiría manejar con mayor eficiencia los problemas de sobrestock y desabastecimiento permitiendo una mayor eficiencia en el manejo de los recursos del sistema.

Propuesta

- 4.1 Definir los stocks de seguridad según nivel de almacenamiento tomando en consideración la magnitud de los recursos disponibles.
- 4.2 Reevaluar los modelos de programación de necesidades tomando en consideración los parámetros de stocks de seguridad y niveles de almacenamiento.
- 4.3 Establecer las necesidades que permitan establecer en forma inmediata stocks de seguridad en cada uno de los niveles de almacenamiento.

Problema 5: Almacenes no calificados en BPA con problemas en infraestructura y equipamiento

Los almacenes de medicamentos de las DIRESA y el Almacén Central MINSA no cuentan, a excepción del AEM de Cusco, con calificación en BPA. La mayoría adolece de problemas en infraestructura y equipamiento. Se debe priorizar el aseguramiento de la calidad en toda la cadena de suministro de medicamentos mediante el mejoramiento de las condiciones de almacenamiento y las certificaciones de almacenes.

Propuesta

- 5.1 Mejorar inmediatamente las condiciones de almacenamiento del Almacén Central MINSA.
- 5.2 Desarrollar un proyecto de inversión para la construcción del Almacén Modelo de Medicamentos en el nivel central.
- 5.3 Evaluar la conveniencia, al menos en forma temporal (según evaluación del ítem 1.4 podría ser permanente), del alquiler de almacén certificado en BPA para el almacenamiento de medicamentos ARV y TB MDR.
- 5.4 Diseñar el modelo estándar de almacenes regionales de medicamentos.

- 5.5 Negociar financiamiento destinado para la mejora de la infraestructura y equipamiento de almacenes regionales de medicamentos a través de los ahorros logrados mediante las compras corporativas – Subasta Inversa.
- 5.6 Estudiar la viabilidad y factibilidad de contratar un operador logístico privado que se encargue del proceso de almacenamiento y distribución de medicamentos ARV y TB MDR (que podría ser extendido a todos los medicamentos estratégicos). Este operador logístico tendría la responsabilidad del almacenamiento y distribución, basado en información oportuna y confiable. Esto ahorraría al MINSA el manejo de inventarios en almacenes y reduciría costos de operación. Por lo tanto, se requiere un análisis comparativo de costos entre el servicio que presta actualmente el MINSA y el servicio que prestaría una empresa logística para realizar dichas funciones.

Problema 6: Falta de planificación, financiamiento y desarrollo de instrumentos para las actividades de supervisión y monitoreo

No se han establecido en el 2007 presupuestos específicos para supervisión en niveles regionales y locales por parte de ORE, responsable de la gestión del suministro de medicamentos estratégicos (incluidos ARVs y TB MDR). En la ORE no se cuenta con un plan de supervisión y monitoreo, y no se han desarrollado instrumentos específicos para cada tipo de medicamento usado según estrategia sanitaria. No se han integrado un sistema de supervisión y monitoreo integrado entre las DIRESA y el nivel central.

Propuesta

- 7.1 Asignar presupuestos para el desarrollo de actividades de supervisión en los niveles regionales y locales por parte del nivel central.
- 7.2 Desarrollar herramientas integrales de supervisión subdividida por componentes según nivel (local o regional).
- 7.3 Desarrollar e implementar un plan anual de supervisión y monitoreo integrado entre los diferentes niveles del sistema que garantice la retroalimentación y seguimiento hasta los niveles locales.
- 7.4 Capacitar personal en técnicas de supervisión y evaluación.

Problema 7: Falta de desarrollo de normas y procedimientos para cada proceso de suministro en el nivel central y las DIRESA

Los niveles de coordinación entre los diferentes actores se encuentran dificultados por la falta de procedimientos conciliados y normas que esclarezcan las funciones entre los distintos actores del sistema de suministro.

Propuesta

- 7.1 Evaluar las necesidades de actualizar (y llenar los vacíos legales) de la normatividad vigente en todo el sistema de suministro.
- 7.2 Desarrollar y difundir procedimientos operativos conciliados entre actores.

Problema 8: Falta de implementar el sistema de atención farmacéutica en pacientes con VIH/SIDA y TB MDR

La dispensación del medicamento no lo realiza un profesional farmacéutico (según normatividad nacional vigente), por lo que no se garantiza que el paciente reciba información completa apropiada para el cumplimiento adherencia a su terapia farmacológica. Asimismo se hace mas difícil la detección temprana de algunas reacciones adversas medicamentosas para que el medico tome una decisión mas apropiada para el manejo continuidad de la terapia. La entrega del medicamento en un área diferente a farmacia puede generar la aparición de subalmacenes dentro de los establecimientos de salud que no reúnen condiciones mínimas de almacenamiento lo que genera vencimiento de productos, perdida de información esencial de stocks disponibles que es vial para la programación de necesidades.

Propuesta

- 8.1 Elaborar, implementar y monitorear un plan de intervención que permita el desarrollo de la atención farmacéutica y el Sistema de Distribución en Dosis Unitaria a nivel de Hospitales Nacionales (TARGA) y Centros de Salud (TB MDR) pilotos en el país para pacientes con VIH/SIDA y TB MDR.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barillas E., J. Guevara y P. Paredes. Mayo 2002. *Situación de los medicamentos en tres departamentos del Perú*. Rational Pharmaceutical Management Plus Program – USAID/MSH.
- Barillas, E. Noviembre 2004. *Evaluación Rápida del Sistema de Suministro de Medicamentos de Programa de Tuberculosis de Ecuador*. Rational Pharmaceutical Management Plus.
- Cáceres, C. F., et al. 2004. *Estimación de necesidades e identificación de alternativas de implementación de un Programa de Tratamiento Antiretroviral para el SIDA en el Perú, U.P.C.H., A.I.S., Seguro Popular de Salud, Estados Unidos Mexicanos*.
- Colautti, M., et al. *Evaluación del suministro de antiretrovirales como parte de una gestión del Programa Nacional de VIH/SIDA en efectores de la ciudad de Rosario (Resultados preliminares)*. Disponible en www.calidadensalud.org.ar/Documentos.
- Contreras, C. R., y C. Moreno, editores. 1999. *Gerencia y Administración de Sistemas de Suministro de Medicamentos Esenciales. Cooperativa de Hospitales de Antioquia*. Centro Colaborador OPS/OMS.
- Cooperativa de Hospitales de Antioquia (COHAN): Evaluación Externa del Sistema Integrado de Suministro de Medicamentos e Insumos Médico Quirúrgicos “SISMED”, Informe Final de Consultoría*. Noviembre 2004.
- Cruzado, R. 2005. *Línea Basal de la Política Nacional de Medicamentos en el Perú*. MINSA. Proyecto Policy.
- Cruzado U., Raúl. Nov. 2003 – Feb. 2004. *Informe de Consultoría para el diseño de sistema de suministro de bienes estratégicos para la DISA Bagua*. PARSALUD.
- Cruzado U., Raúl. Abr.– Ago. 2004. *Implementación de las estrategias de intervención para la mejora de procesos del SISMED en la DISA Huánuco*. PRISMA.
- Deliver Project. 2006. *Guidelines for Managing the HIV/AIDS Supply Chain*. USAID.
- Deliver Project 2006. *Logistic Indicators Assessment Tool*. USAID.
- DIGEMID. 1998. *Compendio de Normas Legales*. Ministerio de Salud.
- DIGEMID. 2002. *Manual de Indicadores del sistema Integrado de suministro de medicamentos e insumos médico quirúrgicos, SISMED*.
- Directiva de creación del sistema integrado de suministro de medicamentos, material médico e insumos médico quirúrgicos, SISMED, DIGEMID-MINSA. (R. M. 1753-2002-SA / DM, Nov. 2002)*.

http: www.minsa.gob.pe/infodigemid.

http: www.theglobalfund.org.

Libamba, E., et al. 2006. Supervision, monitoring and evaluation of nationwide scale-up of antiretroviral therapy in Malawi. *Bulletin of the World Health Organization* 84:320.

López, L., y G. Rojas. 2005. *Beneficios y riesgos de las iniciativas público-privadas orientadas a incrementar el acceso a medicamentos para el VIH y SIDA en el Perú, AIS - LAC.*

Management Sciences for Health y OMS. 1997. *Managing Drug Supply.* Segunda edición.

Management Sciences for Health -R.P.M. -OPS/OMS. 1995. *Evaluación rápida del manejo de productos farmacéuticos: Un enfoque a base de indicadores.*

Midzuaray, A., R. Cruzado y R. Espinoza. 2006. *Evaluación de la gestión del suministro de antiretrovirales en el contexto de la iniciativa TARGA del Ministerio de Salud.* Lima, Perú: CARE/MINSA.

Ministerio de Salud del Perú – DIGEMID. 2001. *Manual de Selección de Medicamentos Esenciales.*

Ministerio de Salud del Perú. 2005. *Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales.*

Ministerio de Salud del Perú. 2005. *Procesos del Sistema de Suministro de Medicamentos e Insumos en el Ministerio de Salud. Módulos de Capacitación.*

Ministerio de Salud del Perú: R. M. 637-2005-SA / DM: *Modificación de la Directiva del Sistema Integrado de Suministro de Medicamentos, Material Médico e Insumos Médico-Quirúrgicos, SISMED, DIGEMID-MINSA.*

Ministerio de Salud del Perú: *Política Nacional de Medicamentos, Dic. 2004.*

Ministerio de Salud del Perú: *A step forward in the fight against AIDS: The first two years of universal access to antiretroviral treatment in Peru, May 2006.*

MINSA-DIGEMID. 1997. *Evaluación de la Situación de los Medicamentos en el Perú.*

MINSA-DIGEMID. 2002. *Manual de Indicadores del SISMED.* Lima, Perú.

OMS/ONUSIDA. 2005. *Programas Nacionales de Control del SIDA. Guía de indicadores para la vigilancia y evaluación de programas nacionales de tratamiento antiretroviral.*

OMS/ONUSIDA. Dic. 2003. *Resumen Mundial de la epidemia de VIH / SIDA.*

OPS/OMS. 2004. "Acceso a Medicamentos, Perspectiva Regional." Presentación en el Seminario Internacional sobre Propiedad Intelectual y Acceso a Medicamentos, Lima, Perú, 5-7 julio. Disponible en www.comunidadandina.org/politicas/PI_diFabio.ppt.

Organización Mundial de la Salud. 2004. *Expansión del Tratamiento Antiretroviral en Entornos con Recursos Limitados. Directrices Terapéuticas para un Enfoque de Salud Pública.*

Organización Panamericana de la Salud. 2002. *Pautas de tratamiento antiretroviral en adultos para países de Latinoamérica y el Caribe.*

Raja, S., y N. Mohammad. 2004. *A handbook on supply chain management for HIV/AIDS medical commodities.*

UNAIDS. 2003. *Handbook on access to HIV/AIDS-related treatment.*

UNAIDS. 1999. *Developing HIV/AIDS treatment guidelines.*

World Health Organization/United Nations Children's Fund/United Nations Population Fund/World Bank. 1999. *Operational Principles for Good Pharmaceutical Procurement.*

World Health Organization. 2005. *WHO Model List of Essential Medicines, 14th List.*

World Health Organization. 2005. *National AIDS Programmes: A guide to indicators for monitoring and evaluating national antiretroviral programmes.*

ANEXO 1. PROPUESTA DE METODOLOGÍA DE ELABORACIÓN DE INDICADORES

La evaluación y monitoreo de un sistema de suministro de medicamentos se sustenta en los resultados que arrojan los indicadores de gestión implementados. La calidad de los indicadores seleccionados, así como su disponibilidad, otorgan a los gerentes del sistema información crítica que permite la toma de decisiones adecuadas en el momento oportuno.

Al establecer e implementar un listado de indicadores de gestión, se debe asegurar que se cuente con indicadores de resultado, indicadores de proceso e indicadores de estructura. Los indicadores de resultado miden la proporción de usuarios que recibieron tratamiento farmacológico, los indicadores de proceso miden la eficiencia y eficacia de cada uno de los procesos en cada nivel del sistema de suministro y los indicadores de estructura miden la fortaleza del sistema con respecto a su financiamiento, equipamiento, sistema de información, normatividad y recursos humanos.

La elaboración de indicadores en general son parte fundamental de los principios para diseñar un sistema de monitoreo y supervisión, estos son básicos para gerenciar el Sistema Nacional de Suministros de Medicamentos para ARVs y TB MDR, para lo cual es de suma importancia mantener la recolección de datos a un mínimo adecuado y que estos datos nos faciliten la información necesaria en indicadores para realizar la retroalimentación del sistema y su seguimiento.

En el Sistema de Suministros su gestión involucra cinco funciones básicas: de selección, adquisición, almacenamiento, distribución y uso, mediante un apoyo administrativo gerencial que considera la organización, financiamiento, recursos humanos y un sistema de información, dentro de un marco político y normativo.

En el Ministerio de Salud de Perú, para desarrollar una propuesta de elaboración de indicadores es necesario tener claro los niveles en donde se desarrolla el sistema de suministro de medicamentos estratégicos. Los diferentes niveles de la gestión de suministros en el contexto de la organización actual del Ministerio de Salud están representados por un nivel central, las DISA o DIRESA y establecimientos prestadores de salud (institutos, hospitales nacionales, hospitales regionales, centros de salud y puestos de salud, consultorios de atención al paciente).

Metodología para elaboración de indicadores

El objetivo de contar con indicadores es facilitar el monitoreo y evaluación periódica de los resultados operativos en el sistema y proveer información que permita comparar en el tiempo las metas propuestas en cada una de las funciones básicas del ciclo de la gerencia de suministro de medicamentos.

El no contar con estos indicadores hace muy difícil conocer el estado real de la gestión de suministro. Un Sistema de Suministro de medicamentos no se puede gerenciar subjetivamente

por medio de percepciones, es necesario contar con elementos reales de lo que esta sucediendo en los niveles operativos.

Los pasos que se deben seguir en cada una de las actividades básicas para la elaboración de indicadores responden a las siguientes interrogantes:

1. ¿Qué es lo que se quiere medir? ¿para qué?
2. ¿Se cuentan con los datos suficientes para obtener el indicador?
3. ¿Es la recolección de los datos simple y directa?
4. El SISMED, ¿permite esa recolección?
5. ¿En qué niveles se recolectan esos datos?
6. ¿Con qué periodicidad se necesitan recolectar? ¿Diario, semanal, mensual?
7. ¿Cómo se van a calcular? ¿Diario, mensual, anual?
8. ¿Qué tipo de indicador aplica?

Se debe elegir el tipo de indicador a desarrollar. Estos pueden ser de estructura, proceso y resultado. Deben estar orientados a la toma de decisiones y deben permitir el monitoreo y evaluación del impacto de los resultados en la cadena de suministro.

Para decidir la implementación de indicadores es necesario considerar como factores de decisión las fuentes de los datos y los costos de recolección y procesamiento y si los datos son recolectados rutinariamente o serán recolectados solo para resultados específicos de evaluaciones especiales.

Problemas potenciales que podrían presentarse en la elaboración de indicadores son los siguientes:

- Error en identificar situaciones específicas
- Recolectar exceso de datos, el cual significa mayores costos, menos exactitud, más tiempo de procesamiento y menos para usar los datos.
- Complejidad
- Falta de integración de la información
- Que las bases de datos no sean adecuadas
- Falta de objetividad
- Falta de comprensión de los datos
- Obtener conclusiones equivocadas
- Error en los análisis de los resultados
- Falta de mecanismos para aplicar los resultados
- Tener un indicador porque es tradicional

Formulación de los indicadores

Los indicadores pueden ser cualitativos o cuantitativos. Los indicadores cualitativos son aquellos en que el resultado frente a una situación específica es “sí o no”; responden a preguntas relacionados con políticas y procesos gerenciales.

Los indicadores cuantitativos permiten a los gerentes proponer metas específicas para la obtención de resultados, por lo que facilitan monitoreos para la obtención de resultados. Pueden además representarse en forma de porcentajes, relaciones, proporciones y otros.

Para decidir el formato de un indicador, es muy importante el considerar la disponibilidad de la información. Proporciones y porcentajes requieren que el dato de tamaño del todo sea conocido, si no es así deben usarse resultados de cantidades.

Es muy importante el poder escoger atinadamente los indicadores que se utilizaran en la gestión de suministros de medicamentos en los programas, como por ejemplo, indicadores de medicamentos relacionados con su disponibilidad, precios, exactitud en el manejo de los registros de inventarios, cantidad de medicamentos vencidos, cumplimiento de proveedores, resultados de la calidad de los medicamentos.

Se propone integrar un equipo multidisciplinario, con personal de los diferentes niveles involucrados para que juntos inicien un proceso de definición de indicadores, niveles de su utilización, beneficios de implementarlos, recolección de la información necesaria.

Lista inicial de indicadores

La lista que se presenta es extensa, pero se hace para que se tenga una idea de los posibles indicadores, y que sea utilizada como lista inicial, para determinar su utilización o no, dependiendo de todos los elementos que deben ser considerados para la determinación de los indicadores.

Se hace un planteamiento integral de indicadores que le permitirían al Ministerio de Salud, darle seguimiento adecuado para mejorar la eficiencia de la gestión de suministros, en la búsqueda de la excelencia y la efectividad en la disponibilidad y acceso de medicamentos a la población peruana de ARVs y medicamentos de TB-MDR

A continuación se detallan una propuesta de indicadores de gestión a implementarse en el sistema de suministro de medicamentos ARV y TB MDR:

Propuesta de Indicadores para la gestión de suministros del Ministerio de Salud del Perú para los programas de TB-MDR y VIH/SIDA

Tipo de indicador	Indicador	Elaboración	Nivel análisis
De resultado	% de pacientes que recibieron tratamiento completo % financiamiento programado vs ejecutado	Establecimientos de Salud (EESS)	EESS DIRESA Nivel Central
De proceso	% de medicamentos usados en tratamiento VIH/SIDA y TB MDR en Petitorio Nacional de Medicamentos	Nivel Central	Nivel Central
	% de medicamentos programados que han sufrido recorte o no son adquiridos por falta de financiamiento	Nivel Central	Nivel Central
	% de medicamentos en Licitación Pública adjudicados	Nivel Central	Nivel Central
	% de medicamentos ingresados a almacén según programación	Nivel Central	Nivel Central
	% de medicamentos sin rotación en los últimos seis meses y en desabastecimiento en almacén	Nivel Central DIRESA	Nivel Central DIRESA
	Valor de medicamentos vencidos en almacén	Nivel Central DIRESA	Nivel Central DIRESA
	% de medicamentos solicitados atendidos por almacén	Nivel Central DIRESA	Nivel Central DIRESA
	% de medicamentos ARV y TB MDR disponibles en almacenes	Nivel Central DIRESA	Nivel Central DIRESA
De estructura	% de financiamiento aprobado según financiamiento solicitado en programación	Nivel Central	Nivel Central
	% de almacenes calificados en BPA	Nivel Central DIRESA	Nivel Central DIRESA
	% de necesidades de equipamiento informático cubierto	Nivel Central DIRESA	Nivel Central DIRESA
	% de procesos con procedimientos operativos implementados	Nivel Central DIRESA	Nivel Central DIRESA
	% cumplimiento de entrega oportuna de información	Nivel Central DIRESAS	Nivel Central DIRESAS
	% de inconsistencias de información	Nivel Central DIRESA	Nivel Central DIRESA
	% de personal directamente vinculado a procesos de suministro de VIH y TB MDR que ha recibido capacitación	Nivel Central DIRESAS EESS	Nivel Central DIRESA EESS

ANEXO 2. PROPUESTA DE PLAN DE TRABAJO PARA LA ELABORACIÓN DE MANUALES DE GESTIÓN DE LOS PROCESOS DE SUMINISTROS DE MEDICAMENTOS ARV Y TB MDR EN EL CONTEXTO DEL SISMED CON PRIORIZACIÓN, EN FUNCIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS DEL FONDO MUNDIAL

El modelo de organización del sistema y la definición de cómo se interrelacionan los actores (diseño de procesos) son los insumos previos para una adecuada formulación y posterior implementación de Manuales de Procedimientos. En un Manual de Procedimiento se establecen las responsabilidades de los actores y detalla con especificidad cada una de las tareas que se desarrollan en cada proceso.

Actualmente los procesos de suministro de medicamentos para VIH y TB MDR adolecen de Manuales de Procedimientos. Las coordinaciones entre los diferentes actores de instituciones diferentes, se ve dificultada al no tener definidos estos procedimientos. Aunque el problema de fondo es el ineficiente modelo de organización del suministro de estos medicamentos, sin embargo, una forma de optimizar los procesos sería el desarrollo de estos Manuales de Procedimientos.

El sistema de documentación de toda institución, sea pública o privada, debe fundamentarse en un esquema formal y claramente establecido, el cual permite ordenar su memoria tecnológica de manera tal que defina una gestión ágil, flexible, eficaz y eficiente de los documentos con que se debe contar.

El sistema de documentación debe definir el nivel de detalle, el alcance y las referencias a utilizar, de acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente, pueda conocer la realidad de la institución y logre satisfacer las necesidades de sus clientes, tanto internos como externos, como sus principios a cumplir.

El Ministerio de Salud del Perú en su gestión de los procesos de suministros de medicamentos ARV y TB MDR ha decidido elaborar los manuales de procedimientos e instrucciones para los procedimientos involucrados, estos describen los pasos a seguir para ejecutar los procesos identificados, incluyendo objetivos, alcance, referencias y responsabilidades, entre otros, como complemento a los procedimientos se definen las instrucciones que se deben cumplir con referencia a un procedimiento es decir el desarrollo de una actividad o tarea específica.

Guía para la administración del Manual de Procedimientos e Instrucciones, para la gestión del sistema de suministros de medicamentos de ARVs y TB MDR.

1 Introducción

La DIGEMID documentará los procesos de trabajo de las diferentes instancias o niveles institucionales, que lo componen por medio de procedimientos e instrucciones.

Son la DIGEMID y las DISA, DIRESA y direcciones de hospitales los encargados de estandarizar, definir y mantener actualizados los procedimientos e instrucciones de trabajo definidos para las diferentes instancias.

La guía orienta la formulación, el formato, la redacción, la revisión y la aprobación de dichos procedimientos e instrucciones.

2 Objetivo

La guía define las actividades que se ejecutan para la gestión del sistema de suministros.

3 Alcance

Donde es aplicable la guía.

4 Autoridades y responsables

Se debe definir quién es el responsable de velar porque el manual se aplique en la organización interna.

5 Elementos de la guía

5.1 Formulación de un procedimiento o instrucción que formará parte del manual.

5.2 Formato del manual de procedimientos e instrucciones, está conformado por cada uno de los procedimientos e instrucciones de trabajo de los diferentes procesos organizacionales de la gestión del sistema de suministros, los cuales se presentan en forma estandarizada. Cada página de los procedimientos o de las instrucciones debe presentar un encabezado como el siguiente:

Ministerio de Salud Perú	Manual de Procedimientos	Código: MS-GSS-001-	Preparado por: Fecha de emisión:
MS	Nombre del Procedimiento:	Fecha Efectiva:	Revisión actual Página XX de YY

5.3 Redacción del Procedimiento o instrucción

La redacción del contenido del procedimiento e instrucción tiene que ser simple, de manera que sea entendido por cualquier persona que necesite aplicar dicho instructivos; la redacción debe ser en tercera persona, utilizando para cada acción la palabra “Debe”, la cual da carácter de obligatoriedad de la actividad del proceso.

5.4 Revisión del procedimiento e instrucción-actualización

Una vez que se defina el procedimiento e instrucción se debe presentar al encargado responsable, con el fin de que se realice la revisión del documento y su

contenido, para mantener un único estilo, en los casos que se necesiten aclaraciones se deben juntar las dos instancias para resolver el contenido.

- 5.5 Aprobación
Una vez que el procedimiento e instrucción han sido revisados y corregidos completamente deben ser firmados en la primera página por los responsables del proceso, si es del caso mediante Resolución Directoral.
- 5.6 Revisión continua de los procedimientos e instrucciones
Todo procedimiento e instrucción debe ser sometido a una actividad de revisión y mejoramiento continuo, al menos una vez al año.
- 5.7 Administración
El manual de procedimientos e instrucciones debe guardarse en portafolios con hojas intercambiables y debe existir un documento en cada instancia en donde se necesite su aplicación.
- 5.8 Codificación de los procedimientos e instrucciones
MS-GSS-001 Ministerio de Salud-Gestión Sistema de Suministros, el número por actividad, si es necesario se puede agregar otro número
- 5.9 Base Legal
Qué leyes y resoluciones sustentan dicho procedimiento e instrucción.
- 5.10 Diagrama de flujo
Representación gráfica de los elementos que conforman el procedimiento con visión gráfica.

La gestión del Sistema de Suministros de medicamentos de las estrategias sanitarias se clasifican en seis funciones básicas: selección, programación, adquisición, almacenamiento, distribución y uso. Por lo que se debe considerar por lo menos estas grandes áreas que circunscriben los procedimientos a diseñar. Para cada una de estas funciones básicas se deben definir los procedimientos necesarios para ejecutar todas las actividades que se realizan incluyendo aquellas que se llevan a cabo en diferentes niveles jerárquicos y que las funciones podrían variar de un nivel a otro.

Se sugiere el desarrollo de las siguientes actividades para ejecutar la propuesta del plan de elaboración de la Guía para la administración del Manual de Procedimientos e Instrucciones, para la gestión del sistema de suministros de medicamentos ARV y TB MDR:

1. Elegir un responsable de la ejecución de los trabajos, puede ser la DIGEMID, en conjunto con DISA, DIRESA, hospitales, y el nivel central (Estrategias Nacionales), así como de los establecimientos. Se escogerán representantes que sean proactivos y que estén decididos a aportar sus conocimientos en función de obtener procedimientos reales y adecuados.
2. Se deben nombrar equipos para selección, para adquisiciones, para almacenamiento, distribución y uso, y que cada uno se encargue de un grupo según la especialidad.

3. Se deben revisar los procedimientos actuales, discutirlos y ver que se puede mejorar, eliminando actividades que no agreguen valor al procedimiento y/o cambiándolas por actividades más lógicas y sencillas.
4. Contar con la lista de procedimientos propuestos, adecuados a las nuevas normas y políticas de la administración del sistema de suministro de medicamentos estratégicos.
5. Diseñar los flujogramas para cada procedimiento.
6. Iniciar la producción del manual, utilizando la guía presentada, paso a paso.
7. Resultado final es manual de procedimientos de acuerdo a las necesidades del MINSA.

A continuación se detalla una relación de algunos procedimientos que deben estar incluidos en los Manuales de Procedimientos Operativos destinados a optimizar los procesos de suministro de medicamentos VIH y TB MDR.

Nivel central

Proceso	Procedimiento	Actores	Responsable de proceso
Programación	Programación de necesidades de medicamentos: <ul style="list-style-type: none"> - Criterios de programación - Programación de las DIRESA - Consolidación y evaluación de requerimientos - Ajuste de programación según financiamiento disponible - Definición de medicamentos financiados por MINSA y por Fondo Mundial - Presentación de requerimiento - Cambios en requerimiento 	ORE DGSP DIRESA CONAMUSA CARE	ORE - OGA
Adquisición	Adquisición de medicamentos: (*) <ul style="list-style-type: none"> - Nueva convocatoria de productos desiertos en licitación - Emisión y comunicación de ordenes de compras - Seguimiento de cumplimiento de proveedores adjudicados 	ORE Oficina de Logística (OL) – OGA	Logística
Almacenamiento	Almacenamiento de medicamentos: <ul style="list-style-type: none"> - Recepción: Compras, Donaciones, Redistribución, Compra CARE - Almacenamiento: Ordenamiento, Gestión de Stock, Limpieza, Seguridad - Información - Retiro de mercado 	ORE OL – OGA CARE	Logística ORE CARE
Distribución	Distribución de medicamentos: <ul style="list-style-type: none"> - Distribución por programación trimestral - Distribución de emergencia y urgencia - Emisión de Pedidos Comprobantes de Salida (PECOSA) y atención - Transporte de productos - Seguimiento de la distribución 	ORE DIRESA Logística CARE	Logística ORE

(*) Este proceso está definido en el Reglamento de Contrataciones y Adquisiciones del Estado, sus ampliatorias y modificatorias.

Producto 1: Evaluación rápida de la gestión del suministro de medicamentos ARV y anti-TB MDR en el contexto de la conducción del MINSA

Nivel regional

Proceso	Procedimiento	Actores	Responsable de proceso
Programación	Programación de necesidades de medicamentos: <ul style="list-style-type: none"> - Solicitud de información: ORE, DESP, Epidemiología, SISMED - Formulación - Presentación ante MINSA 	ORE DESP DIREMID Epidemiología	DIREMID - DIRESA
Almacenamiento	Almacenamiento de medicamentos: <ul style="list-style-type: none"> - Recepción: Remesas MINSA, CARE, Donaciones - Almacenamiento: Ordenamiento, Gestión de Stock, Limpieza, Seguridad - Información - Retiro de mercado 	DIREMID	DIREMID – DIRESA
Distribución	Distribución de medicamentos: <ul style="list-style-type: none"> - Distribución por programación trimestral - Distribución de emergencia y urgencia - Emisión de PECOSA y atención - Transporte de productos - Seguimiento de la distribución 	DIREMID	DIREMID – DIRESA
Dosis unitaria	Dosis unitaria: <ul style="list-style-type: none"> - Orden de preparación de medicamento - Preparación de medicamento - Distribución de medicamento a usuario 	Farmacia Hospital	Farmacia Hospital
Dispensación	Dispensación: <ul style="list-style-type: none"> - Recepción de receta y tratamiento - Recepción de paciente - Consejería farmacéutica - Atención farmacéutica y seguimiento farmacoterapéutico 	Farmacia Hospital Centro de Salud	Farmacia Hospital Centro de Salud

ANEXO 3. PROPUESTA DE CAPACITACIÓN

El fortalecimiento de las capacidades técnicas y gerenciales (según niveles de gestión) de los recursos humanos involucrados en el abastecimiento de medicamentos ARV y TB MDR resulta esencial para el fortalecimiento de cualquier sistema de suministro.

Las evaluaciones realizadas a un sistema de suministro permiten identificar, según nivel de gestión y participación en los procesos, necesidades de capacitación. El rediseño de procesos e inclusión de nuevas metodologías también requieren para su implementación de capacitaciones.

De esta forma podemos identificar tres líneas de capacitación: una destinada a fortalecer las capacidades gerenciales de los decisores (a nivel central y regional), otra a fortalecer capacidades técnicas puntuales en determinados procesos, y la última dirigida a poner en conocimiento y prácticas el nuevo modelo de gestión y el rediseño de procesos.

El cuadro siguiente establece la propuesta de fortalecimiento de los recursos humanos según línea de capacitación.

Línea de capacitación	Nivel	Tema	Financiamiento	Responsable
Fortalecimiento de capacidades gerenciales de decisores	Nivel Central - ORE	<ul style="list-style-type: none"> Modelamiento y rediseño de procesos del sistema de suministro de medicamentos Políticas de medicamentos y financiamiento de medicamentos Modelos de gestión de sistemas de suministro de medicamentos Planificación estratégica y operativa de sistemas de suministro de medicamentos Evaluación, supervisión y monitoreo de sistemas de suministro de medicamentos 	MINSA ONG Fondo Global	DIGEMID – ORE
	Nivel Regional - DIREMID	<ul style="list-style-type: none"> Modelamiento y rediseño de procesos del sistema de suministro de medicamentos Evaluación, supervisión y monitoreo de sistemas de suministro de medicamentos Sistemas de información en sistema de suministro de medicamentos 	MINSA SISMED Fondo Global	DIGEMID – ORE
Fortalecimiento de capacidades técnicas	Nivel Central - ORE	<ul style="list-style-type: none"> Metodologías de programación de medicamentos Gestión de almacenes y gestión de stocks 	MINSA ONG Fondo Global	DIGEMID – ORE
	Nivel Regional - DIREMID	<ul style="list-style-type: none"> Gestión de almacenes y gestión de stocks Gestión de distribución 	SISMED Fondo Global	DIGEMID – ORE – DIRESA

Anexo 2. Propuesta de Plan de Trabajo para la elaboración de Manuales de Gestión de los Procesos de Suministros de Medicamentos ARV y TB MDR

Línea de capacitación	Nivel	Tema	Financiamiento	Responsable
	Nivel Local – Establecimientos de Salud	<ul style="list-style-type: none"> • Dispensación de medicamentos y atención farmacéutica • Farmacovigilancia • Sistema de dosis unitaria 	SISMED Fondo Global	DIGEMID – DIRESA
Implementación de nuevo modelo de suministro y rediseño de procesos	Nivel Central y Nivel Regional	<ul style="list-style-type: none"> • Capacitación sobre los nuevos modelos, procedimientos y flujos de: <ul style="list-style-type: none"> ○ Organización del sistema ○ Información ○ Evaluación, monitoreo y supervisión 	MINSA ONG Fondo Global	ORE

Asistencia Técnica para Fortalecer el Sistema de Suministro de Medicamentos e Insumos para los Programas de TARGA y DOTS-Plus en el Perú: Informe Final de Consultoría, Producto 2 – Evaluación y Optimización de los Esquemas de TARGA del Ministerio de Salud del Perú

Alejandro Mizuaray
Carlos Falistocco
Rose Schneider

Marzo de 2007



ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	v
ANÁLISIS DE LOS ESQUEMAS ARV Y DE OTROS ASPECTOS RELEVANTES DE LAS GUÍAS DE MANEJO DE PACIENTES CON VIH/SIDA	1
Las guías de manejo de pacientes con VIH/SIDA y el rol de los Comités de Expertos.....	1
Análisis de los esquemas de TARGA utilizados en el Ministerio de Salud	9
PROPUESTA DE ESTANDARIZACIÓN Y OPTIMIZACIÓN DE LOS ESQUEMAS TARGA UTILIZADOS EN EL MINISTERIO DE SALUD DEL PERÚ	23
PRÓXIMOS PASOS	29
ANEXO 1. RECOMENDACIONES PARA LA ELABORACIÓN O REVISIÓN DE LAS NORMATIVAS O GUÍAS PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON VIH/SIDA	31
Condiciones básicas que debe reunir una normativa o guía	31
Sugerencias para una Normativa elaborada por consenso	33
Bibliografía recomendada para la elaboración o revisión de una guía de tratamiento ARV	34
ANEXO 2. CRITERIOS PARA EL INICIO DEL TRATAMIENTO ARV	43
ANEXO 3. ESQUEMAS ARV DE INICIO.....	47
ANEXO 4. CRITERIOS DE FALLA TERAPÉUTICA Y ESQUEMAS PARA EL CAMBIO .	51
ANEXO 5. ASOCIACIONES Y MODALIDADES TERAPÉUTICAS NO RECOMENDADAS*	61
ANEXO 6. ESQUEMAS DE TARGA, NÚMERO DE PACIENTES ADULTOS y COSTOS DE TRATAMIENTOS – MINSA (Enero 2007)	69
ANEXO 7. RELACIÓN DE PERSONAS ENTREVISTADAS E INSTITUCIONES VISITADAS	75

LISTA DE ABREVIATURAS

ARV(s)	antiretroviral(es)
CD4	linfocitos T con marcador de superficie CD4
CONAMUSA	Coordinadora Nacional Multisectorial en Salud
COPRECOS	Comité de Prevención y Control del SIDA de las Fuerzas Armadas y Policiales
CV	carga viral
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – MINSA
ESN-PCITS- VIH/SIDA	Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual y VIH/SIDA
EsSalud	Seguro Social del Perú
Fondo Global	Fondo Global de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria
FOSPOLI	Fuerzas Policiales
Hb	hemoglobina
INS	Instituto Nacional de Salud
ISN	Instituto de Salud de Niños
MINSA	Ministerio de Salud
N.T.	Norma Técnica
R.M.	Resolución Ministerial
SIDA	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TARGA	tratamiento antiretroviral de gran actividad
USD	dólar de EE.UU.
VIH	virus de inmunodeficiencia humana

Abreviaturas de antiretrovirales

ABC	abacavir
AZT	zidovudina
ATV	atazanavir
DDI	didanosina
D4T	estavudina
EFV	efavirenz
FTC	emtricitabina
IDV	indinavir
IP	inhibidor de proteasa
INTR	inhibidor nucleosídico de la transcriptasa reversa
INNTR	inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa
LPV	lopinavir
LPV/r	lopinavir/ritonavir
NFV	nelfinavir
NVP	nevirapina
RTV o rtv	ritonavir
SQV	saquinavir
TDF	tenofovir, disoproxilo fumarato
3TC	lamivudina

ANÁLISIS DE LOS ESQUEMAS ARV Y DE OTROS ASPECTOS RELEVANTES DE LAS GUÍAS DE MANEJO DE PACIENTES CON VIH/SIDA

El objetivo del presente componente de la consultoría ha sido llevar a cabo una evaluación técnica de los esquemas de tratamiento antiretroviral de gran actividad (TARGA) que se utilizan en los subsectores de salud en el Perú y, en base a los resultados, elaborar una propuesta de estandarización y optimización de dichos esquemas en el Ministerio de Salud (MINSA).

De acuerdo a un informe consolidado sobre el TARGA al 31 de diciembre del 2006 a nivel nacional¹ algo más de dos tercios (68%) de los 9427 pacientes reportados se atiende en establecimientos del MINSA, 30% en EsSalud (Seguridad Social) y sólo 2% corresponde al ámbito del Comité de Prevención y Control del SIDA de las Fuerzas Armadas y Policiales (COPRECOS). La mayor parte de pacientes en este último grupo pertenece a las Fuerzas Policiales (FOSPOLI).

En el presente análisis no se han incluido las guías de manejo del VIH/SIDA de las instituciones que conforman el COPRECOS ya que no fueron entregadas al equipo consultor a pesar de haberlas solicitado con anterioridad. Sin embargo, representantes de algunas de las instituciones que conforman COPRECOS, como el FOSPOLI y la Sanidad Naval, informaron verbalmente que en la actualidad están utilizando las normas (Guías) oficiales del MINSA.

El reporte periódico sobre número de pacientes en cada esquema de tratamiento y los esquemas de tratamiento mismos, no ocurre en todas las instituciones del país que están implementando el TARGA. El Hospital Naval y el Hospital de la Policía reportan sólo los casos que son atendidos con medicamentos del MINSA. Aparte del MINSA, las demás instituciones no disponen de este tipo de información sistematizada. Por último, se debe señalar que las organizaciones no gubernamentales (ONG) que brindan TARGA en el ámbito de Lima metropolitana reportan sus casos y se adhieren a las guías oficiales del MINSA.

Las guías de manejo de pacientes con VIH/SIDA y el rol de los Comités de Expertos

Los esquemas de tratamiento antiretroviral (ARV) utilizados en el MINSA están contenidos en las guías de manejo de pacientes con VIH/SIDA oficializadas en la modalidad de Directivas o de Normas Técnicas (N.T.). Se cuenta actualmente con una Directiva para el tratamiento de niños con VIH/SIDA (2003), una Norma Técnica para el TARGA en adultos (2005, que reemplaza a una norma inicial del 2004), otra que incluye las pautas de manejo de las reacciones adversas medicamentosas a los ARV (2004) y una sobre prevención de la transmisión vertical del VIH madre-niño (2005). Todas estas guías o normas están siendo actualizadas por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual y VIH-SIDA (ESN-PCITS-VIH/SIDA) con la activa participación de los Comités (o “redes”) de Expertos.

¹ Reporte electrónico proporcionado por la ESN-PCITS-VIH/SIDA sobre total de pacientes en TARGA a nivel nacional al 31 de diciembre de 2006.

El proceso de elaboración y revisión de las guías de manejo de pacientes con VIH/SIDA es de larga data debiéndose destacar el trabajo de los funcionarios del MINSa y de representantes de otras instituciones públicas y privadas incluyendo las ONG. Esta labor se vio impulsada por el apoyo financiero del Fondo Global de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria (Fondo Global) que facilitó, entre otras cosas, la adquisición de los medicamentos necesarios para implementar el programa TARGA.

Guía para el manejo de niños con VIH/SIDA

En el año 1998 se conformó la Red Pediátrica de SIDA que incorporó a un grupo de profesionales con experiencia en tratamiento de niños con VIH/SIDA. Esta red organizó varias reuniones técnicas logrando, por consenso, una guía de manejo para niños infectados con el VIH, la que fue oficializada por una Resolución Ministerial en diciembre de 1999.

Posteriormente, un comité de expertos sobre atención integral del niño infectado por el VIH constituido en el 2002 y formalizado en el 2003, asumió las tareas de preparar las guías técnicas para la atención integral de los niños con VIH. Al asegurarse el financiamiento del tratamiento por el Seguro Integral de Salud, se inició en el 2002, la atención farmacoterapéutica de niños infectados con el VIH en el Instituto de Salud del Niño (ISN) y otros hospitales de Lima Metropolitana.

La Directiva N° 020-MINSA/DGSP-V-01 “Sistema de Atención para el Tratamiento Antiretroviral en los Niños Infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana” (oficializada en junio de 2003) incluye los esquemas de TARGA para niños, tanto el inicial (“naive”) como el de rescate, considerándose para este fin sólo seis medicamentos ARV.

Aunque no se dispone oficialmente de una nueva edición de la Directiva, según la Presidenta de la Red de Expertos en VIH/SIDA en Niños, se está avanzando una propuesta de actualización de este documento la cual se espera, llegue a ser aprobada en el transcurso del presente año. Dado que los esquemas de tratamiento que vienen siendo utilizados siguen aumentando (de 9 a 18 en el período abril a diciembre del 2006) y que una buena parte de los esquemas empleados en la práctica no tendrían sustento si se aplicara de modo estricto la guía actualmente vigente, la revisión de la guía debe tener carácter prioritario.

Guías de manejo de pacientes adultos

En julio del 2002 se estableció un Comité para la Atención Integral del Adulto Infectado con VIH/SIDA para apoyar las acciones encaminadas a garantizar el acceso universal de los pacientes adultos al tratamiento ARV. Este comité asumió la tarea de desarrollar guías técnicas de tratamiento así como una directiva para el manejo de la profilaxis post-exposición ocupacional al VIH en trabajadores de salud.

Tanto para la elaboración de la primera guía de manejo de adultos con VIH/SIDA (N.T. N° 124-2004) como para su actualización (N.T. N°311-2005) el Ministerio de Salud ha convocado a diversas instituciones del sector, entre estas, EsSalud, COPRECOS, Centros Académicos, algunas ONG, pero principalmente a la Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y

Tropicales. Los profesionales participantes fueron mayormente médicos especialistas con experiencia en el manejo de pacientes con VIH/SIDA. No hubo participación relevante de profesionales o técnicos del área administrativa o gerencial. Los expertos de la Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales asumieron el liderazgo del proceso de validación de las guías, especialmente en relación a los criterios de inicio y cambio de tratamiento así como de la composición de los esquemas ARV.

En otras instituciones del sector salud como EsSalud, los procesos de actualización de las guías de manejo tienen algunas similitudes con los del Ministerio de Salud aunque los equipos técnicos suelen ser más reducidos y constituidos, mayormente, por profesionales médicos de dicha institución.

La N.T. N° 311-2005 determina que la actualización de la guía de tratamiento para TARGA debe efectuarse anualmente a fin de incorporar los últimos avances científicos y la experiencia acumulada en el tratamiento. Para ayudar en este proceso, se cuenta con una norma técnica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica aprobada en junio del 2005 y que se encuentra actualmente vigente.

Como en el caso de la guía de tratamiento ARV para niños, tampoco se cuenta con reportes estructurados oficiales que detallen como se llevaron a cabo los procesos de elaboración y de revisión de las guías de adultos. Se cuenta sí, con actas de las sesiones de trabajo de los equipos técnicos responsables.

Las guías de manejo para el VIH/SIDA, tanto de adultos como de niños, presentan algunos vacíos e imprecisiones en lo concerniente a los esquemas TARGA que debieran ser subsanados en los actuales procesos de revisión:

- En la guía de adultos (N.T. 311-2005) no se especifica que el efavirenz (EFV) no debe ser usado en gestantes ni en mujeres en condiciones de concebir.
- En los esquemas de rescate no queda claro el rol del squinavir (SQV) y no se precisa si la recomendación de emplear dos inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INTR) no utilizados previamente (ej. abacavir [ABC], didanosina [DDI]) debe ser asumida por el comité de expertos.
- No se incluyen las nóminas de los profesionales que participaron ni de las instituciones a las cuales están adscritos.

Metodología para la elaboración y revisión de las guías

De acuerdo a la revisión de actas y a lo reportado en las entrevistas, en los procesos de elaboración y revisión de las guías de manejo de pacientes con VIH/SIDA –tanto de niños como de adultos– se aplicaron técnicas de consenso informal, llevándose a cabo revisiones no sistemáticas de la literatura. Para la elección de los ARVs y los esquemas de tratamiento se aplicaron los criterios de eficacia y seguridad. Al parecer, no se efectuó un análisis de costos comparativos entre las diferentes alternativas de tratamiento. Sin embargo, los procesos de

programación y adquisición de ARVs sí se considera el factor costo (ej. la preferencia, en los esquemas iniciales, de la nevirapina [NVP] sobre el EFV). Por otro lado, a nivel de la Estrategia Sanitaria Nacional de VIH/SIDA sí se tiene muy en cuenta la gran diferencia en el costo entre los esquemas iniciales y los de rescate por lo que se prioriza estrategias para lograr el mayor nivel posible de adherencia a fin de controlar los cambios de esquema por fracaso terapéutico.

Es de esperar que la aplicación de la Norma Técnica para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica ya mencionada, contribuya a mejorar el nivel de sistematización y a fortalecer el soporte técnico de los procesos de actualización especialmente a través de la incorporación de los principios de la medicina basada en la evidencia.

Rol de los Comités (redes) de Expertos

La Red de Expertos de VIH/SIDA en Niños incorpora a pediatras especialistas en VIH/SIDA no sólo de hospitales del Ministerio de Salud sino también de otras instituciones del sector como EsSalud. La Red de Expertos no tiene carácter multidisciplinario contrario a lo que establece la norma. Esta red se reúne regularmente (cada dos semanas) y además, de abordar aspectos técnicos y administrativos del programa TARGA (ej. problemas relacionados a los medicamentos ARV o a las pruebas de laboratorio), discute el manejo de pacientes con procesos complicados de enfermedad y la necesidad de reajustes en el tratamiento. Como se mencionó anteriormente, esta red ha avanzado una propuesta de actualización de la guía de tratamiento del 2003.

El Comité de Expertos de VIH/SIDA en Adultos está constituido, además del representante de la ESN-PCITS-VIH/SIDA, por los coordinadores del TARGA (por lo general, infectólogos) de los principales establecimientos de atención de Lima Metropolitana. Participan también representantes de otras instituciones del sector: EsSalud, Fuerzas Armadas y Policiales y algunas ONG. Al igual que la red de SIDA pediátrico, no incluye a profesionales de otras disciplinas. Se reúne cada dos semanas para decidir, principalmente, el manejo de los pacientes complicados (tratamientos especiales o individualizados a través del mecanismo denominado, extraoficialmente, “CETARGA”). Además de su participación en la revisión de las guías de manejo de pacientes con VIH/SIDA, interviene también en diversos otros aspectos técnicos relacionados con el programa TARGA.

Debe destacarse, en relación a los procesos de elaboración y revisión de las guías de manejo del VIH/SIDA, las serias dificultades para un buen funcionamiento de los comités de expertos tanto de adultos como de niños, como son el limitado apoyo logístico (ej. falta de locales adecuados para las reuniones de trabajo; restricciones para la impresión y divulgación de documentos); dificultades para un acceso a la literatura científica y carencia de equipos técnicos de apoyo para las revisiones sistemáticas y el procesamiento/análisis de datos.

Resulta necesario, por lo tanto, atender todas las carencias antes mencionadas a fin de contribuir a un funcionamiento óptimo de estos entes técnicos tan importantes para el logro de elevados niveles de calidad en la atención de los pacientes del programa TARGA.

Evaluación comparativa de las guías de manejo de pacientes con VIH/SIDA del MINSA

A fin de evaluar técnicamente las pautas de tratamiento de pacientes adultos con VIH/SIDA del MINSA se las contrastó con las recientes recomendaciones de la Organización Mundial De la Salud (OMS)² del año 2006. Se debe tener en cuenta que, a diferencia de ediciones previas, la directriz de la OMS ha sido elaborada por un grupo de expertos aplicando los principios de la medicina basada en la evidencia. Las guías del MINSA fueron también comparadas con las de EsSalud y con las guías oficiales de un grupo selecto de países latinoamericanos: Argentina, Brasil, Chile, Colombia y Méjico³.

Se evaluó, de modo preferencial, los criterios para iniciar el tratamiento así como los esquemas de inicio y para los casos de falla terapéutica. A continuación se presentan los resultados más significativos.

Criterios para el inicio de tratamiento

- Con la excepción de Colombia y Argentina, todas las guías revisadas (incluyendo las del MINSA y EsSalud) recomiendan iniciar el tratamiento cuando el recuento de linfocitos T con marcador de superficie CD4 (CD4) es de 200 cel/mm. En el caso de Colombia y Argentina el punto de corte de CD4 es 250 cel/mm. Además Argentina incluye la opción de manejo por porcentaje de CD4 (menos de 15% o 14%).
- La guía del Brasil y las recomendaciones de la OMS no incluyen la carga viral (CV) como parámetro para el inicio de terapia. El valor de corte de CV tomado por el resto de los países es de 100.000 copias excepto para el MINSA en que es de 55.000 copias.
- La guía del Brasil y las recomendaciones de la OMS ofrecen un parámetro adicional para el inicio de terapia cuando no se cuenta con recuento de CD4: valor de hemoglobina (Hb) o valor de linfocitos totales del hemograma.

Esquemas de inicio de tratamiento

- De acuerdo con las recomendaciones de la OMS, las guías del MINSA y de EsSalud incluyen sólo 2 inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INTR) + 1 inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa (INNTR) en sus esquemas de inicio.
- Las guías de Argentina, Brasil, Chile, Colombia y Méjico permiten el uso de un inhibidor de proteasa (IP) para el tratamiento inicial. Sin embargo, la guía de Chile restringe el uso del IP a pacientes con sarcoma de Kaposi agresivo con compromiso de órganos profundos y/o lesiones muco cutáneas muy extensas.

² WHO. *Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents: Recommendations for a public health approach*, 2006 revision.

³ Se consideraron estos países por su mayor experiencia en programas de tratamiento ARV. Además, las guías de Chile y Colombia han incluido, en su elaboración, el enfoque de la medicina basada en la evidencia.

- En la guía de México se diferencia las recomendaciones según el nivel de CD4, y la de Argentina no prioriza opciones.
- En cuanto al uso de zidovudina (AZT), las guías muestran variaciones en los niveles de Hb límites planteados para su utilización: en contraste al nivel propuesto por la OMS (menor de 6.5 g/dl), la guía del MINSA establece un valor de 10 g/dl mientras que para EsSalud el valor es de 8.5, para Brasil es de 8 y para Colombia 10.

Cuadro comparativo de esquemas iniciales

	Perú MINSA	Perú EsSalud	OMS	Colombia	Chile	Brasil	México	Argentina
<i>Esquema de inicio de elección</i>								
AZT+3TC+ EFV o NVP	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Esquemas de inicio alternativos</i>								
D4T+3TC+ EFV o NVP	X	X	X	X			X	X
DDI+3TC+ EFV o NVP	X			X	X	X	X	X
ABC+3TC+ EFV o NVP	X	X	X	X		X		X
TDF+ 3TC (o FTC)+ EFV o NVP	X		X			X	X	X
Uso de IP en esquema de inicio				X	X	X	X	X

Esquemas para los casos de fracaso terapéutico

- Todas las normativas revisadas, con la excepción de Chile y Colombia, incluyen un criterio clínico, un criterio inmunológico y un criterio virológico para determinar falla de tratamiento y cambiar de esquema de tratamiento. Chile y Colombia solo utilizan criterio virológico.
- En relación al tiempo esperado para observar negativización de CV, existen variaciones en los puntos de corte: entre el 6to y 9no mes para el MINSA Perú, entre el 4to y 6to mes para EsSalud, 6to mes para Chile, México y Colombia y 48 semanas para Brasil y Argentina.
- También existen diferencias en cuanto al valor tomado como referencia para considerar falla de tratamiento en caso de incremento de CV: más de 5000 copias para Perú, más de 1000 copias para Chile, más de 400 copias para Colombia y de 2000 a 5000 copias para Argentina. Se debe señalar que el valor recomendado por la OMS es de más de 10.000 copias.
- Las guías de México y Argentina incluyen otros criterios para el cambio de tratamiento, como esquema previo subóptimo (en ambos países) y falta de adherencia e intolerancia (en Argentina).

- Respecto a los esquemas de cambio recomendados, tanto las guías del MINSA como de EsSalud (coincidiendo con lo propuesto por la OMS) establecen un esquema estándar. Las guías de otros países (México, Brasil, Colombia y Argentina) proponen los nuevos esquemas de acuerdo a las combinaciones utilizadas previamente. Por otro lado, en la guía de Chile no se plantean esquemas alternativos ya que la falla de tratamiento implica la realización de una prueba de resistencia para decidir el nuevo esquema en base al resultado.
- El MINSA debería contemplar la posibilidad de reevaluar el uso de atazanavir (ATV) en los esquemas de fracaso terapéutico (a fin de restringir su uso) debido a su alto costo y a su perfil farmacoterapéutico relativamente similar a otros IP como lopinavir (LPV) y SQV de acuerdo a la reciente evaluación sustentada en evidencia realizada por la OMS⁴.

Esquemas de tratamiento ARV para niños

Los esquemas de tratamiento ARV contenidos en las Guías del Ministerio de Salud (y también en las de EsSalud) no concuerdan con las recomendaciones de la OMS (2004 y 2006)⁵ al incluir, además de dos INTR, un inhibidor de proteasa (nelfinavir [NFV]) en el esquema de tratamiento inicial. Tampoco concuerdan en los esquemas de rescate al incluir un INNTR (NVP o EFV).

Conclusiones y recomendaciones

1. Las Guías de Manejo de Pacientes con VIH/SIDA parecen haber sido preparadas en base a revisiones no sistemáticas de la literatura y utilizando un proceso de consenso informal, no necesariamente siguiendo los criterios de la medicina basada en evidencia. Por lo tanto, se recomienda que sean revisadas por los entes técnicos consultivos tomando en cuenta las recomendaciones de la Norma Técnica para la elaboración de guías de tratamiento. Además, cada proceso de revisión debe acompañarse de reportes formales sobre los procesos de elaboración y revisión de estas guías o normas técnicas.
2. No se acostumbra efectuar análisis rigurosos de costos para seleccionar las alternativas terapéuticas en los esquemas actuales. Es recomendable que los expertos que participan en la selección tomen estos costos en cuenta, aun cuando durante los procesos de programación y compra sí se opta, en algunos casos, por las alternativas más económicas, dentro del margen permitido por los esquemas de tratamiento.
3. Tanto las guías para pacientes adultos como para niños presentan algunas deficiencias, especialmente en cuanto a precisión o especificidad de algunas recomendaciones, deficiencia que debiera subsanarse, en buena parte, con la aplicación de las pautas contenidas en la Norma Técnica para elaboración de guías de práctica clínica del 2005.

⁴ WHO. *Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents: Recommendations for a public health approach*, 2006 revision.

⁵ WHO. 2006. *Antiretroviral Therapy of HIV Infection in Infants and Children in Resource-limited Settings: Towards Universal Access – Recommendations for a Public Health Approach*.

4. Dado el incremento en el número de esquemas terapéuticos en los últimos meses y las deficiencias en las guías actuales, la iniciativa de la ESN-PCITS-VIH/SIDA y de los comités de expertos de actualizar las guías, especialmente la de pacientes pediátricos que data del 2003, es justificada y oportuna a fin de actualizar y estandarizar los diferentes esquemas de tratamiento utilizados actualmente.
5. Es recomendable que los comités o redes de expertos –tanto para pacientes adultos como para niños– incluyan otros profesionales además de los médicos e infectólogos. La función actual predominante de estos comités es la de discutir los casos complicados a fin de decidir los tratamientos más adecuados pero la incorporación de farmacéuticos clínicos, enfermeras, nutricionistas y psicólogos, puede apoyar la labor del comité con el aporte de mecanismos de reporte de reacciones adversas y dificultades en la aplicación de tratamientos, aspectos relacionados a adherencia, etc. Estos comités enfrentan, desde su origen, una serie de limitaciones y deficiencias que obstaculiza su óptimo desempeño y que necesitan ser corregidas tales como el apoyo para realización de revisión de literatura y presupuesto para poder distribuir los documentos necesarios para la discusión.
6. La evaluación comparativa de las guías del MINSA, tomó como pautas de referencia las recomendaciones de la OMS, destacando las concordancias y diferencias con las guías de EsSalud y de organismos oficiales de otros países latinoamericanos, particularmente en lo relacionado a los esquemas de tratamiento ARV. Si bien los criterios del MINSA para iniciar el tratamiento difieren de los recomendados por la OMS, los esquemas iniciales están de acuerdo con los propuestos por esta organización (2 INTR + 1 INNTR, no considerándose a los IP). Este hecho se traduce en el empleo predominante de unos pocos esquemas iniciales en la mayor parte de la población de pacientes: lo que contribuye no sólo a la optimización de la selección, programación, compra y distribución de ARVs sino también a un uso racional de los mismos y a una eficiencia del gasto farmacéutico.
7. Las cifras de Hb que definen el empleo de AZT difieren significativamente entre el MINSA (>10g/dl), EsSalud (>8.5g/dl) y la OMS (>6.5g/dl). Se recomienda reevaluar el criterio aplicado por el MINSA en el proceso de actualización de sus guías. De adoptarse el parámetro de la OMS se reduciría el número de pacientes que reciben estavudina (D4T) en sus esquemas iniciales, lo que resultaría en reducción del riesgo de toxicidad en los pacientes, debido a la mayor toxicidad de este ARV.
8. En el proceso de revisión de las guías del MINSA se recomienda también reconsiderar el valor de carga viral utilizado para determinar fallas terapéuticas. Actualmente, las guías del MINSA utilizan el parámetro de la mitad del valor de carga viral que usa la OMS para considerar falla de tratamiento.
9. En contraste a las guías de otros países, las guías del MINSA y EsSalud están de acuerdo con las recomendaciones de la OMS de utilizar como esquemas de rescate, un limitado número de esquemas estándar para los cambios motivados por falla terapéutica. Esto contribuye a la optimización del suministro de ARVs y a un menor costo del tratamiento.

Quedan, no obstante, algunos puntos importantes que deberán ser abordados en los procesos de revisión de estos tratamientos, como, por ejemplo, el uso sin limitaciones en los esquemas de rescate de un IP costoso como el ATV.

10. Por último, los esquemas oficiales de tratamiento ARV inicial y de rescate para niños –tanto del MINSA como de EsSalud– no concuerdan con las recomendaciones de la OMS: lo que debiera motivar una reevaluación técnica rigurosa de la experiencia acumulada en los más de cuatro años del TARGA en el ámbito pediátrico a fin de consolidar el sustento técnico existente para dichos esquemas. El hecho de que se esté revisando la guía de tratamiento del VIH/SIDA en niños constituye una coyuntura favorable para ese fin.

Análisis de los esquemas de TARGA utilizados en el Ministerio de Salud

Medicamentos ARV en los esquemas de tratamiento

Los esquemas de TARGA en el MINSA incorporan un total de 15 ARVs: 7 INTR (AZT, D4T, lamivudina [3TC], DDI, ABC además del tenofovir [TDF] y la emtricitabina [FTC] provistos por el laboratorio farmacéutico); 2 INNTR (NVP y EFV); y 6 IP (ritonavir [RTV], NFV, lopinavir/ritonavir [LPV/r], SQV, ATV, indinavir [IDV]). Sin embargo, el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales de 2005 no tiene una correspondencia cabal con los ARVs de los esquemas de tratamiento. Esto ocurre también entre la recomendación de la OMS de tratamiento ARV y la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales. Aunque el TDF y la FTC se utilizan en los esquemas iniciales de elección de las recomendaciones de la OMS para tratamiento ARV en adultos⁶, todavía no han sido incorporados a la 14° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, la que incluye 12 ARVs. Esta falta de correspondencia puede darse cuando la recomendación es más reciente que la revisión efectuada para la Lista Modelo.

Con respecto a los ARV del Petitorio Nacional de Medicamentos, se debe hacer notar que el IDV (inhibidor de proteasa) que se halla incluido en éste pero no en los esquemas oficiales de TARGA, sólo está siendo utilizado en un paciente pediátrico en la actualidad. Durante la revisión de las guías debe considerarse si es necesario tenerlo en el Petitorio ya que éste guía la compra de medicamentos que se hace en el MINSA.

Por otro lado, se están adquiriendo y utilizando algunas combinaciones a dosis fija de ARVs como: AZT+3TC; AZT+3TC+NVP; D4T+3TC+NVP (con dos concentraciones de D4T) y ABC+3TC+AZT. Es recomendable una evaluación del costo de estos productos y de la conveniencia de estas combinaciones comparando con la revisión de los esquemas que se utilizan.

⁶ WHO. *Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents: Recommendations for a public health approach*, 2006 revision.

Esquemas utilizados en pacientes adultos

Según el reporte suministrado por la ESN-PCITS-VIHSIDA del MINSA⁷, en la planilla del consolidado de casos según esquema de ARVs y establecimiento de atención, existirían a enero del 2007, 71 combinaciones diferentes de tratamiento ARV utilizadas en los pacientes adultos atendidos en hospitales, ONG y otros establecimientos asistenciales que actualmente dependen de la provisión del MINSA. No obstante, el número de esquemas activos sería de 64 ya que figuran 7 esquemas que no están siendo utilizados (sin ningún paciente). El número elevado de esquemas resulta preocupante pues al compararlo con el reportado en el Informe de Evaluación del Sistema de Suministro de ARVs de CARE Perú⁸ que fue de 48 se puede concluir que en sólo seis meses ha habido un incremento del 33,3%.

Ahora bien, en cuanto al tipo de combinaciones se puede precisar que:

- Doce (12) corresponden a esquemas de *inicio*.
- Once (11) son tratamientos de *rescate*.
- Cuarentiocho (48) son esquemas *especiales*.

Otros hallazgos relevantes:

- Cuatro combinaciones están compuestas por los mismos ARVs (EFV, AZT, 3TC, D4T y NVP) variando sólo la dosificación de uno de ellos: EFV 800mg para casos de coinfección con tuberculosis: AZT+3TC+EFV 600 vs 800; D4T+3TC+EFV 600 vs. 800; D4T 40mg vs 30mg (para pacientes de bajo peso en combinación con NVP y 3TC); y DDI 400mg vs 250mg (también para los casos de bajo peso en combinación con ABC y LPV/rtv).
- Catorce combinaciones sólo registran un paciente en tratamiento en cada una.
- Otras 13 combinaciones registran únicamente dos pacientes cada una.
- Existen 6 combinaciones que registran tres pacientes activos en cada una.

Finalmente, se detectó un posible error de digitación de información ya que un esquema se repite (DDI+ABC+ATV/rtv) y se le ubica tanto entre los esquemas de rescate como en los esquemas especiales (del reporte consolidado a enero 2007 del MINSA).

Esquemas de inicio

Al analizar las 12 combinaciones de ARVs correspondientes a los esquemas de inicio que se reportan en la planilla de pacientes a enero 2007, se concluye que concuerdan con las guías

⁷ Ministerio de Salud. Enero 2007. ESN-PCITS-VIH/SIDA: Consolidado de Casos (adultos) por Combinación de Medicamentos por EESS-MINSA (reporte electrónico).

⁸ CARE Perú. Agosto 2006. *Informe Final de Consultoría: "Evaluación de la Gestión del Suministro de ARVs en el contexto de la Iniciativa TARGA del Ministerio de Salud"*.

oficiales de tratamiento (Normas Técnicas) y están de acuerdo con las recomendaciones de la OMS, lo cual demuestra que los médicos tratantes se adhieren a las guías en su mayor parte. Estas 12 combinaciones son también similares a los esquemas de otros países latinoamericanos como Chile, México, Argentina, Brasil y Colombia. Un hecho que debe ser resaltado es que el Perú no considera a un IP como opción, lo que permite reservar este tipo de ARVs principalmente para los esquemas de rescate.

Llama la atención la gran cantidad de pacientes iniciados con D4T ya que el uso de este fármaco no es recomendado en fase inicial por sus efectos colaterales (principalmente lipodistrofia y polineuropatía periférica). El uso elevado de este ARV podría ser debido a la disponibilidad en el país de la formulación en combinación con 3TC y NVP y a la alta frecuencia de pacientes con anemia. Se recomienda mantener una estricta vigilancia sobre la evolución de los pacientes bajo combinaciones que contengan D4T a fin de detectar precozmente los efectos tóxicos del fármaco.

El 99,5% de los casos en esquemas iniciales incluyen sólo 6 ARVs (AZT, D4T, 3TC, DDI, NVP, EFV) existiendo un reducido grupo de pacientes que reciben esquemas que contienen ABC. Esto facilita mucho más la cuantificación de las necesidades y compra de los ARVs al encontrarse concentrado el tratamiento en este número reducido de ARVs.

Esquemas de rescate

Los esquemas de rescate incorporan un total de 8 ARVs, 4 INTR y 4 IP (LPV, SQV y ATV, potenciados con RTV).

Analizando las 11 combinaciones correspondientes a los esquemas de rescate utilizados, se encuentra también, de modo general, una concordancia tanto con las guías nacionales de tratamiento (Normas Técnicas) como con las recomendaciones de la OMS. Sin embargo, teniendo en cuenta que según la OMS los datos sobre las diferencias entre los IP potenciados resultan insuficientes como para poder recomendar uno de ellos en particular (exceptuando tal vez el caso del LPV/r que tiene la ventaja de presentarse como asociación a dosis fija), podría contemplarse la conveniencia de limitar el número de IP potenciados de tres a sólo dos.

Esquemas especiales

Cuarentiocho esquemas ARV corresponden a los denominados especiales y, a pesar de que algunos de estos esquemas no están siendo aún aplicados a pacientes, aquellos que se están utilizando representan más de los dos tercios (69%) del número total de combinaciones usadas en el MINSA por lo que merecen particular atención. De acuerdo a las entrevistas con profesionales actuantes, parece ser que la gran dispersión en el número de esquemas responde a diferentes motivos, como:

- Si bien el MINSA inició el programa TARGA en mayo de 2004, algunos pacientes habían comenzado tratamiento previamente en otras instituciones (con diversos protocolos de tratamiento) asumiendo ellos mismos el costo de los medicamentos. Esto

ocasionó que, al ingresar al MINSA, varios de esos pacientes mantuvieran sus esquemas o que habiendo fallado a tratamientos previos necesitaran recibir esquemas alternativos.

- Varios pacientes tratados en el EsSalud al perder su derecho por cese laboral, pasaron a depender del MINSA para la provisión de los ARVs, conservando sus esquemas previos.
- Según lo reportado la falta de continuidad en la provisión de ARVs en algunos establecimientos de atención podría haber obligado al cambio de esquemas (que aun eran eficaces).
- Finalmente, como ya ha sido mencionado, algunos esquemas especiales corresponden a protocolos de tratamiento con ARVs provistos por el laboratorio fabricante y no por el MINSA como el TDF y la FTC.

No obstante, se verá más adelante que esta multiplicidad de esquemas especiales se aplica en muy pocos pacientes (44 de los 49 esquemas son usados en 7 o menos pacientes y 33 esquemas son usados en un total de sólo 58 pacientes).

Se debe precisar que, a pesar del numeroso grupo de combinaciones en los tratamientos especiales, los ARVs empleados son los mismos que en los esquemas iniciales y de rescate, exceptuando el TDF y la FTC. Esto implica que la variedad de esquemas no obliga a la compra de un número muy grande de ARVs, pero como se verá mas adelante, algunas de las combinaciones sí representan un porcentaje importante del costo aunque solo sirve a un número reducido de pacientes.

Esquemas técnicamente cuestionados

Entre los esquemas referidos como especiales, se identificaron algunos que no son recomendados por las pautas técnicas internacionales, como los que se detallan a continuación:

- Cuatro combinaciones incluyen DDI y D4T lo cual no es recomendado por la OMS y otras instituciones debido a toxicidad incrementada:
 - D4T/DDI/EFV en 3 pacientes
 - D4T/DDI/NVP en 3 pacientes
 - D4T/DDI/LPV/r en 25 pacientes
 - D4T/DDI/3TC/SQV/LPV/r en 1 paciente

Se recomienda que los médicos tratantes, con el asesoramiento del Comité de Expertos, monitoreen cuidadosamente la evolución clínica de estos pacientes a fin de detectar precozmente cualquier signo de toxicidad.

- Cuatro combinaciones incluyen tres INTR (asociados a IP):
 - AZT/3TC/DDI/LPV/r con 13 pacientes
 - AZT/3TC/ABC/EFV/LPV/r con 1 paciente
 - AZT/3TC/ABC/SQV/LPV/r con 1 paciente

D4T/DDI/3TC/SQV/LPV/r con 1 paciente (ya mencionado en el párrafo anterior, por el uso conjunto de DDI y D4T)

Excepto aquellos casos en que se utiliza el 3TC para evitar emergencia de nuevas mutaciones, se recomienda al Comité de Expertos reevaluar los esquemas de estos pacientes a fin de sustituirlos con una combinación de dos INTR.

- Una combinación incluye 3 inhibidores de la proteasa: ABC/3TC/ATV/SQV/LPV/r en 1 paciente.

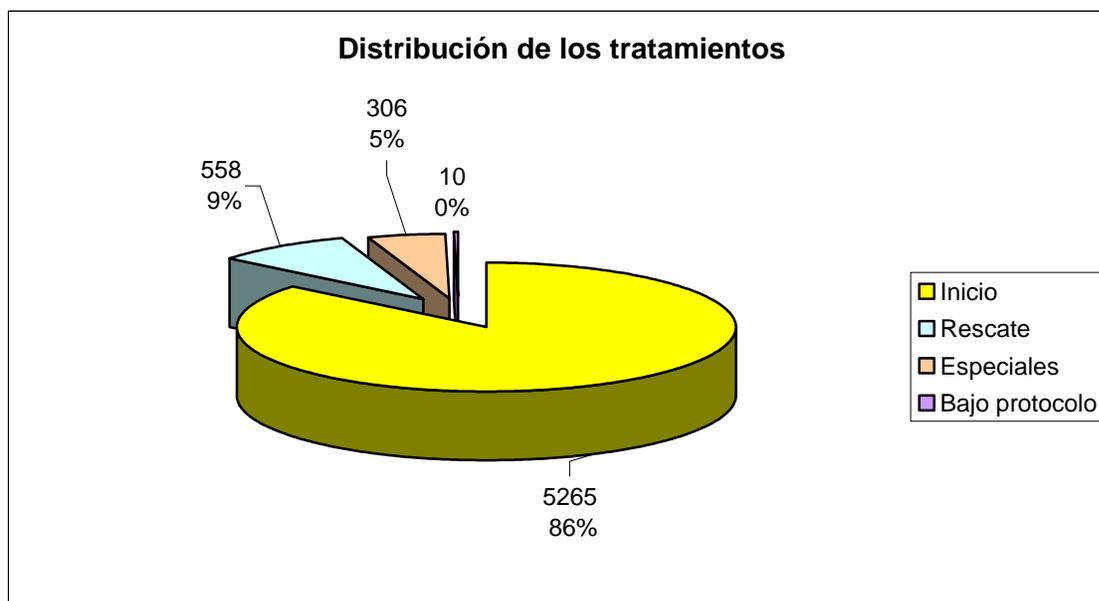
Actualmente ya no se recomienda los “mega HAART” por lo que el esquema ARV de este paciente debe ser revisado.

- Cuatro pacientes reciben la combinación de AZT/3TC/ABC, la cual no se encuentra recomendada salvo en situaciones muy particulares (ej. co-infección o falta de adherencia) por la posibilidad de generar rápidamente resistencia. Al igual que en los casos anteriores, se recomienda la reevaluación de estos pacientes bajo triterapia y hacer un seguimiento estricto para detectar emergencia temprana de resistencia

Distribución de pacientes por esquemas de tratamiento

De los 6139 adultos en TARGA reportados a enero de 2007 en el MINSA, 5265 pacientes (85,8% del total) se encuentran recibiendo esquemas de inicio (“naive”); 558 (9,1%) están en tratamiento de rescate y 316 (5,1%) con combinaciones ARV consideradas como especiales.

Diez pacientes con tratamientos especiales se encuentran bajo protocolo con TDF, 2 de ellos también con FTC, medicamentos ARV dotados por el laboratorio.

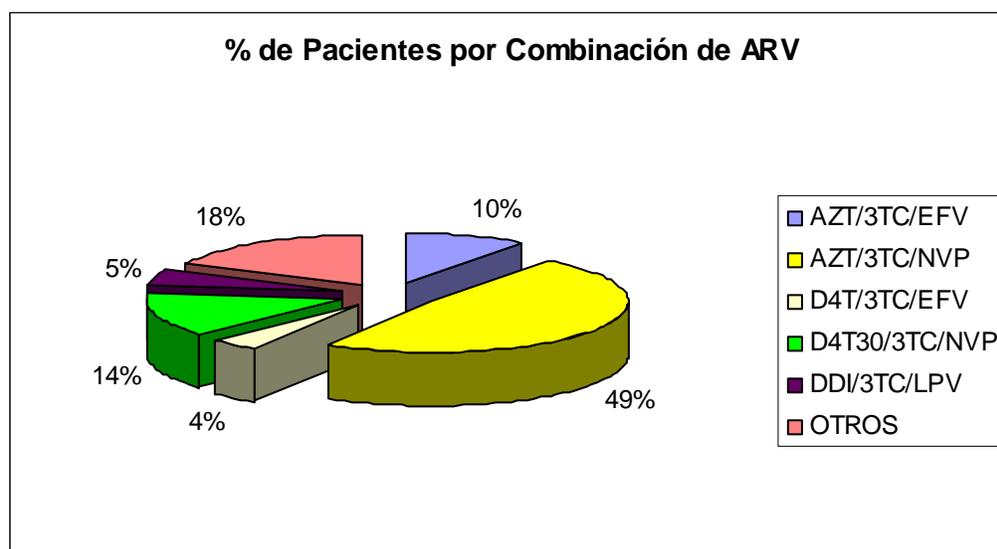


Composición de los esquemas

De la población total de pacientes:

- 49% se encuentra recibiendo la combinación de AZT/3TC/NVP (*esquema inicial*)
- 14% recibe tratamiento con D4T30/3TC/NVP (*esquema inicial*)
- 10% se encuentra recibiendo AZT/3TC/EFV (*esquema inicial*)
- 4% está siendo tratado con D4T/3TC/EFV (*esquema inicial*)

Además, el 5% recibe un esquema con DDI/3TC/LPV/rtv (*esquema de rescate*).



En resumen, la mayor parte de pacientes, es decir 82% del total, recibe sólo uno de cinco esquemas de tratamiento (cuatro esquemas de tipo inicial). Representa, pues, un limitado número de combinaciones y una concentración (casi la mitad) de pacientes tratados con un solo esquema inicial a base de AZT, 3TC y NVP, uno de los esquemas más baratos. Esto implica que los médicos se ajustan a las Normas Técnicas.

Por último, vale la pena mencionar que entre los establecimientos que brindan TARGA, los Hospitales Cayetano Heredia, Daniel A. Carrión, Dos de Mayo y la ONG Vía Libre, reportan los mayores números de pacientes tratados con esquemas especiales.

Esquemas ARV para pacientes pediátricos

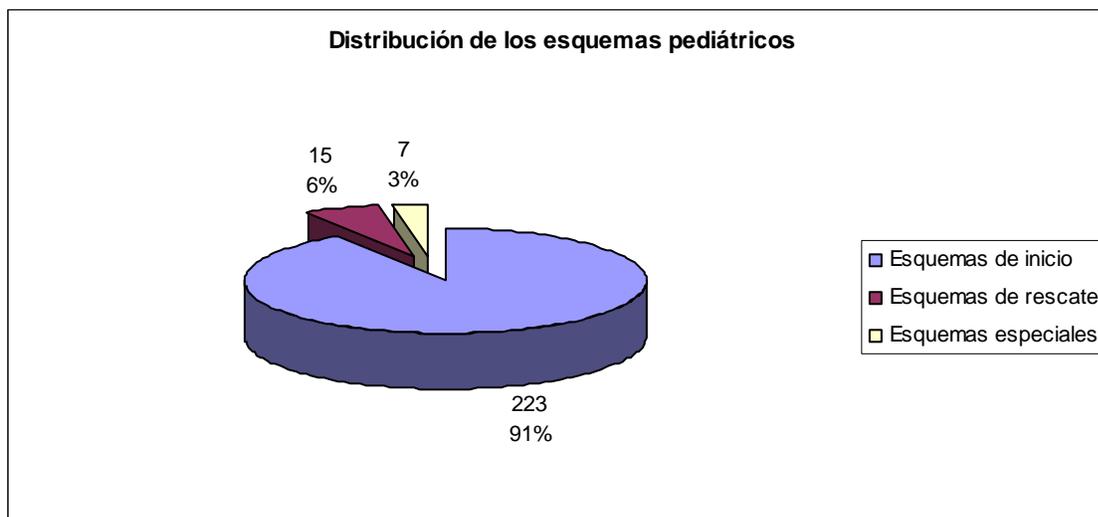
Si bien la Directiva oficial del año 2003 para el manejo de niños con VIH/SIDA contemplaba únicamente el uso de 6 ARVs (AZT, 3TC, D4T, DDI, NRV, NVP) en el reporte de pacientes

pediátricos en TARGA proporcionado por la ESN-PCITS-VIH/SIDA⁹, los esquemas utilizados actualmente incluyen 12 ARVs (aparte de los 6 mencionados anteriormente, figuran ABC, EFV, LPV/r, ATV, RTV, IND).

Además, en la evaluación del sistema de suministro de ARVs de CARE Perú se encontró en abril de 2006 que se empleaban únicamente 9 combinaciones para el tratamiento de niños con VIH/SIDA. Ocho meses después, el número de esquemas se ha duplicado a 18, hecho que debe merecer especial atención por la ESN-PCITS-VIH/SIDA.

Como fue señalado anteriormente, la composición de los esquemas de tratamiento ARV pediátricos no concuerdan con los recomendados por la OMS en los documentos de 2003 y 2006: mientras para el tratamiento inicial la guía nacional recomienda el uso de 2 INTR + 1 IP (NFV), la OMS recomienda utilizar en vez del IP un INNTR. Y para los esquemas de rescate, el esquema recomendado en el país contempla, además de dos INTR (diferentes a los del esquema inicial), un INNTR a diferencia del esquema propuesto por la OMS que incluye un IP. Como se refirió anteriormente, es conveniente una evaluación rigurosa de la experiencia nacional del TARGA en niños, lo que podría sustentar el actual proceso de actualización de la guía de tratamiento.

Según el informe consolidado de tratamientos ARV pediátricos existe un total de 245 pacientes. Al efectuar un análisis tomando como referencia, no sólo la guía nacional sino también las listas de esquemas de OMS y de otros países latinoamericanos, se podría concluir que el 91% de pacientes pediátricos están en tratamientos considerados iniciales en alguna de estas guías (ver gráfico).



⁹ Reporte de la ESN-PCITS-VIH/SIDA: Esquemas de tratamientos de Niños- Diciembre 2006 (Fuente: Base EPI Info).

Entre otros hallazgos se puede mencionar que:

- Dos esquemas no incluyen pacientes.
- Uno no especifica los ARVs utilizados (se informa como “otro”).
- Ocho tienen un solo paciente.
- Dos tienen dos pacientes.

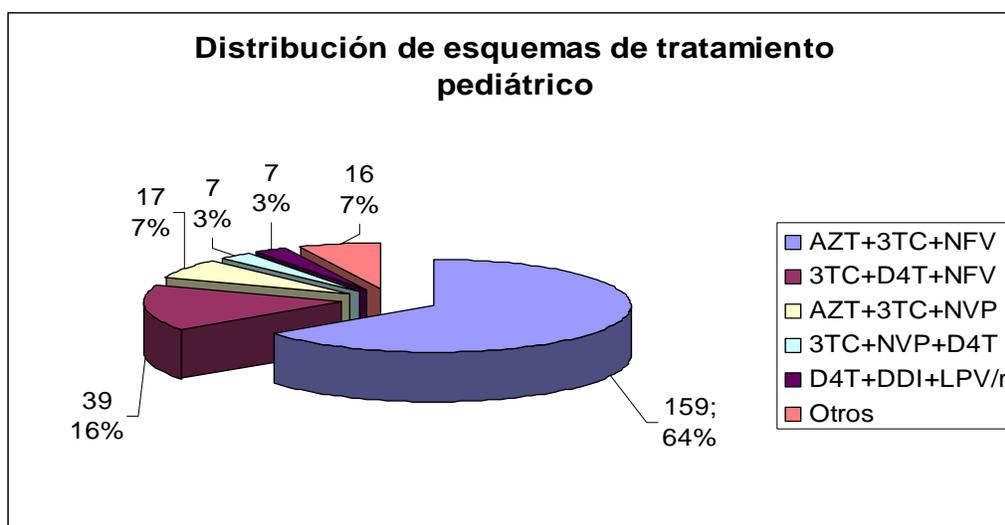
Esquemas técnicamente cuestionados

Al analizar los esquemas se encontraron dos asociaciones no recomendadas: de DDI+D4T. Se halló que nueve pacientes estaban recibiendo esta combinación. Se recomienda darles seguimiento para detectar toxicidad tempranamente.

Otras dos combinaciones observadas fueron: biterapia de 3TC+AZT y la asociación de tres INTR (AZT+3TC+ABC), pero ambas no estaban siendo aplicadas al momento del reporte (es decir, no contaban con pacientes).

Distribución de pacientes pediátricos por esquemas de tratamiento

En el siguiente gráfico se presenta la distribución de los pacientes según los esquemas ARV más utilizados.



Como puede apreciarse, el esquema inicial a base de AZT+3TC+NFV y que constituye un esquema acorde con la guía oficial de tratamiento vigente, es aplicado a casi las dos terceras partes de pacientes. Al igual que en el caso de los esquemas de tratamiento de adultos, el hecho de que el 64,8% de los pacientes pediátricos estén recibiendo una sola combinación de fármacos (y que es de bajo costo para el país), representa una ventaja en términos de programación, adquisición y distribución de ARVs.

Evaluación del costo de los esquemas ARV

El análisis de los costos de tratamiento ARV sólo pudo efectuarse para los esquemas de pacientes adultos (ver Anexo 6). La evaluación en la población pediátrica no se pudo realizar por falta de información actualizada sobre precios de compra.

Para efectuar la evaluación de costos de tratamiento en adultos se tomó como referencia los precios de los ARVs obtenidos en la Licitación Pública N° 0001-2006-PAAG. Entre las empresas adjudicadas hubo sólo un laboratorio farmacéutico de productos innovadores (para el ATV). Además, la licitación no incluyó los siguientes ARVs: DDI 250mg, EFV 800mg y el AZT de 300mg (por lo que no se cuenta con precios actuales) ni el TDF y FTC (que son proporcionados por el laboratorio productor sin costo para el MINSÁ). Por esta razón los costos de los esquemas, en los casos que incluyen estas combinaciones, son solo estimaciones.

Los hallazgos más relevantes fueron:

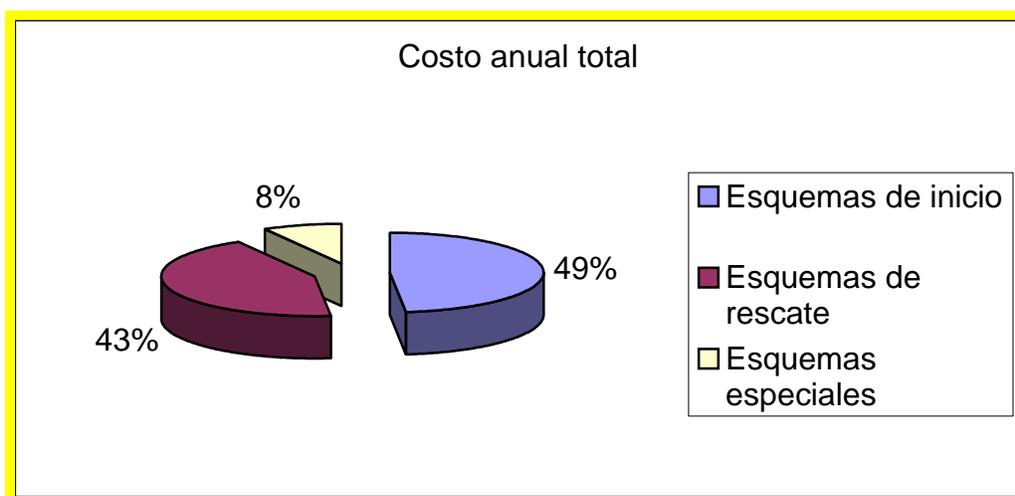
- Los precios de los diferentes esquemas varían desde 14,4 dolares EE.UU. (USD) mensuales en el caso de la combinación de D4T/3TC/NVP hasta USD 445,8 mensuales en el caso de DDI/ABC/ATV/rtv.
- Entre los *esquemas iniciales* los que incluyen AZT (o D4T) + 3TC + NVP son los más económicos (rango del costo: USD 14,4 a USD 22,2) y los más costosos son los dos esquemas que contienen el ABC asociado a 3TC y NVP (o EFV). Hay que tener en cuenta que el esquema más empleado en el país (49% del total de tratamientos) es el de AZT/3TC/NVP, con un costo mensual de sólo USD 22,2, lo cual representa un hecho ventajoso desde el punto de vista financiero.
- En los *esquemas de rescate* los de más bajo costo son aquéllos que emplean como IP el SQV/rtv más dos INTR: 3TC y/o D4T, DDI, ABC (rango de USD 54,9 a USD 90,6). En contraste a estos esquemas los que incluyen como IP el ATV son los más costosos (rango de USD 400,5 a USD 445,8).
- El costo promedio mensual de un tratamiento de rescate es 8,5 veces mayor que el costo promedio de los esquemas de inicio aunque en una estimación previa efectuada por la ESN-PCITS-VIH/SIDA se encontró una diferencia de 16 veces entre el esquema “naive 2” (AZT+3TC+NVP) y el de rescate (a base de DDI+3TC+LPV/rtv de marca innovador).
- Los dos ARVs que encarecen más los esquemas de tratamiento son el ABC y el ATV (disponible actualmente como producto innovador de marca). No se está tomando en cuenta el costo de otros ARVs que están siendo proporcionados, por el momento sin costo, por el laboratorio, como el TDF y la FTC.
- En el grupo de los tratamientos especiales los esquemas más costosos (alrededor de USD 230 cada uno) son aquéllos que incorporan, a la vez, el ABC y el ATV/rtv.

Al analizar los costos anuales de los esquemas iniciales, de rescate y especiales se obtuvieron los hallazgos que son presentados en el siguiente cuadro:

Tipo de esquema	Cantidad de pacientes por tipo de esquema	Costo anual total (USD)	Costo anual promedio por paciente (USD)
Esquemas de inicio	5265	1.431.633	272
Esquemas de rescate	558	1.284.660	2302
Esquemas especiales	306	246.636	806

Se puede apreciar, fácilmente, el costo significativamente incrementado de los esquemas de rescate ya antes señalado y que es un hecho ampliamente conocido a nivel internacional debido, entre otras razones, a la restringida disponibilidad de versiones genéricas de los nuevos ARVs. Se debe resaltar, por ello, los logros notables de la ESN-PCITS-VIH/SIDA en los esfuerzos emprendidos para limitar o retardar la aparición de los casos de fallas terapéuticas, en especial aquéllos dirigidos a optimizar los niveles de adherencia de los pacientes a los tratamientos.

En el gráfico que sigue se representa la participación que tiene cada uno de los tipos de esquemas de TARGA.



Si tenemos en cuenta los porcentajes de pacientes en TARGA según el tipo de tratamiento (ver en páginas previas, la *Distribución de pacientes por esquemas de tratamiento*) resulta impresionante constatar que, mientras que para una población mayoritaria del 86% de pacientes

en tratamiento inicial se destina el 49% del presupuesto para ARVs, un porcentaje casi similar se debe invertir para sólo el 9% de pacientes en tratamiento de rescate.

Por último, resulta interesante señalar que se efectuó un análisis del costo de los 32 esquemas muy poco utilizados (con sólo uno a tres pacientes) y que, sin embargo, ocasionan una dispersión o efecto de multiplicidad de esquemas. Si consideramos el costo anual de estos tratamientos, que son destinados para una población de sólo 44 pacientes, observamos que su impacto sobre el presupuesto de ARVs es mínimo ya que representa apenas el 2% del total.

Conclusiones y recomendaciones

- Los esquemas de TARGA utilizados en el Ministerio de Salud del Perú incluyen 15 ARVs, debiendo resaltarse el hecho de que 12 de ellos son los mismos que están considerados en la 14^{ta}. Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS. Los ARVs que no se encuentran en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales son el TDF, FTC y ATV. Los dos primeros si se encuentran entre los recomendados como esquemas iniciales de elección en las recomendaciones de la OMS para tratamiento ARV en adultos¹⁰. Debido a que en general, los listados de medicamentos se basan en las normas técnicas, se recomienda revisar el Petitorio Nacional una vez que se haya realizado la revisión de las guías de tratamiento nacionales.
- Debido al costo de el TDF, FTC y ATV, se recomienda que la ESN-PCITS-VIH/SIDA reevalúe rigurosamente la necesidad de estos ARVs y en caso necesario, establezca pautas muy precisas para su utilización que podrían incluir un uso restringido, debiéndose tener presente que tanto el TDF como la FTC tendrán que ser financiados por el MINSa en un futuro no muy lejano.
- El programa nacional de TARGA utiliza también varias combinaciones a dosis fija, todas ellas recomendadas por la OMS, lo que resulta ventajoso, en términos de costo y conveniencia para determinados grupos de pacientes. Sin embargo se recomienda dar seguimiento a aquellas que incluyen D4T por los efectos tóxicos de este medicamento.
- Se ha constatado el reporte de 71 esquemas de tratamiento ARV utilizados en pacientes adultos a enero de 2007. Este número es significativamente superior al encontrado hace ocho meses que fue de sólo 48, es decir ha habido *un incremento del 33,3%* lo que traduce una tendencia creciente que debe merecer especial atención por parte de la ESN-PCITS-VIH/SIDA. Siete de estos esquemas no están siendo actualmente utilizados en ningún paciente.
- Tanto los esquemas de *tratamiento inicial* que están siendo usados como los *de rescate* están de acuerdo con las Normas Técnicas nacionales y con las pautas de la OMS aunque llama la atención el gran número de pacientes que reciben D4T.

¹⁰ WHO. *Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents: Recommendations for a public health approach*, 2006 revision.

- Un hallazgo altamente relevante ha sido que la mayoría de enfermos adultos (86%) está siendo tratado con un esquema *inicial*, mientras que el 9% de pacientes están en tratamientos *de rescate* y 5% en los llamados esquemas *especiales*. Este resultado revelaría un alto nivel de acatamiento de las normas técnicas y escaso nivel de fallas terapéuticas en los más de dos años del programa TARGA en el país.
- Casi la totalidad (99,5%) de esquemas iniciales usados contienen 6 ARVs y los esquemas de rescate incluyen 8 ARVs, número que resulta aceptable desde el punto de vista técnico. Sin embargo, se ha identificado algunos esquemas técnicamente cuestionados de acuerdo a las pautas internacionales actualmente vigentes y que debieran ser revisados por los Comités de Expertos.
- Se debe tener en cuenta que la mayoría de los pacientes atendidos en el ámbito del MINSA comenzó su tratamiento ARV por primera vez. Sin embargo, sería conveniente prever que en el transcurso de los próximos años muchos de ellos tendrán que cambiar su tratamiento a esquemas de rescate o especiales, sea por toxicidad o por falla en el tratamiento. Tanto el MINSA como las demás instituciones ejecutoras deberán anticipar un plan que contemple los futuros cambios y su impacto en el financiamiento y la logística de los ARVs.
- Al hallazgo anteriormente descrito, de la predominancia de tratamientos iniciales, se suma otro de gran relevancia para el sistema de suministro de ARVs: *casi la mitad (49%) de pacientes en TARGA recibe el tratamiento inicial a base de AZT, 3TC y NVP (que es uno de los más económicos y disponible en asociación a dosis fija) y, el 82% de pacientes tratados recibe sólo uno de 5 esquemas diferentes (4 iniciales y 1 de rescate)*. Estos hechos constituyen indudablemente una ventaja con respecto al financiamiento así como para la programación y compra de ARVs.
- Sin embargo, llama la atención que algo más de dos tercios (48 combinaciones ARV) del total de esquemas corresponden a los denominados *tratamientos especiales* aun cuando esta multiplicidad de esquemas sean aplicados a muy pocos pacientes. Así, 33 esquemas especiales son usados en sólo 58 pacientes contando cada esquema con 1 a 3 pacientes. No obstante, este grupo de esquemas incluye el mayor número de ARVs (13 en total incluyendo el TDF y la FTC, en contraste a 6 en los esquemas iniciales y 8 en los de *rescate*).
- Se debe precisar también que, de los 71 esquemas ARVs reportados, 56 esquemas (3 iniciales, 7 de rescate y 46 especiales) son aplicados a grupos de 14 o menos pacientes cada uno, esto es, para un total de 114 pacientes.
- En cuanto a los tratamientos pediátricos, aparte de lo ya referido sobre la no correspondencia de los esquemas nacionales con los recomendados por la OMS, llama la atención el *aumento al doble* del número de esquemas (de 9 a 18 en sólo ocho meses) así como de los ARVs utilizados (de 6 a 12 en el mismo período de tiempo). De otro lado, se estimó que alrededor del 91% de pacientes pediátricos estarían recibiendo tratamientos *iniciales* y en el 64,8% la combinación empleada es la de AZT+3TC+NFV, esquema inicial contemplado en la guía nacional vigente.

- Los esquemas de rescate constituyen el 43% del presupuesto, a pesar de que solo 9% de pacientes los reciben. En contraste, los esquemas de tratamiento para el 86% de los pacientes constituyen el 49% del presupuesto de ARVs. En promedio, el costo de los tratamientos de rescate es 8,5 veces mayor que el promedio de los esquemas iniciales aunque en una evaluación previa del MINSA este valor llegó a ser hasta de 16 veces más.
- El análisis del costo de 32 esquemas muy poco utilizados (con sólo uno a tres pacientes) muestra que el costo anual de estos tratamientos, destinados para una población de sólo 44 pacientes, tiene una repercusión insignificante en el presupuesto de ARVs representando apenas el 2% del total.
- La diferencia sustancial de costos, especialmente entre los esquemas iniciales y de rescate tiene, obviamente, un gran impacto sobre la selección, el financiamiento, programación y el uso de ARVs. Es por ello que, en lo concerniente a la selección y el uso, se deben desplegar los mayores esfuerzos para optimizar el diseño de los esquemas de tratamiento y la utilización de los mismos por los prescriptores médicos. Constituye también una medida útil la divulgación periódica de los costos de los tratamientos a los profesionales que participan en el TARGA. Ello debería ir acompañado de actualizaciones periódicas de los precios de ARVs debido a los cambios frecuentes del mercado de medicamentos.
- Es pertinente también reiterar la responsabilidad que tiene tanto la ESN-PCITS-VIH/SIDA y el Comité de Expertos en el establecimiento de los mejores esquemas de tratamiento de acuerdo a las evidencias disponibles sobre eficacia, seguridad y costos comparativos. Todo ello contribuirá, a la larga, no sólo a optimizar los resultados clínico-terapéuticos sino también a darle sostenibilidad financiera al programa.
- El equipo consultor reconoce la importancia del número excesivo de esquemas de tratamiento para fines de selección y uso racionales de ARVs, ya que puede afectar la programación, adquisición y distribución de los ARVs. Sin embargo, reconoce que hay otros aspectos que deben mejorarse o fortalecerse, debiendo resaltarse la mala condición de los almacenes del MINSA y sus instituciones y el deficiente sistema de información y comunicación entre los diferentes niveles operativos (nivel central, las DISA, establecimientos de atención).
- Debido a que el equipo consultor ha identificado el conjunto de combinaciones *especiales* como uno de los factores más importantes que explica la multiplicidad de esquemas ARV, la Propuesta de Estandarización y Optimización, que se presenta a continuación, ha incorporado algunas estrategias e intervenciones orientadas a mejorar técnicamente esta situación.

PROPUESTA DE ESTANDARIZACIÓN Y OPTIMIZACIÓN DE LOS ESQUEMAS TARGA UTILIZADOS EN EL MINISTERIO DE SALUD DEL PERÚ

Los esquemas de tratamiento contenidos en las Normas Técnicas, Manuales y Directivas del Ministerio de Salud del Perú constituyen la base del proceso de selección de ARVs del TARGA. Las pautas técnicas contenidas en estos documentos oficiales han permitido estandarizar los esquemas aunque todavía no a un nivel óptimo.

Se ha planteado que un número excesivo de esquemas de tratamiento podría complicar el sistema de suministro, especialmente de los procesos de programación y adquisición de ARVs, pudiendo resultar en costos excesivos por programación y compra de productos en esquemas innecesarios, disminución del presupuesto para adquirir los que son más necesarios, aumento en la toxicidad y reacciones adversas en los pacientes, la necesidad de cambios en el tratamiento y la consiguiente posibilidad de falta de adherencia al tratamiento. En consecuencia, es necesario evaluar cuidadosamente los esquemas actuales para considerar sólo aquellos esquemas de tratamiento que tienen sustento en evidencia científica y poca toxicidad, para cada tipo de tratamiento (inicial, de rescate y especiales). El hecho de que en la actualidad se están empleando en la práctica 64 esquemas de TARGA en adultos y 18 esquemas en pacientes pediátricos parece señalar que una revisión de estos esquemas es meritoria.

Un aspecto de alta relevancia en salud pública es el relacionado con los costos del tratamiento, que constituye un factor determinante del acceso a los ARVs y de la continuidad del tratamiento. Resulta por ello satisfactorio que a pesar del elevado número de esquemas observados, principalmente en adultos, en el 82% del total se utilizan únicamente 4 esquemas de tratamiento inicial y 1 de rescate y que casi la mitad del total de pacientes usa un solo esquema. Es satisfactorio también que en el presente estudio se haya demostrado que la mayoría de pacientes está recibiendo esquemas de tratamiento inicial que son los más económicos (exceptuando a los que contienen el ABC).

A fin de contribuir a la optimización de los esquemas de TARGA usados en el ámbito del MINSA, se presenta la siguiente propuesta que se formula como un conjunto de estrategias o intervenciones para enfrentar o mejorar dificultades o problemas concretos identificados a nivel de la Estrategia Sanitaria Nacional (ESN-PCITS-VIH/SIDA), las Guías de Tratamiento, los Comités de Expertos y los establecimientos de salud en los que se brinda el TARGA. Algunas de estas propuestas están orientadas hacia uno de los factores críticos que determinan la multiplicidad de esquemas ARVs: los tratamientos especiales.

Para una adecuada elección y aplicación de los esquemas de tratamiento, se debe tener en cuenta tanto un buen juicio clínico como los principios de la medicina basada en la evidencia y del uso racional de medicamentos. Es por ello que en los procesos de elaboración/revisión de las guías oficiales del TARGA y en las decisiones –sobre tratamientos especiales o individualizados– de los Comités de Expertos, se debieran considerar estos elementos fundamentales.

- **Problema:** Guías de manejo de pacientes con VIH/SIDA con algunas imprecisiones y omisiones de ciertos aspectos técnicos importantes que requieren ser actualizadas de acuerdo a pautas técnicas nacionales e internacionales vigentes

Recomendación: Que se subsanen las siguientes deficiencias en los actuales procesos de revisión/actualización de las guías de manejo del VIH/SIDA (niños, adultos, prevención de la transmisión vertical) que la ESN-PCITS-VIH/SIDA con las Redes (Comités) de Expertos están conduciendo:

- Precisar mejor el nivel de la toma de decisiones sobre cambios de esquema de tratamiento: en qué casos el médico tratante estaría facultado para la modificación del esquema y en qué otros deberá solicitar la autorización de la Red de Expertos.
- Optimizar los algoritmos empleados y agilizar/simplificar los textos para el manejo de las reacciones adversas medicamentosas.
- Tomar en cuenta el costo como aspecto fundamental en la elección de los ARVs para los esquemas de tratamiento, junto con los criterios de eficacia y seguridad (por ej. teniendo en cuenta que, según la OMS, no existen datos suficientes que demuestren diferencias entre los diferentes IP potenciados, se debiera evaluar, en forma comparativa, el costo de tratamiento del LPV/rtv, el SQR/rtv y el ATV a fin de efectuar una selección racional).
- Mantener un abordaje práctico pero técnico y transparente en los procesos en curso de revisión de las guías de tratamiento a pesar de las actuales limitaciones para aplicar, a cabalidad, la Norma Técnica para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica (R.M. N° 422-2005). Se podría adaptar o tomar como punto de partida, las recomendaciones recientes –basadas en la evidencia– de la OMS para el Manejo de Pacientes con VIH/SIDA en Países de Recursos Limitados tanto para Adultos¹¹, Niños¹² y para la Prevención de la Transmisión Vertical Madre-Niño¹³. Luego se efectuaría un número limitado de revisiones sistemáticas para evaluar aspectos críticos específicos (ej. la experiencia nacional sobre la composición de los esquemas ARV para pacientes pediátricos; el rol del TDF y la FTC en los tratamientos, entre otros) y se llevaría a cabo algunos análisis de costo-efectividad.
- Asimismo, dedicar un especial esfuerzo para limitar el número de ARVs y de esquemas de tratamiento, al mínimo necesario.
- Por último, cuando se disponga de las normas/guías actualizadas, sería recomendable no solamente incluirlas en la página Web del Ministerio de Salud, sino también distribuir las,

¹¹ World Health Organization. 2006. *Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents: Recommendations for a Public Health Approach, HIV/AIDS Programme.*

¹² World Health Organization. 2006. *Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Infants and Children in Resource-limited Settings: Towards Universal Access: Recommendations for a Public Health Approach.*

¹³ World Health Organization. 2006. *Antiretroviral Drugs for Treating Pregnant Women and Preventing HIV Infection in Infants: Towards Universal Access: Recommendations for a Public Health Approach.*

en un formato impreso adecuado, a todos los profesionales que participan en el TARGA, especialmente a aquéllos que laboran en establecimientos de salud de regiones alejadas.

- **Problema:** Redes (Comités) de Expertos con limitada visibilidad y carentes del soporte necesario para un buen desempeño

Recomendación: Se recomienda, enfáticamente, identificar e implementar mecanismos/estrategias eficaces para que las redes de expertos se fortalezcan y logren un mayor reconocimiento, asegurando en forma progresiva las condiciones básicas necesarias para el adecuado funcionamiento de estas redes. En este sentido, se aconsejan las siguientes medidas:

- Brindar un apoyo permanente para el acceso y procesamiento de la información técnica requerida, tanto para la evaluación crítica (eficacia, seguridad, costo e implicancias sobre el financiamiento/sostenibilidad del programa) de los nuevos agentes ARV que ingresan al mercado así como para la revisión de las guías de tratamiento y la discusión sobre el régimen de tratamiento de casos clínicos complicados (especiales). Aunque lo ideal sería contar con un profesional ad hoc (ej. farmacéutico clínico con experiencia) se deberá explorar la posibilidad de apoyo –para búsquedas bibliográficas específicas y para la realización de revisiones sistemáticas– de alguna dependencia del Ministerio de Salud (ej. ¿equipo técnico de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas [DIGEMID]?) o de una institución académica (ej. ¿equipo de epidemiología clínica de la Universidad Peruana Cayetano Heredia?).

Como complemento a esta medida, se deberá proveer a los expertos, una capacitación regular y, de considerarse necesario, de asesoramiento por un especialista en medicina basada en la evidencia y/o en metodología de elaboración de guías de práctica clínica.

- Asegurar un local adecuado para las reuniones de trabajo. Este local deberá contar con las condiciones mínimas necesarias como acceso al Internet, facilidades para el fotocopiado, entre otras, y no deberá pertenecer a instituciones que estén relacionadas con la comercialización de ARVs o que puedan generar alguna influencia sobre el trabajo técnico de los comités.
- Se debe reiterar que los Comités de Expertos, junto con la ESN-PCITS-VIH/SIDA, tienen una gran responsabilidad, en cuanto al acceso de los pacientes a los ARVs y la sostenibilidad del programa a futuro. Es por ello que, además del buen juicio clínico y el manejo de la evidencia científica, en las revisiones de los esquemas de tratamiento y el diseño de los tratamientos especiales se debiera tomar en cuenta las implicancias de sus decisiones sobre los aspectos logísticos (especialmente programación y adquisición) así como sobre el financiamiento de estos medicamentos de alto costo.
- A fin de cumplir con el requisito de transparencia y contribuir a la información y educación de los profesionales prescriptores del TARGA, se sugiere a las Redes de Expertos añadir en los formatos de solicitud de tratamientos especiales o individualizados (“CETARGA”), una breve justificación técnica de la decisión de los expertos (de

aprobación, denegación o modificación de las propuestas de cambio remitidas por los médicos tratantes).

- Teniendo en cuenta que algunas de las medidas planteadas implican un costo, no previsto en el presupuesto regular del Ministerio de Salud, se deberá buscar alguna modalidad viable de financiamiento. Se sugiere contactar, inicialmente, a CARE, la Coordinadora Nacional Multisectorial en Salud (CONAMUSA) y la Cooperación Internacional.
 - Se sugiere, por último y de acuerdo a las recomendaciones internacionales, contemplar la conveniencia de adoptar un enfoque de trabajo multidisciplinario a nivel del comité.
- **Problema:** Existencia de esquemas de tratamiento ARV observados

Recomendación: El equipo de consultoría propone, luego del análisis efectuado, la reevaluación, por la Red de Expertos de VIH/SIDA, de aquellos esquemas que no se ajustan a las recomendaciones internacionales vigentes, especialmente las de la OMS, a fin de contemplar la posibilidad de ser modificados.

Se sugiere también una reevaluación progresiva de los tratamientos especiales aplicando los criterios, antes mencionados, de un apropiado juicio clínico así como de los principios del uso racional de medicamentos y, en los casos pertinentes, de la medicina basada en la evidencia.

Una de las recomendaciones que deberá ser asumida por la ESN-PCITS-VIH/SIDA y los Comités de Expertos, consistirá en reevaluar críticamente, caso por caso, estos tratamientos y aplicar, en el futuro, una guía técnica dirigida a sistematizar mejor las combinaciones de ARVs para pacientes en situaciones clínicas complicadas y que requieren, por lo tanto, un manejo individualizado. Esta guía deberá tener como uno de sus fines, evitar un incremento innecesario del número de esquemas.

Se recomienda, asimismo, un monitoreo permanente de la calidad de los esquemas TARGA (particularmente los tratamientos especiales) y el fortalecimiento y formalización de la iniciativa del CETARGA.

- **Problema:** Dificultades en la coordinación/interacción entre la ESN-PCITS-VIH/SIDA y las Redes de Expertos con algunos establecimientos de salud que proveen TARGA

Recomendación: Se recomienda optimizar la comunicación entre el nivel central y las redes de expertos con todos los establecimientos de salud (institutos, hospitales, centros de salud, ONG y otras instituciones) a fin de lograr una participación plena y proactiva de los profesionales prescriptores de los establecimientos de salud autorizados para proveer TARGA.

Se sugiere también, agilizar los procesos de recolección y manejo de datos a nivel de los establecimientos así como mantener una adecuada retroalimentación. Podría considerarse la posibilidad de establecer (o fortalecer) una red electrónica con todos los profesionales del

TARGA, la que debería, en el futuro, extenderse para incorporar a las otras instituciones del sector.

Se debe continuar y reforzar las acciones de monitoreo y supervisión en cuanto a la aplicación de las Normas Técnicas a nivel de todos los establecimientos involucrados, particularmente de aquéllos ubicados fuera del área de Lima Metropolitana.

- **Problema:** Los niveles de adherencia de los prescriptores a las normas técnicas –actualmente altos– podrían comprometerse por la ampliación del programa TARGA y por el incremento de los pacientes con situaciones clínicas complejas.

Recomendación: El equipo técnico de la consultoría sugiere mantener las acciones de capacitación y comunicación regular con prescriptores, especialmente con los profesionales de los establecimientos de las diferentes regiones del país en donde se ha iniciado recientemente el TARGA. A este respecto, se debe resaltar que el programa de capacitación llevado a cabo por la ESN-PCITS-VIH/SIDA para la implementación del TARGA –que incluye a diferentes actores e instituciones– ha sido de notable calidad y ha representado uno de los elementos decisivos en el logro de las metas programadas.

Se debe anticipar que, a medida que transcurren los períodos de tratamiento, los médicos prescriptores tendrán que enfrentar un mayor número de pacientes con problemas relacionados a reacciones adversas, falta de adherencia y/o fracaso terapéutico lo que les demandará un mayor esfuerzo para decidir los ajustes en la terapéutica.

- **Problema:** Falta de armonización de las Guías de Tratamiento ARV del MINSA y de EsSalud

Recomendación: En la actualidad los establecimientos de salud del MINSA reciben pacientes que proceden de otras instituciones (principalmente EsSalud) planteando un problema en cuanto al esquema de TARGA y medicamentos ARV a utilizar, debido a las diferencias existentes en las guías de tratamiento entre las instituciones. Se debe, en consecuencia, promover iniciativas para uniformizar estas pautas técnicas teniendo en cuenta que el momento actual resulta altamente propicio ya que se están efectuando compras conjuntas de medicamentos y se ha establecido un Comité Técnico para elaborar una propuesta de Petitorio Integrado de Medicamentos para el Ministerio de Salud, EsSalud y las Fuerzas Armadas y Policiales.

- **Sugerencias adicionales:**
 - No existe una adecuada difusión de los costos actualizados de los medicamentos y de los diferentes esquemas de tratamiento ARV entre los médicos y farmacéuticos que participan en el programa TARGA, por lo que se recomienda a la ESN-PCITS-VIH/SIDA y a la DIGEMID, la implementación de un mecanismo ágil y sostenible para la divulgación periódica de este tipo de información.

- Se recomienda subsanar ciertas deficiencias en el monitoreo y reporte de los esquemas de tratamiento vs. pacientes vs. establecimientos (ej. esquemas repetidos en dos clases diferentes de tratamiento, esquemas especiales no reconocidos por la Red de Expertos).
- No hay disponibilidad, a nivel del Ministerio de Salud y, específicamente en el Instituto Nacional de Salud (INS), de las pruebas de resistencia a los ARVs. Esta es una limitación para un apropiado manejo de algunos pacientes con fallas terapéuticas y que requieren de un reajuste del régimen ARV basado en la mejor evidencia posible. Se debe, por lo tanto, insistir en la búsqueda de mecanismos financieros para implementar estas pruebas en el INS.

PRÓXIMOS PASOS

Aunque la prioridad de la asistencia técnica futura se orienta hacia el fortalecimiento del sistema del suministro de medicamentos ARV (y para la tuberculosis multidrogoresistente) en aspectos más críticos como la programación, gestión de stocks, el almacenamiento, el proceso de distribución, el sistema de información y otros, se propone las siguientes actividades relacionadas con la selección y uso de ARVs incluidos en los esquemas de TARGA:

- Acompañamiento y asesoramiento del proceso de optimización de los esquemas de tratamiento ARV, especialmente en la revisión de las propuestas de nuevas guías de manejo del VIH/SIDA para pacientes adultos y niños y para la prevención de la transmisión vertical madre-niño. Gran parte de esta actividad puede ser asumida por uno o dos especialistas en guías de práctica clínica para VIH/SIDA a través del correo electrónico (tentativamente, en el período abril-setiembre 2007).
- Evaluación técnica rigurosa, caso a caso, del grupo de pacientes con *tratamientos observados o técnicamente cuestionados* en la presente consultoría así como aquéllos con *tratamientos especiales o individualizados* y elaboración de una metodología para sistematizar el manejo futuro de este tipo de pacientes. Se deberá programar una consultoría con un infectólogo con vasta experiencia internacional en VIH/SIDA, Salud Pública y dominio de los principios de la selección y uso racional de medicamentos (duración dos semanas durante el mes de abril o mayo 2007).
- Asesoramiento en la elaboración de una guía común de manejo del VIH/SIDA para todas las instituciones del sector salud con el liderazgo del MINSA. Esta actividad dependerá de una decisión previa en el más alto nivel político. De llevarse a cabo deberá realizarse a través de una consultoría con un experto con un perfil similar al referido anteriormente.

ANEXO 1. RECOMENDACIONES PARA LA ELABORACIÓN O REVISIÓN DE LAS NORMATIVAS O GUÍAS PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON VIH/SIDA

Condiciones básicas que debe reunir una normativa o guía

Respaldo científico

Las recomendaciones deben ser hechas sobre la base de un sustento bibliográfico (medicina basada en la evidencia) que permita avalar la toma de decisiones y respalde desde la ciencia una recomendación. Los diferentes estudios realizados hasta el momento de la elaboración de una recomendación no siempre aseguran el beneficio de la implementación de la misma por lo cual se deben manejar niveles una escala con niveles de evidencia que permiten realizar una recomendación con distintos grados de énfasis sobre la misma. Se transcribe a continuación un ejemplo del empleo de los niveles de evidencia y se adjunta en Anexo una lista de trabajos bibliográficos que sustentan las principales recomendaciones de las recomendaciones de tratamiento antiretroviral.

Niveles de evidencia

Categoría	Definición	Indicación
<i>A</i>	<i>Fuerte evidencia de eficacia y substancial beneficio clínico</i>	<i>Siempre debe ser ofrecida</i>
<i>B</i>	<i>Moderada evidencia de eficacia o fuerte evidencia de eficacia pero solamente limitada al beneficio clínico</i>	<i>Generalmente debe ser ofrecida</i>
<i>C</i>	<i>La evidencia de eficacia es insuficiente para soportar esta recomendación, o la evidencia de la eficacia que deberá tener mayor peso que sus consecuencias adversas (la toxicidad por drogas, las interacciones) o el costo del tratamiento</i>	<i>Opcional</i>
<i>D</i>	<i>Moderada falta de evidencia de eficacia o por resultados adversos</i>	<i>Generalmente no debe ser ofrecida</i>
<i>E</i>	<i>Buena evidencia de falta de eficacia o por resultados adversos</i>	<i>Nunca debe ser ofrecida</i>

Calidad de la evidencia

<i>I</i>	<i>Evidencia por al menos un estudio clínico randomizado y controlado</i>
<i>II</i>	<i>Evidencia por lo menos de un estudio clínico bien diseñado, sin randomización, de una cohorte ó caso control (preferentemente de varios centros) ó de múltiples series de estudios, o dramáticos resultados de experimentos no controlados</i>
<i>III</i>	<i>Evidencia de las opiniones de expertos basados en la experiencia clínica, estudios descriptivos o reportes de comités de expertos</i>

Aplicabilidad

Lo recomendado debe poder ser llevado a cabo en la práctica. (No es posible recomendar un tratamiento o un estudio determinado si en la práctica no se cuenta con el insumo indispensable para la realización del mismo).

Representatividad

Las normativas deberían representar a todos los sectores de salud que están involucrados en el manejo de la patología para que sea reconocida y respetada por los distintos actores (Diferenciar Normativa de Recomendación y Guía ya que estas últimas no necesariamente deben ser cumplidas). En el caso particular del Perú la elaboración de una nueva normativa o la actualización de la vigente debería integrar tanto al sector público a través de los referentes del MINSA y representantes de los principales Hospitales locales y regionales como a los referentes de la atención de pacientes en la Seguridad Social ,ONG involucradas en la atención de pacientes, Fuerzas Armadas, Sociedades Científicas con manejo del tema y representantes de los organismos internacionales con trabajo en VIH/Sida en el Perú. También se recomienda la incorporación de representantes de la Sociedad Civil que tengan la expertiz necesaria para opinar en los temas consultados. Esta representatividad no necesariamente debe ser presencial ya que la discusión previa al armado final puede ser por vías alternativas como e-mail, foros de discusión etc.

Practicidad

Una normativa debe ser de fácil interpretación y, en lo posible, con recomendaciones que permitan facilitar los procesos. Esto incluye un formato de fácil lectura, algoritmos, flujogramas y cuadros de consulta anexos. Se recomienda la impresión de la misma con tipología y tamaño de letra de fácil lectura y en una encuadernación práctica para ser portada y consultada en el momento en que se la necesite. (Libro de bolsillo)

Enfoque multidisciplinario

La guía no solo debe contemplar los aspectos médicos específicos de la patología, debería además, abarcar los temas relacionados con el aspecto social, psicológico, nutricional, consejería, etc. O estar complementadas con guías que acompañen estos temas si no es posible desarrollarlos

en una sola publicación, no obstante se recomienda incorporar la mayor cantidad de temas siempre y cuando no obstaculicen la lectura e interpretación del tema principal.

Flexibilidad

La guía debe brindar alternativas viables y posibilidades de cambio de acuerdo a las circunstancias y necesidades. Recordemos que la misma debe poder ser aplicada en diferentes escenarios de acuerdo a las circunstancias locales las cuales varían en los distintos lugares de atención del país.

Adaptabilidad

Debe tenerse en cuenta al momento de la elaboración de una guía, los criterios de salud pública vigentes en el país y adaptar las recomendaciones internacionales a la realidad local. Evaluar las variables epidemiológicas, culturales y económicas del Perú y utilizarlas en el momento de adaptar las recomendaciones para que tengan una validez nacional.

Existen diversas formas operativas para lograr la elaboración de una normativa o recomendación. Las que se basan en un consenso general tienen en contra la dificultad para llevar a cabo los pasos necesarios para reunir a todos los actores involucrados y dirigir las discusiones que lleven a un consenso pero garantizan que, una vez logrado éste, sea respetado y represente las visiones de cada uno de los sectores que participan en el proceso asegurando la unificación de los criterios de intervención.

Sugerencias para una Normativa elaborada por consenso

- Definir qué tipo de Normativa se desea: alcances de la misma, temas a abordar, etc.
- Listar todos los actores involucrados en el tema y definir quiénes deben participar en la elaboración de las Normativas.
- Convocarlos y definir grupos de trabajo por tema. En lo posible cada grupo debería contar con, al menos, un representante de cada sector (público y privado). Cada grupo deberá hacer una investigación sobre el tema, elaborar una propuesta y basar sus conclusiones en un respaldo científico comprobable. (ej. Todos los estudios realizados que sustenten la utilización de una droga vs. la otra en un determinado tratamiento.) Debe brindarse un tiempo máximo para la investigación que puede ser un mes.
- Esta información deberá ser recolectada por quien esté a cargo de todo el proceso (MINSA?) y circulada al resto de los participantes previo al próximo paso.
- Realizar una reunión de consenso con todos los actores involucrados en el proceso, en la cual un representante por grupo expondrá el resultado obtenido y se harán los comentarios o discrepancias hasta llegar a un acuerdo.

- El documento final deberá estar basado e incluir cada una de las conclusiones y referencias de cada grupo adaptados al formato de Norma.
- Este documento debe incluir el nombre de todos los que participaron en el proceso y la entidad a la cual representan.
- Es necesario que esta Normativa tenga el respaldo de todas las entidades que participaron e el proceso y que se le de amplia difusión (publicación y distribución, página Web).
- Se recomienda no utilizar el patrocinio para las reuniones o la publicación de empresas que pudieran tener conflictos de intereses a fin de asegurar la transparencia del proceso.

Bibliografía recomendada para la elaboración o revisión de una guía de tratamiento ARV

Indicaciones de terapia antiretroviral

1. *Anastos K, Gange SJ, Lau B et al. Association of RACE and gender with HIV-1 RNA levels and immunological progresión. J Acquir Immune Defic Syndr 2004;24:218-226.*
2. *Egger M, May M, Chene G et al. Prognosis of HIV-1 infected patients starting highly antriretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. Lancet 2002;360:119-129*
3. *García F, Lazzari E, Plana M et al. Long-term CD4+ T-Cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-Cell count. J Acquir Immune Defic Syndr 2004;36:702-713.*
4. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents. DHHS. May 4, 2006. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.*
5. *Hammer SM, Squires KE, Hughes MD et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell count of 200 per cubic millimeter or less. N Engl J Med 1997;337:725-33*
6. *Hogg RS, Yip B, Chan KJ et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. JAMA 2001;286:2568-77*
7. *Lundgren JD, Mocroft A, Gatell JM et al. A clinically prognostic scoring system for patients receiving highly active antiretroviral therapy: results from the EuroSIDA study. J Infect Dis 2002;185:178-87*
8. *Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV et al. Plasma viral load and CD4 lymphocytes as porgnostic markers of HIV-1 infection. Ann Intern Med 1997;126:946-54*
9. *Phillips A. CASCADE. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and tose treated in the monotherapy era. AIDS 2004;18:51-58*
10. *Phillips AN, Staszewski S, Weber R et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. JAMA 2001;286:2560-67*
11. *Pillela FJ, Deloria-Knoll M, Chmiel JS et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-1 infected persons in different CD4+ cell strata. Ann Intern Med 2003;138:620-626*

12. Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J et al. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *N Engl J Med* 2001;344:720-725
13. Webber MP, Schoenbaum EE, Gourevitch MN et al. A prospective study of HIV disease progression in female and male drug users. *AIDS* 1999;13:257-262.

Inicio de la terapia antiretroviral

Con INNTR

1. Arribas JR, Staszewski S, Nelson M, Barros Aguado C, Rubio Garcia R, Podzamczar D, et al. 3-year durability of response with an efavirenz (EFV)-containing regimen: 144 week follow-up of study 006. 11th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Estambul, 2001.
2. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001;15:1369-77.
3. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, Sosa N, Rodríguez AE, Shaefer MS. Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) in combination with Efavirenz (NNRTI), Amprenavir/Ritonavir (PI) or Stavudine (NRTI): ESS40001(CLASS) preliminary 48 week results. XIV International AIDS Conference. Barcelona, 2002 [Abstract TuOrB1189].
4. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, D'Arminio MA, Piersantelli N, Orani A, Petrosillo N, et al. Virologic and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the Italian Cohort Naive Antiretrovirals (I.Co.N.A.) study. *J Infect Dis* 2002;185:1062-9.
5. Dybul M, Chun TW, Ward DJ, Hertogs K, Larder B, Fox CH, et al. Evaluation of lymph node virus burden in human immunodeficiency virus-infected patients receiving efavirenz-based protease inhibitor-sparing highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2000;181:1273-9.
6. Friedl AC, Ledergerber B, Flepp M, Hirschel B, Telenti A, Furrer H, et al. Response to first protease inhibitor- and efavirenz-containing antiretroviral combination therapy. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 2001;15:1793-800.
7. Ghani AC, Henley WE, Donnelly CA, Mayer S, Anderson RM. Comparison of the effectiveness of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing and protease inhibitor-containing regimens using observational databases. *AIDS* 2001;15:1133-42.
8. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Comparison of initial combination antiretroviral therapy with a single protease inhibitor, ritonavir and saquinavir or efavirenz. *AIDS* 2001;15:1679-86.
9. Matthews GV, Sabin CA, Mandalia S, Lampe F, Phillips AN, Nelson MR, et al. Virological suppression at 6 months is related to choice of initial regimen in antiretroviral-naive patients: a cohort study. *AIDS* 2002;16:53-61.

10. Montaner JSG, Saag MS, Baryliski C, Siemon-Hryczyk D. FOCUS Study: Saquinavir QD regimen versus efavirenz QD regimen 48 week analysis in HIV-infected patients. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, 2002.
11. Nelson M, Staszewski S, Morales-Ramirez JO, Aguado CB, Palter DP, Milazzo F, et al. Successful virologic suppression with Efavirenz in HIV-infected patients with low baseline CD4 cell counts: Post hoc results from Study 006. 10th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Estocolmo, Suecia, 2000. Abstract 627.
12. Podzamcer D, Ferrer E, Consiglio E, Gatell J, Pérez P, K. P, et al. Final 12-month results from the combine study: A randomized, open, multicenter trial comparing combivir plus nelfinavir or nevirapine in naive patients. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; Buenos Aires, 2001. Abstract 7.
13. Pulido F, Arribas JR, Miró JM, Costa A, Rubio R, Gonzalez J, et al. Comparative study of efavirenz or protease inhibitor-based HAART in HIV-infected, antiretroviral naive patients with < 100 cel/_L and opportunistic diseases (EFAVIP-2 study). XIVth Internacional AIDS Conference; Barcelona, 2002 (oral communication).
14. Raffi F, Reliquet V, Podzamcer D, Pollard RB. Efficacy of nevirapine-based HAART in HIV-1-infected treatment-naive persons with high and low baseline viral loads. *HIV Clin Trials* 2001;2:317-22.
15. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003;349:2293-303.
16. Sabin CA, Fisher M, Churchill D, Pozniak A, Hay P, Easterbrook P, et al. Long-term follow-up of antiretroviral-naive HIV-positive patients treated with nevirapine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:462-5.
17. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Delfraissy JF, et al. Comparison of Once-Daily Atazanavir With Efavirenz, Each in Combination With Fixed-Dose Zidovudine and Lamivudine, As Initial Therapy for Patients Infected With HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:1011-9.
18. Squires K. The Atlantic Study: A randomized, open-label trial comparing two protease inhibitor (pi)-sparing anti-retroviral strategies versus a standard pi-containing regimen, final 48 week data. XIII International AIDS Conference, Durban, Sudáfrica, 2000. Abstract LbPeB7046.
19. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, 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;341:1865-73.
20. Treatment for Adult HIV infection 2006. Recommendations of the Internacional AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2006;296:827-43.

21. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, 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;363:1253-63.

Con inhibidores de proteasa (IP)

1. Chen RY, Accortt NA, Westfall AO et al. Distribution of health care expenditures for HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1003-1010.
2. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. May 6, 2006.
3. Dragsted UB, Gerstoft J, Youle M, et al. A randomized trial to evaluate lopinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in HIV-infected patients: the MaxCmin2 trial. *Antivir Ther.* 2005;10:735-43.
4. Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, Estrado V, et al. The KLEAN study of fosamprenavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non inferiority trial. *Lancet* 2006;368:476-82.
5. Gathe JC Jr, Ive P, Wood R, Schurmann D, Bellos NC, De Jesus E, Gladysz A, Garris C, Yeo J. SOLO: 48 week efficacy and safety comparison of once daily fosamprenavir-ritonavir versus twice daily nelfinavir in naive-HIV-infected patients. *AIDS* 2004 Jul 23; 18(11): 1529-37.
6. Hicks C, King M, Gulick R, Clinton W Jr et al. Long term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naïve patients: 4 year follow up study. *AIDS* 2004 vol18(5)775-779.
7. Malan N, Krantz E, David N et al. Efficacy and safety of atazanavir-based therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected subjects, both with and without ritonavir: 48 weeks results from AI424-089. Program and abstracts of the 13 th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 5-8; Denver, Colorado. Abstract 107LB.
8. Mauskopf J, Kitahata M, Kauf T, Richter A, Tolson J. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;39:562-569
9. Murphy R, da Silva B, Mc Millan F, et al. Seven year follow up of lopinavir/ritonavir based regimen in antiretroviral-naïve subjects. Program and abstracts of the 10 th European AIDS Conference; November 17-20, 2005; Dublin, Ireland. Abstract PE7,9/3.
10. Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray GE, Nadler JP, Quinones AR, Sepulveda GE, Millard JM, Wannamaker PG. The NEAT study: a 48 weeks open label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW 433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004 Jan 1;35(1): 22-32.
11. Treatment for adult HIV infection. *Jama*, 2006, 16 vol 296, No 7 827-43.
12. 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.

Crterios para cambio de tratamiento antiretroviral

1. 3-year Final Results of a Simplification Trial with Nevirapine, Efavirenz, or Abacavir as Substitutes of Protease Inhibitors in Patients with HIV Infection (The NEFA Study) Esteban Martínez*, J Arnaiz, E De Lazzari, A Cruceta, J Gatell, and NEFA Study Team Hosp Clin, Barcelona, Spain.
2. 48-week efficacy and safety results of simplification to single agent lopinavir/ritonavir (LPV/r) regimen in patients suppressed below 80 copies/mL on HAART - the KalMo study E.P. Nunes, M.S. Oliveira, M.M.T.B. Almeida, J.H. Pilotto, J.E. Ribeiro, J.C.et al. TUAB0103 IAC Toronto 2006.
3. Cahn P, Hicks C et al., 10th European AIDS Conference (EACS), Dublin, Ireland, 17–20 November 2005. Abstract No. PS3/8
4. Castagna A, Danise A, Menzo S, et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). AIDS. 2006;20:795-803]
5. Efficacy and safety of tenofovir DF (TDF), emtricitabine (FTC) and efavirenz (EFV) compared to fixed dose zidovudine/lamivudine (CBV) and EFV through 96 weeks in antiretroviral treatment-naïve patients J. Gallant, A. Pozniak, E. DeJesus, J. Arribas, R. Campo,et al. TUPE0064 IAC Toronto 2006
6. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents May 4, 2006 page 23-27
7. Haubrich et al. IDSA 2005. Abstract 785
8. Lopinavir/ritonavir as single-drug maintenance therapy in patients with HIV-1 viral suppression: forty eight week results of a randomized, controlled, open label, clinical trial (OK04 Study) J. Arribas, F. Pulido, R. Delgado, E. Cabrero, C. Cepeda, et al. OK04 Study THLB0203 IAC Toronto 2006
9. Potent antiretroviral effect of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, as part of combination ART in treatment - naïve HIV-1 infected patients M. Markowitz, B.-Y. Nguyen, F. Gotuzzo, F. Mendo, W. Ratanasuwan, et al. THLB0214 Toronto 2006
10. Solomon A, Lane N, Wightman F, Gorry PR, Lewin SR. Enhanced replicative capacity and pathogenicity of HIV-1 isolated from individuals infected with drug-resistant virus and declining CD4+ T-cell counts. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;40:140-8].
11. Treatment for Adult HIV Infection 2006 Recommendations of the International AIDS Society–USA Panel JAMA, August 16, 2006—Vol 296, No. 7

Uso de drogas durante el embarazo y transmisión vertical

1. Barret B, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1 exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. AIDS 2003;17:1769-85
2. Chaisilwattana P, Chokeyphaibulkit K, Chalermchokcharoenkit A, Vanprapar N, Sirimai K, Chearskul S, et al. Short-course therapy with zidovudine plus lamivudine for prevention of mother-to-child

- transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Thailand. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1405–1413.
3. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173–80.
 4. Contopoulos-Ioannidis DG, Ionnidis JP. Maternal cell-free viremia in the natural history of perinatal HIV-1 transmission: a meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1998;18:126-135
 5. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1–infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;29:484–494
 6. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1–infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;29:484–494
 7. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected woman and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:484-94
 8. Duran, A., Losso M, Salomón H, Harris, R, Pampuro S, Soto Ramirez L, Duarte G, Souza R, Read J. Antiretroviral Resistance among HIV-1-Infected Women First Exposed to Antiretroviral during Pregnancy: The NISDI Perinatal Study. *AIDS Conference, Toronto 2006*, abstract WEABO 103
 9. European Collaborative Study. Exposure to antiretroviral therapy in utero on early life: the health of uninfected children born to HIV-infected woman. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:380-7
 10. European Collaborative Study. Mother-to-Child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *CID* 2005;40:458-65
 11. FDA, Public Health Advisory for Nevirapine, Jan 19, 2005.
 12. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:394-402
 13. Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-infant transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET-012 randomized trial. *Lancet* 1999, 354:795±802
 14. Heather Watts D. Management of Human Immunodeficiency Virus infection in pregnancy. *N Engl J Med* 2002;346:1879-91
 15. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, D'Aquila RT, et al., for the International AIDS Society-USA Panel. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: recommendations of an international AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000; 283 (18):2417-26
 16. Hitti J, Frenkel L, Stek A et al. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy, Results from PACT 1022, *JAIDS* 2004, 36 (3) 772-776.

17. Ionnidis JP, Abrams EJ, Ammann A, et al. Perinatal transmission of Human Immunodeficiency Virus type 1 by pregnant woman with RNA virus load <1000 copies/mL. *JID* 2001;183:539-45
18. Ionnidis JP, Tatsioni A, Abrams EJ y col. Maternal viral load and rate of disease progression among vertically HIV-1 infected children: an international meta-analysis. *AIDS* 2004, 18:99-108
19. Jackson JB, Becker-Pergola G, Guay L, et al. Identification of the K103N mutation in Ugandan women receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission. *AIDS* 2000, 14:FT111±FT115.
20. Joint UNAIDS/WHO Press Release. Preventing mother-to-child HIV transmission-Technical experts recommend use of antiretroviral regimens beyond pilot projects: Experts say benefits outweigh potential adverse effects. Geneva, 10/25/00.
21. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine based antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2004; 351:229–40.
22. Kearney M, Palmer S, Maldarelli F, et al. Single-genome sequencing is more sensitive than standard genotype analysis for detection of HIV-1 drug-resistance mutations. In: Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8–11, 2004:695. abstract.
23. Knudtson E, Para M, Boswell H, et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome and renal toxicity with a nevirapine containing regimen in a pregnant patient with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol.* 2003;101:1094–1097.
24. Lallemand M, Jourdain C, Le Cœur S, et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 2000;343:982-91
25. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *N Engl J Med* 2004;351:217-28.
26. Langlet P, Guillaume M-P, Devriendt J, et al. Fatal liver failure associated with nevirapine in a pregnant HIV patient: the first reported case [abstract 6623]. *Gastroenterology.* 2000;118(Suppl 2).
27. McGowan JP, Crane M, Wiznia A, et al. Combination antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Obstet Gynecol* 1999;94:641–6.
28. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. *N Engl J Med* 1999;341:385–93.
29. Owor M, Deseyve M, Due@eld C, et al. The one year safety and efficacy data of the HIVNET 012 trial. XIII International AIDS Conference. Durban, July 2000 [abstract #LbOr1].
30. Peters V, Liu K, Dominguez K, et al. Factors associated with perinatal HIV transmission among infants born 1997-2001 in New York City. IAS Conference 2004 (Abstract)

31. *Public Health Service Task Force, Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1- Infected women for maternal health and Intervention to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States; julio 2006*
32. *Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. N Engl J Med 1996;335:1621–9.*
33. *Taha TE, Kumwenda NI, Hoover DR, et al. Nevirapine and zidovudine at birth to reduce perinatal transmisión of HIV in an African setting: a randomized controlled trial. JAMA 2004;292:202-9*
34. *The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of Human Immunodeficiency virus type 1. A Meta-Analysis of 15 Prospective Cohor Studies. N Engl J Med 1999; 340:977-987*
35. *The Italian Register for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children. Determinants of mother-to-infant Human Immunodeficiency Virus 1 transmission before and after the introduccion of zidovudine prophylaxis. Arch Pediatr Adolesc Med 2002;156:915-21*
36. *Tuomala RE, Shapiro D, Mofenson L y col. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. N Engl J Med 2002; 346:1863-70*

ANEXO 2. CRITERIOS PARA EL INICIO DEL TRATAMIENTO ARV

Perú MINSA Nov 2004			
<i>Categoría Clínica</i>	<i>Recuento de CD4</i>	<i>Carga Viral</i>	<i>Recomendación</i>
Sintomático con enf. marcadora	Cualquier valor	Cualquier valor	Tratar
Sintomático sin enf marcadora	Caída de CD4 mayor de 100 cel en 3 meses o CD4 menor de 200	Cualquier valor	Tratar
Asintomático	CD4 menor de 200	Cualquier valor	Tratar
Asintomático	Entre 200 y 350	Cualquier valor	Ofrecer tto.
Asintomático	Mayor de 350	Mayor de 55.000	Controversia
Asintomático	Mayor de 350	Menor de 55.000	Diferir Tto

Perú EsSalud 2005			
<i>Categoría Clínica</i>	<i>Recuento de CD4</i>	<i>Carga Viral</i>	<i>Recomendación</i>
Sintomático con enf. marcadora	Cualquier valor	Cualquier valor	Tratar
Asintomático	Mayor de 350	Cualquier valor	Diferir
Asintomático	Menor de 350	Mayor de 100,000	Tratar
Asintomático	Menor de 200	Cualquier valor	Tratar

OMS 2006			
<i>Categoría Clínica</i>	<i>Recuento de CD4</i>	<i>Carga Viral</i>	<i>Recomendación</i>
Asintomático	No disponible o mas de 200	NA (no aplican)	No tratar
Asintomático	Menor de 200		Tratar
Asintomático	Entre 200 y 350		Tratar si CD4 están en descenso
Sintomático	No disponible o independiente de valor		Tratar

Chile 2005			
Categoría Clínica	Recuento de CD4	Carga Viral	Recomendación
Sintomático con enf. marcadora	Cualquier valor	Cualquier valor	Tratar
Asintomático	Menor de 200	Cualquier valor	Tratar
Asintomático	CD4 entre 200 y 250 con declinación de CD4 mayor de 20 cel x mes y/o candidiasis oro faríngea, diarrea crónica, fiebre prolongada y/o baja de peso	Cualquier valor	Tratar
Asintomático	Entre 200 y 250	Mayor de 100.000	Tratar
Asintomático	Mayor de 250	Menor de 100.000	Diferir

Brasil 2006			
Categoría Clínica	Recuento de CD4	Carga Viral	Recomendación
Sintomático	Cualquier	-----	Tratar
Asintomático	Menos de 200	-----	Tratar
Asintomático	Entre 200-350	-----	Considerar
Asintomático	No disponible, pero con linfocitos de bajo 1000 y Hb menor de 13g/dl	-----	Tratar

México 2005/2006			
Categoría Clínica	Recuento de CD4	Carga Viral	Recomendación
Sintomático	Cualquier valor	Cualquier valor	Tratar
Asintomático	Entre 200-350	No disponible	Tratar
Asintomático	Entre 200-350	Menor de 100.000	Diferir y realizar CD4 cada 3 o 4 meses
Asintomático	Entre 200-350	Mayor de 100.000	Tratar
Asintomático	Menor de 200	Cualquier valor	Tratar
Asintomático	Mayor de 350	Cualquier valor	Diferir
Infeción aguda o menos de 6 meses de seroconversión	Cualquier valor	Cualquier valor	Ofrecer tratamiento bajo protocolo

Colombia 2005			
Categoría Clínica	Recuento de CD4	Carga Viral	Recomendación
Sintomático	Cualquier valor	Cualquier valor	Tratar
Asintomático	Mayor de 350	Cualquier valor	Diferir
Asintomático	250-350	Menor de 100.000	Diferir
Asintomático	250-350	Mayor de 100.000	Considerar tto.
Asintomático	200-250	Cualquier valor	Considerar tto.
Asintomático	Menor de 200	Cualquier valor	Tratar

Argentina 2007			
Categoría Clínica	Recuento de CD4	Carga Viral	Recomendación
Sintomático	Cualquier valor	Cualquier valor	Tratar
Asintomático	<250 mm ³ ó <14 a 15%		Tratar
Asintomático	250 a 350 mm ³	> 100.000 copias/ml	Recomendar
Asintomático	250 a 350 mm ³	< 100.000 copias/ml	Considerar
Asintomático	> 350 mm ³		Diferir

ANEXO 3. ESQUEMAS ARV DE INICIO

MINSA Perú 2005		
2 INTR + 1 INNTR		
	ITRN	ITRNN
Elección	AZT + 3TC	EFV
Alternativa	d4T + 3TC *	NVP
Opción **	DDI – ABC- TDF	-----

* Si Hb es menor de 10

** En función de las condiciones del paciente y previa evaluación del Comité de expertos

EsSalud Perú 2005		
2 INTR + 1 INNTR		
	ITRN	ITRNN
Elección	AZT + 3TC	EFV
Alternativa	d4T + 3TC *	NVP**
Opción **	ABC + 3TC	EFV o NVP

* Si Hb es menor de 8.5

** En caso de compromiso neurológico

OMS 2006		
2 INTR + 1 INNTR		
	ITRN	ITRNN
Elección	AZT + 3TC o FTC	EFV o NVP
Alternativa	d4T* + 3TC o FTC	
Opción	TDF o ABC	

* Con Hb menor de 6,5

Chile 2005			
2 INTR + 1 INNTR			
2 INTR + 1 IP potenciado			
	ITRN	ITRNN	IP
Elección	AZT + 3TC	EFV	-----
Alternativa	ddl + 3TC*	NVP**	-----
Opción ***			LPV/r

* En pacientes con anemia o neutropenia o tratados con ganciclovir o bajo quimioterapia

** En pacientes con enfermedades psiquiátricas graves y en mujeres en edad fértil sin uso de método anticonceptivo

*** Solo indicado en pacientes con sarcoma de Kaposi agresivo con compromiso de órganos profundos y/o lesiones cutáneas mucosas muy extensas. Recomendación AZT + 3TC (ddl + 3TC) más lopinavir/ritonavir.

Brasil 2006			
2 INTR + 1 INNTR 2 INTR + 1 IP			
	INTR	INNTR	IP
Elección	AZT + 3TC	EFV*	LPV/r ATV/r
Alternativa**	ABC +3TC ddl + 3TC	NVP***	ATV NFV**** SQV/r
Opción	TDF + 3TC		

* No usar en embarazadas o con posibilidades de embarazarse, se sugiere usar nelfinavir en estos casos

** En caso de Hb menor de 8 y/o neutrófilos menores de 500 por mm³

*** Debe ser utilizada con cautela en mujeres con más de 250CD4 por el riesgo de hepatotoxicidad

**** No debe usarse en pacientes con CV mayor de 100.000 excepto en gestantes

México 2005/2006			
Dividida por situación clínica 2 INTR + 1 INNTR 2 INTR + 1 IP			

* CD4 200-350:

	ITRN	ITRNN	IP
Elección	AZT +3TC TDF + 3TC o FTC ddl + 3TC ABC + 3TC o FTC AZT +ddl D4T + 3TC	EFV*	-----
Alternativa			ATZ/r
Opción			IDV/r NFV SQV/r

* CD4 de 100 a 200 sin evidencia clínica de enfermedad avanzada:

	ITRN	ITRNN	IP
Elección	AZT +3TC TDF + 3TC o FTC ddl + 3TC ABC + 3TC o FTC AZT +ddl D4T + 3TC	EFV*	-----
Alternativa			ATZ/r LPV/r
Opción			IDV/r FOS/r SQV/r

* CD4 menos de 100 o evidencia clínica de enfermedad avanzada:

	ITRN	ITRNN	IP
Elección	AZT +3TC TDF + 3TC o FTC ddl + 3TC ABC + 3TC o FTC AZT +ddl D4T + 3TC		LPV/r
Alternativa		EFV * ó	ATZ/r
Opción			IDV/r FOS/r SQV/r

* En caso de mujer con potencial reproductivo no usar EFV. En su lugar puede utilizarse ATZ/r, IDV/r, NFV, LPV/r o SQV/r.

Colombia 2005			
2 INTR + 1 INNTR 2 INTR + 1 IP			
	ITRN	ITRNN	IP
Elección	AZT + 3TC	EFV	
Alternativa	D4T* + 3TC	NVP**	
Opción	ddl + 3TC*** ABC + 3TC		FOS/r** SQV/r** ATZ/r** LPV/r** NFV****

*En caso de Hb menor de 10

** En caso de mujer en edad reproductiva, si no usa anticoncepción efectiva y tiene recuentos de CD4 menores de 250, en enfermedades psiquiátricas y en hombres con CD4 menores de 400

*** No se recomienda la combinación de ddl con ATV

****Solo en mujeres embarazadas con CD4 mayor de 250

Argentina 2006			
2 INTR + 1 INNTR*			
2 INTR + 1 IP/r*			
2 INTR + 1 IP**			
3 INTR**			

*No prioriza opciones

** NFV

** AZT +3TC+ABC solo reservado para hepatopatías, interacciones farmacológicas y adherencia

ANEXO 4. CRITERIOS DE FALLA TERAPÉUTICA Y ESQUEMAS PARA EL CAMBIO

MINSA Perú 2005

Criterios de falla:

- Fracaso para suprimir los niveles plasmáticos de RNA-VIH (CV) hasta niveles indetectables (menores de 400 copias/ml), entre el sexto y noveno mes luego de haber iniciado la TARGA.
- Detección repetida de virus en plasma después de una supresión inicial hasta niveles indetectables, sugiere el desarrollo de resistencia. Considerar un nivel de incremento por encima de 5,000 copias/ml en por lo menos 2 controles con un intervalo 2 meses.
- Cualquier incremento significativo, definido como un aumento igual o superior a 3 veces el nivel basal de inicio, no atribuible a una infección intercurrente, vacuna o metodología de la prueba de CV, a excepción de los casos mencionados en los dos ítems anteriores.
- Disminución persistente y/o acelerada del recuento de CD4 determinados al menos en 2 ocasiones en un intervalo de 6 meses. Asociado o no a deterioro clínico (diagnóstico de una nueva enfermedad indicadora de SIDA después del inicio de la TARGA).

Esquemas recomendados para el cambio:

2 INTR + 1 IP

	ITRN	IP
Elección	D4T o ddl + 3TC	SQV/r
Alternativa		LPV/r
Casos excepcionales*	ABC TNF	IND NFV ATZ AMP

* El uso de estos ARVs para esquemas individualizados deberán ser determinados por el comité de expertos.

EsSalud 2005

Criterios de falla:

- **Fracaso Viroológico:**

-Una reducción no significativa en la carga viral (menor un logaritmo) luego de la duodécima semana de tratamiento.

-Fracaso en lograr niveles indetectables de carga viral entre el cuarto y sexto mes de tratamiento.

-Reaparición de niveles detectables de carga viral (confirmado por dos pruebas diferentes) durante el tratamiento antirretroviral que hasta entonces habían sido indetectables.

-Incremento de la carga viral (mayor de tres veces), demostrado en dos pruebas diferentes, sobre el valor mínimo alcanzado con la terapia y que no esté asociado a infección intercurrente o inmunización recientes.

- **Fracaso Inmunológico:**

- Caída persistente del recuento de células CD4 a pesar de la terapia antirretroviral.

- **Fracaso Clínico:**

- Síndrome consuntivo.

- Aparición de enfermedades oportunistas.

Esquemas recomendados para el cambio:

2 INTR + 1 o 2 IP /rtv

	ITRN	IP
Elección *	ABC + DDI o AZT + DDI	SQV/r
Alternativa**	2 drogas útiles	LPV/r + Saquinavir
Casos excepcionales		ATV***

* Si el recuento de CD4 es mayor de 100 con cualquier valor de CV

** Si el recuento de CD4 es menor de 100 y la CV es mayor de 500.000 copias o ante el fracaso de un esquema secundario

*** Con criterios de inclusión (Cardiopatías y metabolopatías)

OMS 2006

Criterios de falla:

- *Falla Clínica:*

Aparición de una enfermedad marcador nueva o recurrente de los estadio 4 de OMS o de TBC pulmonar o infecciones bacterianas severas (estadio 3 de OMS). Diferenciar el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

- *Falla inmunológica*

Caída del conteo de CD4 por debajo de la línea de base pre tratamiento o Caída en el 50% del valor de CD4 intra tratamiento o Persistencia de valores de CD4 por debajo de 100cel/mm

- *Falla virológica*

Recuento de CV por encima de 10.000 copias /ml

Esquemas recomendados para el cambio:

2 INTR + 1 o 2 IP /rtv

	ITRN	IP
Elección	ABC + DDI	ATV/r
Alternativa	TDF + 3TC (+/- AZT)*	FPV/r IDV/r SQV/r LPV/r
Casos excepcionales		NFV

* La inclusión de AZT o 3TC en regímenes que ya han fallado tienen como objetivo actuar sobre ciertas mutaciones virales que podrían beneficiar la efectividad de la nueva terapia.

Chile 2005

Criterios de falla de tratamiento:

Cuando la CV a los 6 meses de iniciado el tratamiento antirretroviral es mayor de 1000 copias/ml o bien cuando reaparece CV mayor de 1000 copias por ml en 2 mediciones después de que se hayan alcanzado niveles indetectables de CV. Pacientes que inician tratamiento antirretroviral con niveles muy altos de CV pueden requerir más de 6 meses para alcanzar niveles indetectables.

En caso de fallo virológico se evaluarán los niveles de adherencia y se recomendará realizar un test de genotipificación para seleccionar el esquema apropiado el cual debe ser evaluado por el Comité de Expertos.

Esquemas recomendados para el cambio:

No hay un esquema único recomendado, la mejor forma de orientar un nuevo tratamiento, especialmente en la 1er falla es con la realización de un test de genotipificación.

Brasil 2006

Criterios de falla:

- *Falla Clínica:*

Aparición de una enfermedad oportunista excepto las asociadas al síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

- *Falla inmunológica*

Reducción significativa del conteo de linfocitos CD4 (mayor del 25%)

- *Falla virológica*

Cuando la CV a las 48 semanas de iniciado el tratamiento antirretroviral es detectable o bien cuando reaparece en 2 mediciones después de que se hayan alcanzado niveles indetectables de CV

Esquemas recomendados para el cambio:

Tratamiento anterior	Tratamiento recomendado
	Sin genotipificación disponible (escoger INTR con posibilidad de eficacia)
2 ITRN o AZT+3TC+ABC	2 ITRN + 1 ITRNN+ 1 IP (ATV/r o LPV/r)
2 ITRN+1 ITRNN	2 ITRN + 1 IP (ATV/r o LPV/r o APV/r o SQV/r) o 2 ITRN + 2 IP (LPV/r + SQV)
2 ITRN asociados a indinavir o indinavir/r o nelfinavir o ritonavir	2 ITRN + 1 ITRNN + 1 IP (LPV/r o APV/r ou SQV/r) o 2 ITRN + 1 ITRNN + 2 IP (LPV/r +SQV)
saquinavir o saquinavir/r o atazanavir o atazanavir/r	2 ITRN + 1 ITRNN+ 1 IP (LPV/r o APV/r) o 2 ITRN+ 1 ITRNN + 2 IP (LPV/r +SQV)
amprenavir	2 ITRN + 1 ITRNN + IP (LPV/r) o 2 ITRN + 1 ITRNN + 2 IP (LPV/r +SQV)
Lopinavir/ritonavir	2 ITRN + 1 ITRNN(2) + IP (APV/r o SQV/r) o 2 ITRN + 1 ITRNN+ 2 IP (LPV/r +SQV)

México 2005/2006

Criterios de falla:

Deterioro en la cuenta de CD4 (disminución de 30% con respecto a la previa, si esta última es mayor a 100 células/ml)

o

Deterioro clínico del paciente (síndrome de desgaste, IO y/o neoplasias asociadas a VIH).

Criterios de cambio por falla:

1) Personas bajo tratamiento previo con TARAA en quienes se obtuvo una supresión virológica completa (< 50 copias/ml), que se presentan con un rebote de la CV persistente (confirmado en una segunda determinación mayor de 1,000 copias/ml en un lapso no mayor a dos meses de ser posible).

2) Las personas que reciben tratamiento ARV subóptimo (por ejemplo: biterapia, combinaciones no aceptadas), independientemente de la CV y CD4. En caso de biterapia generalmente con dos ITRAN, si el paciente se encuentra en supresión virológica completa, se debe cuestionar la necesidad de continuar el tratamiento antirretroviral, ya que es posible que el paciente pueda controlar la replicación viral y mantener CD4 estables sin tratamiento.

3) Personas bajo tratamiento con TARAA durante al menos seis meses, en los cuales no se alcanzó una respuesta terapéutica adecuada (viroológica definida como CV < 50 copias/ml para el primer y segundo esquema, o bien una disminución de al menos 1 log en rescates subsecuentes).

4) Solo en el caso de no contar con CV, el cambio de tratamiento puede hacerse tomando en cuenta falla inmunológica definida como una disminución significativa de CD4 (mayor al 30% con respecto a la basal antes del inicio de este esquema), y/o progresión clínica de la enfermedad en usuarios en su tercer rescate o posteriores.

Esquemas recomendados para el cambio:

Esquema actual (en falla)	1ª Alternativa	Otras alternativas (en orden de preferencia)
ABC-3TC o FTC	AZT –ddl	AZT-TDF, d4T -TDF, d4T -ddl
AZT-3TC o FTC	ABC-ddl	d4T-ABC, d4T -ddl
AZT-ddl	ABC-3TC o FTC	TDF-3TC o FTC, d4T-3TC, d4T-ABC
d4T-3TC o FTC	ABC-ddl	AZT-ABC, AZT-ddl
d4T-ddl	ABC-3TC o FTC	AZT-3TC, TDF -3TC o FTC AZT-ABC
ddl-3TC o FTC TDF + 3TC o FTC	AZT -ABC AZT –ABC	AZT-TDF d4T –ABC AZT-ddl, d4T-TDF ddl-ABC d4T –ABC d4T –ddl

En pacientes con combinaciones no recomendadas:

AZT-ABC	d4T -3TC o FTC	d4T-ddl TDF-3TC o FTC**
AZT-ddC	d4T -3TC o FTC	TDF-3TC o FTC**, d4T-ABC*
ddC-3TC	AZT –ABC	AZT-TDF d4T-ABC* d4T-TDF*
d4T-ddC	ABC-3TC o FTC	AZT-3TC TDF-3TC o FTC** AZT -ABC
d4T-ABC	AZT -3TC o FTC	TDF-3TC o FTC**, AZT –ddl ddl-3TC

* La eficacia de estas combinaciones no ha sido adecuadamente comprobada en ensayos clínicos.

** Al momento de contar con TDF se recomienda esta combinación como de elección por su mayor posibilidad de respuesta ARV.

Esquema inicial	Primer rescate	
	Primera alternativa	Segunda alternativa
<i>Esquema inicial con 2 INTR y 1 INNTR</i>		
2 INTR + EFV ó NVP	2 nuevos INTR + ATV/r ó IDV/r ó SQV/r	2 nuevos INTR + LPV/r
<i>Esquema inicial con 2 INTR y 1 IP ó IP/r</i>		
2 INTR + AMP/r	2 nuevos INTR + LPV/r	
2 INTR + ATZ/r	2 nuevos INTR + IDV/r o SQV/r	2 nuevos INTR + LPV/r
2 INTR + IDV/r ó SQV/r	2 nuevos INTR + LPV/r	
2 INTR + LPV/r	AMERITA REALIZACION DE GENOTIPO	
2 INTR + NFV	2 nuevos INTR + ATZ/r ó IDV/r o SQV/r	2 nuevos INTR + LPV/r
<i>Esquema inicial con triple INTR</i>		
AZT– 3TC– ABC	TDF/ddl + ATZ/r ó IDV/r ó LPV/r ó SQV/r +/- EFV	
Otras combinaciones de 3 INTR	2 nuevos INTR + ATZ/r ó IDV/r ó LPV/r ó SQV/r +/- EFV	

Colombia 2005

Criterios de falla:

Se define fracaso terapéutico cuando a pesar de un adecuado cumplimiento (>95%), una adecuada tolerancia, y a pesar de no tener razones clínicas (síndrome de mala absorción), o farmacológicas (consideraciones relativas a los alimentos, toma de productos naturales y/o farmacéuticos que interactúen con uno o más de los antiretrovirales) que puedan alterar la eficacia de los medicamentos, un paciente tiene:

- 1) Dos cargas virales consecutivas por encima de 400 copias, después de 6 meses de tratamiento.
- 2) Dos cargas virales consecutivas después de 2 meses de iniciación de tratamiento que no muestran una reducción de al menos dos logaritmos con respecto al naive de base.

Esquemas a considerar:

Régimen que falla	Régimen de segunda línea
AZT (o D4T) + 3TC + EFV (o NVP)	ABC + DDI + (FPV +/- RTVo SQV/r o LPV/r o ATV** +/- rtv)
AZT (o D4T) + 3TC + Inhibidor proteasa	ABC+ DDI + EFV (o NVP)
DDI + 3TC + EFV (o NVP)	AZT (o D4T)* + ABC + (FPV +/- rtv o SQV/r o LPV/r o ATV** +/- rtv)
DDI + 3TC + Inhibidor proteasa	AZT (o D4T)* + ABC + Efavirenz (o Nevirapina)
DDI + D4T + Inhibidor de proteasa	3TC + Abacavir + EFV (o NVP)
DDI + D4T + EFV (o NVP)	3TC + ABC + (FPV +/-rtv o SQV/r o LPV/r o ATV+/- rtv)
AZT - 3TC - ABC	3TC + (D4T o DDI) + EFV (o NVP) + LPV/r (Aumentar dosis de lopinavir-rit a 4 cápsulas cada 12 horas)

* Uso preferencial de AZT sobre D4T.

** Evite usar al mismo tiempo DDI que atazanavir (DDI debe administrarse con estómago vacío y atazanavir con comida). Similarmente, aunque menos preocupante, DDI y Lopinavir.

Argentina 2007

Criterios de falla:

- Progresión clínica. (salvo dentro de los primeros 3-6 meses de iniciado el tratamiento, donde la progresión clínica puede deberse tanto a insuficiente recuperación de CD4 como a síndrome de reconstitución inmunológica)
- Inmunológico: Descenso del recuento de células CD4: implica una disminución del 30-50% en valor absoluto o del 30% en valor relativo con respecto al basal, en al menos dos mediciones realizadas en el mismo citómetro de flujo con al menos dos meses de diferencia o falta de incremento de entre 25-50 cél/mm³ tras un año de TARV
- Viroológico: aumento de la carga viral o fracaso en lograr el descenso deseado. Si de carga viral no detectable se pasa a un nivel entre 2000 a 5000 copias/ml y no es atribuible a otras causas. Para aquellos pacientes naive que inicialmente tuvieron una disminución significativa de la carga viral, pero no se alcanzó el nivel de no detección a las 48 semanas.

Criterios de cambio de tratamiento:

- Progresión clínica
- Inmunológico
- Viroológico
- Intolerancia o toxicidad
- Falta de adherencia
- Esquema subóptimo

Esquemas a considerar:

Régimen anterior	Régimen alternativo
1º fracaso: procurar realizar test de resistencia	
- paciente con biterapia (no recomendado en la actualidad)	2 nuevos INTI + 1 IP/ potenciado con ritonavir
- paciente con triterapia	
Régimen que contiene INNTI	2 nuevos INTI + 1 IP/ potenciado con ritonavir
Régimen que contiene IP	2 nuevos INTI + 1 INNTI (AII) 2 nuevos INTI + 1 IP/ potenciado con ritonavir Si NO se cuenta con test de resistencia: 2 nuevos INTI + 1 nuevo IP/ potenciado con ritonavir
Régimen con 3 INTI	1 INNTI + IP/ potenciado con ritonavir (CIII) 2 INTI+ 1 INNTI+ IP/ potenciado con ritonavir (CII)
2º fracaso: procurar realizar test de resistencia geno o fenotípico	Basar cambios en test genotípico; modificar al menos con la incorporación de dos drogas activas o todo el régimen

ANEXO 5. ASOCIACIONES Y MODALIDADES TERAPÉUTICAS NO RECOMENDADAS*

(*El presente documento forma parte del Consenso Argentino 2006 realizado por la Sociedad Argentina de Infectología)

1. Modalidades terapéuticas no recomendadas

1.1. Monoterapia.

El uso de una única droga en el TARV no está recomendado en virtud de que se ha comprobado una menor potencia antirretroviral que, además, no se mantiene en el tiempo por generar resistencia. La única indicación que se ha seguido sustentando y que es motivo de discusión es la utilización de una única droga en la prevención de la transmisión vertical. (Ver capítulo de TARV en niños y transmisión vertical)

1.2. Terapia dual con drogas de igual o diferente clase

Desde el advenimiento de los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia (TAAR) denominados en la actualidad TARV, se ha comprobado que los regímenes de 2 INTI no deben ser indicados por su comprobada menor potencia y el menor lapso de actividad terapéutica. Sin embargo, esta modalidad podría ser utilizada, en algunas situaciones, en la prevención de la transmisión vertical y en la profilaxis post-exposición. (Ver capítulo de TARV en niños y transmisión vertical y de Profilaxis ocupacional y no ocupacional.)

1.3. Otros regímenes

Los regímenes constituidos por tres clases de drogas, por tres INTI y un INNTI o por dos INTI asociados a dos INNTI no han mostrado superioridad en relación con los regímenes estándares, motivo por el que no son recomendados.

1.4. La interrupción estructurada de la terapéutica.

No está recomendado en la actualidad

2. Modalidades terapéuticas iniciales no validadas

2.1. Regímenes de preservación de inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa reversa.

La asociación exclusiva de IP y de INNTI no está recomendada por falta de ensayos clínicos que la sustenten. Se plantea como excepción su uso frente a la falta de opciones terapéuticas. Regímenes compuestos por cuatro o más drogas activas. Existen ensayos clínicos en los que se desestima esta estrategia.

2.2. Regímenes de inducción seguidos por una fase de mantenimiento

Estos regímenes proponen un régimen de inducción constituido por un tratamiento combinado de alta eficacia, con la finalidad de lograr una sostenida supresión virológica y una adecuada reconstitución inmune, seguido de un régimen de mantenimiento conformado por un inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir. Los regímenes que se han utilizado son lopinavir/ritonavir y atazanavir/ritonavir.

3. Drogas o tratamientos combinados no recomendados o que requieren monitoreo especial debido a sus:

3.1 Características farmacocinéticas

3.1.1. Asociaciones que no deben utilizarse:

3.1.1.1. Por su efecto antagónico derivado de la competencia por la fosforilación:

- AZT, d4T

3.1.1.2. Por su perfil farmacológico similar:

- FTC, 3TC
- APV, f-APV
- Asociaciones que deben ser utilizadas con precaución

3.1.2. Drogas que no deben ser utilizadas:

3.1.2.1. El mesilato de saquinavir no debe ser utilizado si no se lo potencia con ritonavir.

3.2. Características farmacodinámicas

3.2.1. Asociaciones no recomendadas o que deben ser utilizadas con precauciones

3.2.1.1. Triple terapia con nucleósidos

Se ha comprobado que la triple terapia con determinadas asociaciones de nucleósidos determina una menor potencia antirretroviral y menos sostenida, pero que puede ser de utilidad en determinadas situaciones clínicas. La asociación más reconocida es AZT+3TC+ABC y, la de potencial utilidad, AZT+3TC+TDF y AZT+FTC+TDF

Se reconocen como indicaciones posibles:

- Pacientes a los que se le administraron tres nucleósidos con el objetivo de lograr la simplificación del tratamiento o la preservación de los otros grupos de drogas, de acuerdo con los lineamientos imperantes en ese momento y que permanecen con supresión virológica sostenida en el tiempo.
- Pacientes sometidos a tratamientos ineludibles, con interacciones farmacológicas o fenómenos tóxicos que no permiten la indicación de otro esquema terapéutico.

Las asociaciones proscriptas son: ABC+TDF+3TC y ddI+3TC+TDF, por su alta tasa de fallo virológico temprano, sin una causa dilucidada en profundidad.

3.2.2. Drogas no recomendadas

3.2.2.1. Uso de nelfinavir como IP de primera línea.

La inferioridad de nelfinavir en relación con algunas asociaciones determina su no uso como IP de primera línea. Como contrapartida es el de perfil mejor conocido y seguro en el embarazo.

4. Formas farmacéuticas contraindicadas en determinados escenarios

4.1. Amprenavir: solución oral.

La solución oral de amprenavir, en virtud de su excipiente, el propilenglicol, presente en elevadas cantidades no debe ser utilizada, por los efectos tóxicos y por las interacciones, en las siguientes situaciones:

- Pacientes embarazadas
- Pacientes pediátricos menores de 4 años.
- Pacientes en tratamiento con metronidazol o disulfiram
- Pacientes con fallo hepático
- Pacientes con fallo renal

5. Formas farmacéuticas no asociables

5.1. Soluciones orales de amprenavir y de ritonavir.

La solución oral de amprenavir y la solución oral de ritonavir no deben ser asociadas porque siguen idéntico camino metabólico. Esta característica farmacocinética determina la acumulación de uno de ellos por competencia.

En las siguientes tablas se resumen los aspectos sobresalientes de la exposición previa:

a) Cualquiera sea el momento evolutivo

❖ NO SE RECOMIENDA UTILIZAR

<u>Por eficacia antiviral reducida</u>
Mono o terapia dual
Interrupción estructurada de la terapéutica
<u>Asociaciones con antagonismo entre fármacos</u>
lamivudina –emtricitabina
zidovudina – estavudina
amprenavir- fosamprenavir
<u>Por falta de datos sobre la asociación</u>
didanosina- emtricitabina
<u>Por efectos adversos</u>
2 INNTI
estavudina + didanosina: ↑ riesgo de acidosis láctica, pancreatitis y neuropatía periférica
efavirenz en el embarazo: teratogenicidad
atazanavir + indinavir/rit: hiperbilirrubinemia

SE RECOMIENDA UTILIZAR CON PRECAUCIÓN

abacavir + INNTI (cualquiera): reacciones alérgicas. Síndrome de hipersensibilidad
abacavir+ fosamprenavir: mayor frecuencia de reacciones de alergia cutánea
didanosina + tenofovir: mayor frecuencia de acidosis láctica y pancreatitis (*). Eficacia antiviral reducida y respuesta inmunológica limitada (**)

b) Para el inicio del TARV

❖ **NO SE RECOMIENDA UTILIZAR**

<u>Por eficacia antiviral reducida</u>
3INTI
Combinaciones con cualquier IP aislado sin realzar con ritonavir
Esquemas que incluyan nelfinavir, por no haberse documentado más eficacia que con los esquemas convencionales
Más de 3 drogas
1 droga de cada clase (INTI+ INNTI+IP)
Inhibidores de la fusión o tipranavir o darunavir
<u>Por Efectos Adversos</u>
D4T como parte del esquema inicial: mayor toxicidad
Nevirapina con CD4 >400 cél/ mm ³ en hombres y >de 250 cél/ mm ³ en mujeres: mayor frecuencia de rash severo y hepatopatía
Didanosina + tenofovir: mayor frecuencia de acidosis láctica y pancreatitis (*). Eficacia antiviral reducida y respuesta inmunológica limitada (**).

(*) Con esta combinación se observa aumento del AUC de ddI por lo que se recomienda ajustar la dosis >60Kg: 250mg- <60Kg: 200mg

(**) En especial en pacientes con CV >100.000/ml CD4< 200/mm³

c) En pacientes con fallo único o múltiple

❖ **NO SE RECOMIENDA**

Rotar el esquema sin documentar adecuadamente el fallo(1)
Mantener el esquema si el fallo está claramente documentado(2)
Rotar esquemas sin evaluación basada en historia de exposición a ARV y pruebas de resistencia
Rotar el TARV si no existe disponible al menos 1 droga activa y 2 con actividad parcial
Agregar 1 sola droga activa
Suspender el TARV en pacientes en fallo múltiple (3)

(1) Las elevaciones transitorias de la carga o blips no requieren otra conducta que la observación.

(2) El mantenimiento de CV detectable aumenta la acumulación de mutaciones y reduce las posibilidades posteriores de TARV eficaz.

(3) Se ha documentado en pacientes con deterioro inmunológico marcado que la suspensión del tratamiento empeora la evolución clínica.

❖ **SE RECOMIENDA CAUTELA AL UTILIZAR**

Tipranavir en pacientes con antecedentes de accidente vascular encefálico

Bibliografía

1. Barrios A; Rendon A; Negredo E; Barreiro P; Garcia-Benayas T; Labarga P; Santos J; Domingo P; Sanchez-Conde M; Maida I; Martin-Carbonero L; Nuñez M; Blanco F; Clotet B; Sarnacki MA; Gil P; Gonzalez-Lahoz J; Cooper D; Soriano V Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS*, 2005; 19: 569-575
2. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004. 35(5):538-9.
3. Cameron W, da Silva B, Arribas J, et al. A two-year randomized controlled clinical trial in antiretroviral-naive subjects using lopinavir/ritonavir (LPV/r) monotherapy after initial induction treatment compared to an efavirenz (EFV) 3-drug regimen (Study M03-613). XVI International AIDS Conference. August 13-18, 2006. Toronto. Abstract THLB0201.
4. Concorde Coordinating Committee. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994;343:871-881.
5. Danel C, Moh R, Minga A, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet*, 2006. 9527(367):1981-9.
6. Delfraissy J-F, Flandre P, Delaugerre C, et al. MONARK Trial (MONotherapy AntiRetroviral Kaletra): 48-week analysis of lopinavir/ritonavir (LPV/r) monotherapy compared to LPV/r + zidovudine/lamivudine in antiretroviral-naive patients. XVI International AIDS Conference.
7. Drug Interaction tables (En www.tthivclinic.com)
8. EACS : European guidelines for management and treatment of HIV infected adults 2005
9. El-Sadr W, Neaton J. Episodic CD4-guided use of ART is inferior to continuous therapy: Results of the SMART study. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 5-8, 2006; Denver, CO. Abstract 106LB.
10. Fife KH, Richman DD. In Vivo antagonism with Zidovudine plus Stavudine combination therapy. *JID*,2000;182:321-325
11. Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, et al. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS*, 2002. 16(2):299- 300.
12. Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg WG, et al. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral- naïve subjects. *J Infect Dis*, 2005. 192(11):1921-30.
13. Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, et al. Symptomatic hyperlactatemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. *AIDS*, 2000. 14(17):2723-30.
14. 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(14):2045-52.

15. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Panel on Clinical Practice for Treatment of HIV Infection. Department of Human Health Services. <http://AIDSinfo.nih.gov> ; October 10, 2006.*
16. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Panel on Clinical Practice for Treatment of HIV Infection. Department of Human Health Services. <http://AIDSinfo.nih.gov> ; 2003.*
17. *Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, et al. Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection: a randomized controlled trial. JAMA, 2006. 296(7):769-81.*
18. *Jemsek J, Hutcherson P, Harper E. Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment naïve, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2004; San Francisco, CA.*
19. *Kearney BP; Isaacson E; Sayre J; Namini H; Cheng A. Didanosine and Tenofovir DF Drug-drug interaction: Assessment of Didanosine Dose reduction. 10th Conf Retrovir Oppor Infect, 2003; Abstr 533*
20. *Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. N Engl J Med, 2003. 349(9):837-46.*
21. *Leonie Meemken - Laura Dickinson: Drug-drug Interactions. En Amedeo HIV medicine 2006. 14th edition P:767-816.*
22. *Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4 T cells: a controlled, prospective trial. AIDS, 2004. 18(3):439-46.*
23. *Pruvost A; Negredo E; Benech H; Theodoro F; Puig J; Grau E; García E; Moltó J; Grassi J; Clotet B Measurement of Intracellular Didanosine and Tenofovir Phosphorylated Metabolites and Possible Interaction of the two drugs in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1907-1914*
24. *Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States - October 12, 2006.*
25. *Reliquet V; Mussini JM; Chenebault JM; Lafeuillade A; Raffi F. Peripheral neuropathy during stavudine-didanosine antiretroviral therapy. HIV Med 2001; 2: 92-97*
26. *Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G, et al. A prospective, randomized, phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV infection--ACTG 5142. XVI International AIDS Conference. August 13-18, 2006. Toronto. Abstract THLB0204*
27. *Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. N Engl J Med 2003;349:2304-2315.*

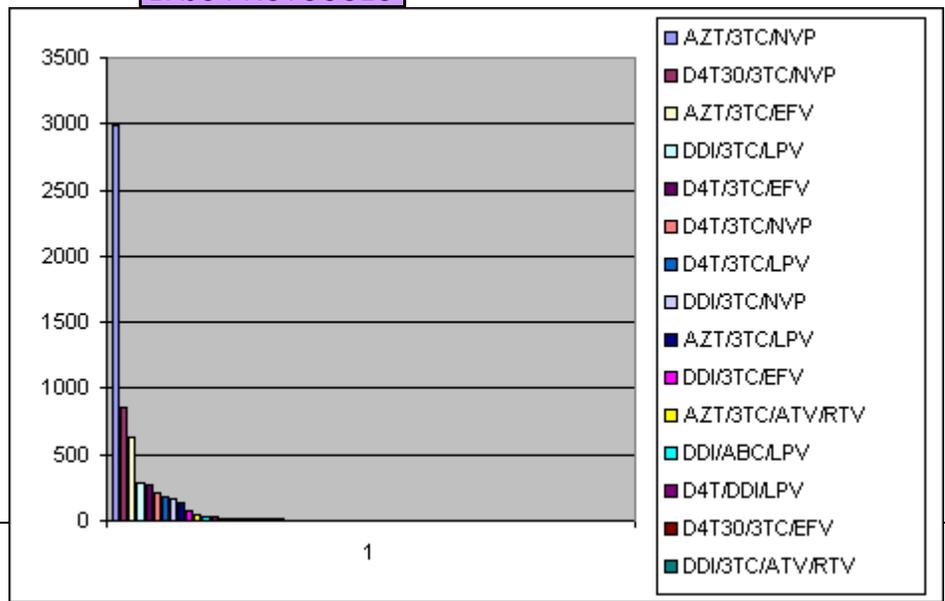
28. Sociedad Argentina de Infectología: Recomendaciones de tratamiento antirretroviral y profilaxis EO 2006. En www.sadi.org.ar
29. Staszewski S, Keiser P, Montaner JS, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA*, 2001. 285(9):1155-63.
30. Swindells S; A. DiRienzo G; Wilkin T; Fletcher CV; Margolis DM; Thal GD; Godfrey C; Bastow B; Ray MG; Wang H; Coombs RW; McKinnon J; Mellors JW; for the AIDS Clinical Trials Group 5201 Study Team. Regimen Simplification to Atazanavir/Ritonavir alone as maintenance Antiretroviral Therapy after sustained Virologic suppression. *JAMA*, 2006
31. Update from the 7th international workshop on the clinical pharmacology of hiv therapy; The Hopkins HiV Report ,July 2006. Panel de Expertos Gesida y Plan Nacional sobre el SIDA: Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana 2006 (Borrador publicado en : www.gesida.seimc.org -act 05/10/2006.)
32. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, Cahn P, Laloo UG, van der Westhuizen IP, Malan DR, Johnson MA, Santos BR, Mulcahy F, Wood R, Levi GC, Reboledo G, Squires K, Cassetti I, Petit D, Raffi F, Katlama C, Murphy RL, Horban A, Dam JP, Hassink E, van Leeuwen R, Robinson P, Wit FW, Lange JM; 2NN Study team. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet*. 2004 Apr 17;363(9417):1253-63
33. Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, et al. Triple nucleoside treatment with abacavir plus the lamivudine/zidovudine combination tablet (COM) compared to indinavir/COM in antiretroviral therapy-naïve adults: results of a 48-week openlabel, equivalence trial (CNA3014). *Curr Med Res Opin*, 2004. 20(7):1103-14.
34. Zimmerman AE; Pizzoferrato T; Bedford J; Morris A; Hoffman R; Braden G Tenofovir-associated Acute and Chronic Kidney Disease: A case of Multiple Drug Interactions *Clin Infect Dis* 2006; 42:283-290
35. Zucker SD; Qin X; Rouster SD; Yu F; Green RM; Keshavan P; Feinberg J; Sherman KE Mechanism of indinavir-induced hyperbilirubinemia *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 12671-12676

ANEXO 6. ESQUEMAS DE TARGA, NÚMERO DE PACIENTES ADULTOS Y COSTOS DE TRATAMIENTOS – MINSA (ENERO 2007)

CANTIDAD DE PACIENTES POR ESQUEMA

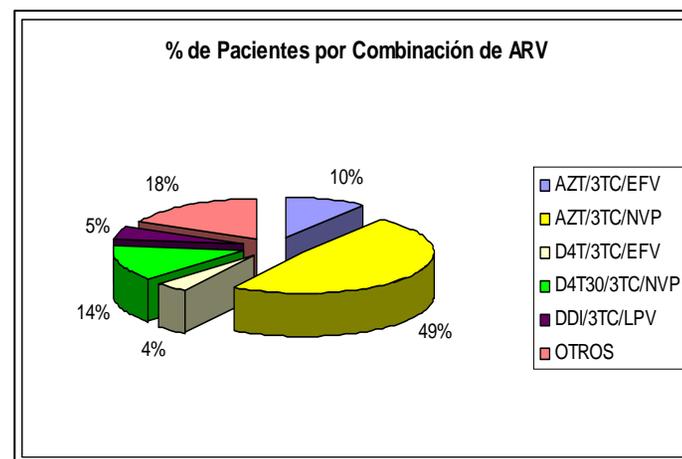
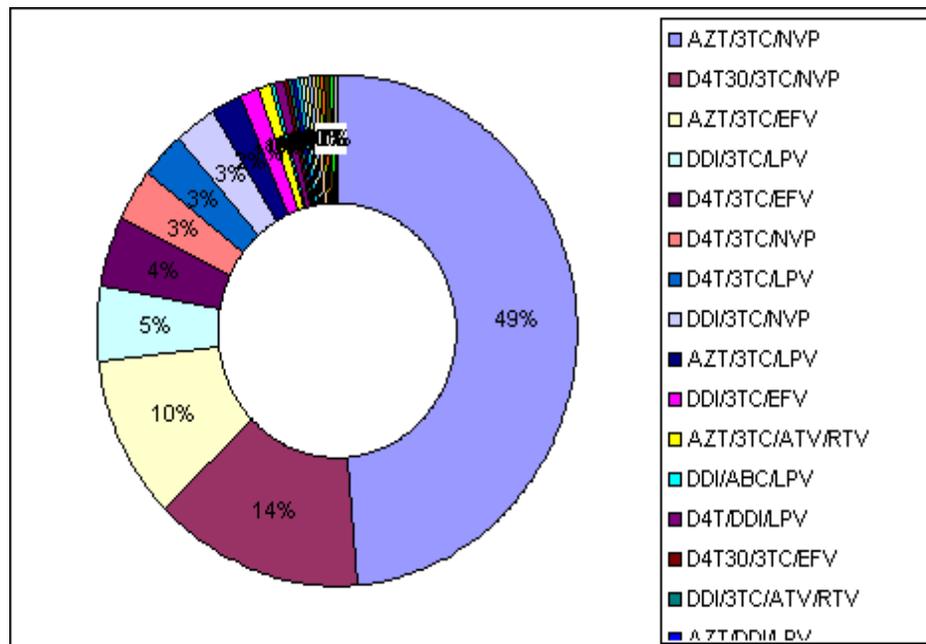
ESQUEMAS	CANTIDAD DE PC. EN TTO
AZT/3TC/NVP	2991
D4T30/3TC/NVP	862
AZT/3TC/EFV	637
DDI/3TC/LPV	282
D4T/3TC/EFV	272
D4T/3TC/NVP	205
D4T/3TC/LPV	183
DDI/3TC/NVP	172
AZT/3TC/LPV	128
DDI/3TC/EFV	80
AZT/3TC/ATV/RTV	50
DDI/ABC/LPV	28
D4T/DDI/LPV	25
D4T30/3TC/EFV	20
DDI/3TC/ATV/RTV	20
AZT/DDI/LPV	14
ABC/3TC/NVP	13
AZT/3TC/DDI/LPV	13
D4T/ABC/ATZ/RTV	12
D4T/3TC/RTV/SQV	12
DDI/ABC/SQV/RTV	10
D4T/3TC/EFV800	7
DDI/NVP/LPV	7
ABC/3TC/LPV	7
ABC/3TC/EFV	6
DDI/3TC/SQV/RTV	5
AZT/DDI/EFV	5

REFERENCIAS
INICIO
RESCATE
ESPECIALES
BAJO PROTOCOLO



Producto 2: Evaluación y Optimización de los Esquemas de TARGA del Ministerio de Salud del Perú

DDI/EFV/LPV	5
D4T/ABC/LPV	4
AZT/3TC/ABC	4
D4T/DDI/EFV	3
D4T/DDI/NVP	3
AZT/DDI/RTV/SQV	3
EFV/3TC/LPV	3
NVP/3TC/LPV	3
DDI250/ABC/LPV	3
DDI/ABC/ATZ/RTV	2
AZT/DDI/NVP	2
AZT/3TC/DDI/EFV	2
AZT/EFV/LPV	2
D4T/NVP/LPV	2
DDI/SQV/LPV	2
ABC/DDI/SQV/LPV	2
DDI/3TC/EFV/LPV	2
D4T/3TC/SQV/LPV	2
AZT/3TC/EFV/SQV/LPV	2
ABC/3TC/EFV/ATV/RTV	2
TDF/DDI/LPV	2
TDF/D4T/LPV	2
FTC/TDF/LPV	2
D4T/ABC/EFV	1
NVP/SQV/RTV	1
D4T/EFV/LPV	1
ABC/EFV/LPV	1
ABC/3TC/EFV/LPV	1
ABC/3TC/SQV/LPV	1
AZT/3TC/ABC/EFV/LPV	1
AZT/3TC/ABC/SQV/LPV	1
D4T/3TC/NVP/LPV	1
D4T/DDI/3TC/SQV/LPV	1
ABC/EFV/ATV/RTV	1



ABC/DDI/ATV/RTV	1
ABC/3TC/ATV/SQV/LPV	1
TDF/ABC/LPV	1
AZT/3TC/EFV 800	0
D4T/ABC/RTV/SQV	0
EFV/LPV	0
ABC/AZT/LPV	0
TDF/3TC/LPV	0
TDF/ABC/NVP/LPV	0
TDF/EFV/SQV/LPV	0

COSTO DE LOS ESQUEMAS DE MAYOR A MENOR

ESQUEMAS	COSTO MENSUAL
DDI/ABC/ATZ/RTV	445,8
DDI/3TC/ATV/RTV	406,2
D4T/ABC/ATZ/RTV	400,5
ABC/3TC/ATV/SQV/LPV	233,1
ABC/DDI/ATV/RTV	231,6
ABC/3TC/EFV/ATV/RTV	230,1
ABC/EFV/ATV/RTV	227,4
DDI/ABC/LPV	226,2
D4T/ABC/LPV	211,8
AZT/3TC/ATV/RTV	199,8
DDI/3TC/LPV	186,6
D4T/3TC/NVP/LPV	178,2
D4T/3TC/LPV	172,2
DDI/ABC/SQV/RTV	90,6
ABC/DDI/SQV/LPV	87
AZT/3TC/ABC/SQV/LPV	77,7
D4T/ABC/RTV/SQV	74,7
ABC/3TC/SQV/LPV	72,3
AZT/3TC/ABC/EFV/LPV	71,1
DDI/3TC/SQV/RTV	70,8
D4T/DDI/3TC/SQV/LPV	68,7
AZT/3TC/EFV/SQV/LPV	68,4
ABC/3TC/EFV/LPV	65,7
DDI/SQV/LPV	64,5
ABC/3TC/EFV	63,6
ABC/EFV/LPV	63
DDI/3TC/EFV/LPV	60,6
AZT/3TC/DDI/LPV	58,8
DDI/EFV/LPV	57,9
ABC/3TC/NVP	56,4
D4T/3TC/RTV/SQV	54,9
NVP/SQV/RTV	53,7
ABC/3TC/LPV	52,5
D4T/3TC/SQV/LPV	51,3
DDI/NVP/LPV	47,7
D4T/DDI/LPV	46,2
EFV/3TC/LPV	43,2
D4T/EFV/LPV	42
EFV/LPV	40,5
AZT/3TC/DDI/EFV	38,7
D4T/ABC/EFV	37,2
D4T30/3TC/EFV	36,6
DDI/3TC/EFV	36

REFERENCIAS
INICIO
RESCATE
ESPECIALES
BAJO PROTOCOLO

Anexo 6. Esquemas de TARGA, Número de Pacientes Adultos y Costos de Tratamientos – MINSA (Enero 2007)

AZT/3TC/LPV	35,4
NVP/3TC/LPV	33
D4T/DDI/EFV	32,1
D4T/NVP/LPV	31,8
AZT/3TC/ABC	30,6
AZT/3TC/EFV	29,4
AZT/3TC/EFV 800	29,4
DDI/3TC/NVP	28,8
AZT/3TC/NVP	22,2
D4T/DDI/NVP	21,9
D4T/3TC/EFV	21,6
D4T/3TC/EFV800	21,6
D4T30/3TC/NVP	18
D4T/3TC/NVP	14,4
AZT/DDI/NVP	
AZT/DDI/EFV	
AZT/DDI/RTV/SQV	
AZT/EFV/LPV	
AZT/DDI/LPV	
ABC/AZT/LPV	
DDI250/ABC/LPV	
TDF/DDI/LPV	
TDF/D4T/LPV	
TDF/ABC/LPV	
TDF/3TC/LPV	
TDF/ABC/NVP/LPV	
TDF/EFV/SQV/LPV	
FTC/TDF/LPV	

ANEXO 7. RELACIÓN DE PERSONAS ENTREVISTADAS E INSTITUCIONES VISITADAS

Nombres	Cargos	Organismos/instituciones
Dr. José Luis Sebastián	Coordinador de la Estrategia Sanitaria Nacional de VIH-SIDA (ESN PCITS VIH-SIDA)	DGSP/MINSA
Dr. Victor Chávez	Estrategia Sanitaria Nacional de VIH-SIDA (ESN PCITS VIH-SIDA)	DGSP/MINSA
Dr. Manuel Alerma	Estrategia Sanitaria Nacional de VIH-SIDA (ESN PCITS VIH-SIDA)	DGSP/MINSA
Dr. Juan C. Tirado	Estrategia Sanitaria Nacional de VIH-SIDA (ESN PCITS VIH-SIDA)	DGSP/MINSA
Lic. Mercedes Morales	Estrategia Sanitaria Nacional de VIH-SIDA (ESN PCITS VIH-SIDA)	DGSP/MINSA
Dra. Amelia Villar	Ex Directora General – DIGEMID	DIGEMID/MINSA
Dr. Victor Dongo	Director General – DIGEMID	DIGEMID/MINSA
Dr. Norberto Lanchipa	DEAUM- DIGEMID	DIGEMID/MINSA
Dra. María Vargas	Farmacovigilancia – DIGEMID	DIGEMID/MINSA
Dr. Virginia Baffigo	Coordinadora Nacional de la Unidad de Gestión de Proyectos del Fondo Mundial - CARE/Perú	CARE Perú
Dr. Robinson Cabello	Director Ejecutivo de la Asociación Vía Libre	CONAMUSA
Sres. Juan Osorio y Sonia Parodi	Representantes de las PVVS	CONAMUSA
Dr. Jorge Arévalo	Coordinador del TARGA y Presidente (e) del Comité de Expertos de VIH-SIDA en Adultos	Hospital Dos de Mayo-MINSA
Miembros del Comité de Expertos de VIH-SIDA en Adultos	Coordinadores del TARGA de Hospitales Dos de Mayo, A.Loayza, M. Auxiliadora, H.Unánue, G.Almenara, C.M.Naval, ONGs Vía Libre y Médicos sin Fronteras,	MINSA y otras instituciones del Sector Salud
Red de Expertos en VIH-SIDA en Niños	Coordinadores del TARGA para pacientes pediátricos en Establecimientos de Salud	MINSA y otras instituciones del Sector Salud
Dra. Lenka Kolevic	Coordinadora TARGA y Presidenta de la Red de Expertos en VIH-SIDA Niños	Instituto de Salud del Niño/MINSA
Dr. Juan Echevarría	Coordinador del TARGA	Hospital Cayetano Heredia /MINSA

Dr. David Iglesias	Médico del equipo TARGA	Hospital Cayetano Heredia/ MINSA
Dr. Leslie Soto	Infectólogo, Coordinador del Objetivo 2, Actividad 4,	UPCH
Lic. Nelly Rodríguez P.	Responsable del Programa de VIH-SIDA de EsSalud	EsSalud
Dr. Roberto Romero O.	Programa de VIH-SIDA de EsSalud	EsSalud
Dr. Víctor Vallejo S.	Presidente del Comité de Prevención y Control del VIH/SIDA- Fuerzas Armadas y Policía Nacional del Perú	COPRECOS

Asistencia Técnica para Fortalecer el Sistema de Suministro de Medicamentos e Insumos para los Programas de TARGA y DOTS-Plus en el Perú: Informe Final de Consultoría, Producto 3 – Fichas y Expedientes Técnicos requeridos para la adquisición de medicamentos, material médico y reactivos empleados en el diagnóstico y/o tratamiento de VIH/SIDA y TB MDR

Consultor

Q.F. MG. RAÚL CRUZADO UBILLÚS

Enero – Febrero 2007



INDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	v
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	3
PRODUCTOS ESPERADOS	5
Producto A	5
Producto B	5
COORDINACIÓN	7
METODOLOGÍA - ACTIVIDADES	9
Producto A	9
Producto B	9
PROCESO DE ELABORACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS PARA SUBASTA INVERSA	11
Revisión de los TDR y estandarización de la nomenclatura de los productos alcanzados para elaboración de las Fichas Técnicas	11
Definición de la estructura de las Fichas Técnicas	11
Coordinación con DEAUM para definición de ítems para elaboración de fichas técnicas	12
Coordinación con la DAS para el apoyo de información con respecto a expedientes	13
PROCESO DE ELABORACIÓN DE EXPEDIENTES TÉCNICOS PARA ACTUALIZACIÓN EN EL PNME	15
HALLAZGOS	19
CONCLUSIONES	21
RECOMENDACIONES	23
LIMITACIONES	25
BIBLIOGRAFÍA BÁSICA	27
ANEXOS	29
ANEXO 1. DIRECTORIO DEL EQUIPO TÉCNICO DE COORDINACIÓN Y APOYO (MINSA)	31
Coordinación Equipo Técnico DIGEMID	31
Coordinación Equipo Técnico DGSP (ESN VIH/SIDA y TBC)	31
ANEXO 2. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	33

ANEXO 3. FORMATO MODELO DE FICHA TÉCNICA DE KIT DE LABORATORIO PARA SUBASTA INVERSA	35
ANEXO 4. FORMATO MODELO DE EXPEDIENTE TÉCNICO PARA SUSTENTO DE ACTUALIZACIÓN DEL PETITORIO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESENCIALES .	37
ANEXO 5. FICHAS TÉCNICAS DE KIT DE LABORATORIO PARA SUBASTA INVERSA	39
ANEXO 6. EXPEDIENTES TÉCNICOS PARA SUSTENTO DE ACTUALIZACIÓN DEL PETITORIO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESENCIALES	65

LISTA DE ABREVIATURAS

ARV(s)	antiretroviral(es)
CENADIM	Centro Nacional de Información de Medicamentos
CONSUCODE	Consejo Superior de Contrataciones y Adquisiciones del Estado
DAS	Dirección de Autorizaciones Sanitarias
DEAUM	Dirección Ejecutiva de Acceso y Uso de Medicamentos
DGSP	Dirección General de Salud de las Personas
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EsSalud	Seguro Social del Perú
IDA	<i>Internacional Dispensary Association</i> (de Holanda)
MEF	Ministerio de Economía y Finanzas
MINSA	Ministerio de Salud
MSH	Management Sciences for Health
OMS	Organización Mundial de la Salud
PNME	Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales
SEACE	sistema electrónico de adquisiciones y contrataciones del Estado
SIDA	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TARGA	tratamiento antiretroviral de gran actividad
TB	tuberculosis
TB MDR	tuberculosis multidrogoresistente
TDR	terminos de referencia
VIH	virus de inmunodeficiencia humana

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos e insumos (material médico, quirúrgico o de laboratorio) representan elementos esenciales en la mejora de las condiciones de salud de la población. Asimismo, representan un gasto importante en todo sistema de salud.

El abastecimiento de los mismos desde el fabricante o proveedor hasta el establecimiento de salud comprende el ciclo básico del suministro de medicamentos (selección, programación, adquisición, almacenamiento, distribución y uso).

El proceso de selección es esencial para un buen sistema de suministro, pues permite definir los medicamentos para atender las necesidades de salud de la población acorde a las patologías que las aquejan.

El proceso de implementación del tratamiento antiretroviral de gran actividad (TARGA), a enero del 2007, ha concurrido en la existencia de más de 70 esquemas de tratamiento que, desde el punto de vista operativo dificulta la selección adecuada de los medicamentos que deben ser adquiridos. En tal sentido, es necesaria la asistencia técnica para la revisión y evaluación de los listados de medicamentos empleados en el tratamiento de VIH/SIDA y tuberculosis multidrogaresistente (TB MDR), con la finalidad de que exista concordancia con el listado del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME), optimizando los esquemas que sean verdaderamente necesarios y realizando la evaluación de los mismos basado en la evidencia científica.

El proceso de adquisición a través de la compra nacional por el Ministerio de Salud (MINSa), representó un ahorro importante de más de 10 millones de dólares EE.UU. en el 2004; sin embargo, dicho proceso conllevó periodos muy largos (entre 12 a 14 meses) que impactó de manera desfavorable en el abastecimiento de los medicamentos en el país.

Existe una oportunidad para mejorar esta demora debido a que dentro del marco de la Ley de Adquisiciones y Contrataciones del Estado y su Reglamento, se establece nuevas modalidades de adquisición entre las cuales se encuentra la modalidad de Subasta Inversa, mecanismo destinado a la adquisición de bienes comunes. Esta experiencia en otros países de la región, muestran que esta modalidad puede representar un proceso muy eficiente en términos de tiempo y precios, con descarga de trabajo al Área Técnica y Administrativa del sector salud.

A fines del 2006, el gobierno peruano ejecutó la primera compra corporativa de medicamentos (Sector Público) mediante la modalidad de subasta inversa, logrando un ahorro aproximado de 40 millones de soles, mostrando la eficiencia de este nuevo sistema de compras.

Esta nueva modalidad mejorará notablemente la calidad de atención de los pacientes con infección VIH y los pacientes con TB MDR pues en 15 días puede finalizarse todo el proceso. Para esto es necesaria la participación de expertos en el tema que propongan las especificaciones técnicas de los medicamentos y/o material médico, quirúrgico o de laboratorio con la finalidad

Producto 3: Fichas y Expedientes Técnicos para la adquisición de medicamentos, material médico y reactivos empleados en el diagnóstico y/o tratamiento de VIH/SIDA y TB MDR

de elaborar las herramientas específicas (Fichas Técnicas) para su empleo bajo esta modalidad de adquisiciones.

En el marco de la implementación de la política nacional de medicamentos, se ha establecido como una línea de acción el fortalecimiento de la capacidad de negociación para obtener mejores precios, a fin de asegurar el acceso universal a medicamentos esenciales como componente fundamental de la atención integral en salud.

Se considera que este mecanismo de adquisición permitirá optimizar los procesos en cuanto a duración del proceso mismo, menores precios y tiempos de entrega de los productos adquiridos, con un beneficio directo al paciente y a la población en general. Por lo tanto, se propone elaborar las Fichas Técnicas de un conjunto de Kits de Laboratorio priorizados en el VIH/SIDA y TB MDR para ser presentados al Consejo Superior de Contrataciones y Adquisiciones del Estado (CONSUCODE) a fin de que se registren como bienes comunes y poder viabilizar la compra de medicamentos por la modalidad de Subasta Inversa para entidades del sector público.

OBJETIVOS

Elaborar documentos técnicos de material medico y reactivos utilizados en el tratamiento y diagnóstico de VIH/ SIDA y TB y TB MDR para adquisición por Subasta Inversa y de Medicamentos para el tratamiento de VIH/ SIDA y TB y TB MDR para su consideración en la revisión y actualización del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales.

PRODUCTOS ESPERADOS

Producto A

Fichas Técnicas elaboradas de material médico, insumos y reactivos de laboratorio utilizado para el tratamiento y diagnóstico de VIH – SIDA, TB y TB MDR, para la adquisición por Subasta Inversa.

Producto B

Expedientes Técnicos elaborados de medicamentos antiretrovirales (ARV) y anti-TB MDR, para su consideración en la actualización del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales, conteniendo:

1. Informe de la búsqueda sistemática de información, en el cual debe especificar: Literatura existente, literatura incluida y excluida, en caso de la literatura excluida indicar las razones de su exclusión
2. Informes técnicos individuales por cada medicamento ARV, antituberculoso, antiinfeccioso; usados en el tratamiento de VIH/SIDA y TB MDR, según anexo
3. Artículos de información incluida, esta información debe presentarse en medio magnético y opcionalmente de manera impresa

COORDINACIÓN

La coordinación se realizó con el Equipo Consultor, con la Dirección Ejecutiva de Acceso y Uso de Medicamentos (DEAUM) de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID); Instituto Nacional de Salud; Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual y VIH/SIDA; y Estrategia Sanitaria Nacional para la Prevención y el Control de Tuberculosis.

METODOLOGÍA - ACTIVIDADES

El trabajo fue organizado tomando en cuenta las siguientes actividades:

Producto A

- Revisión de los terminos de referencia (TDR) de la Asistencia Técnica (Producto 3)
- Coordinación con la DEAUM para definición y asignación de ítems para elaboración de Fichas Técnicas, asignación y equipamiento del ambiente de trabajo
- Estandarización de la nomenclatura de los productos alcanzados para elaboración de las Fichas Técnicas
- Revisión de Fichas Técnicas de productos farmacéuticos en CONSUCODE (SEACE)
- Definición de la estructura de las Fichas Técnicas
- Coordinación con la Dirección de Autorizaciones Sanitarias (DAS) para el apoyo de información con respecto a expedientes de Registro Sanitario
- Visita al Instituto Nacional de Salud (entrevista con profesionales y recojo de información crítica para elaboración de las Fichas Técnicas)
- Identificación de fuentes de información para elaboración de Fichas Técnicas de productos farmacéuticos asignados
- Elaboración de Fichas Técnicas por el consultor
- Revisión de Fichas Técnicas por parte del Equipo Consultor
- Revisión de Fichas Técnicas por parte del Equipo de DEAUM (DIGEMID)
- Ajuste final de las Fichas Técnicas
- Consolidación y entrega de fichas técnicas elaboradas al Coordinador del Equipo Consultor

Producto B

- Revisión de los TDR de la Asistencia Técnica (Producto 3)
- Coordinación con la DEAUM para definición y asignación de ítems (medicamentos empleados en VIH/SIDA y TB MDR) para elaboración de Expedientes Técnicos, así como asignación y equipamiento del ambiente de trabajo

Producto 3: Fichas y Expedientes Técnicos para la adquisición de medicamentos, material médico y reactivos empleados en el diagnóstico y/o tratamiento de VIH/SIDA y TB MDR

- Revisión y definición del modelo alcanzado por la DIGEMID para elaboración de los Expedientes Técnicos para sustento de actualización del PNME
- Revisión de Informes Técnicos de medicamentos elaborados por la DIGEMID, sobre solicitud de ingreso de medicamentos en el PNME
- Coordinación con la DAS para el apoyo de información con respecto a expedientes de Registro Sanitario, con la Dirección Ejecutiva de Acceso y Uso Racional de Medicamentos para el apoyo del Centro Nacional de Información de Medicamentos (CENADIM), e información adicional crítica para el desarrollo de las Fichas Técnicas de medicamentos
- Elaboración de la Metodología para la elaboración de las Fichas Técnicas de Medicamentos para sustento de actualización en el PNME
- Identificación de fuentes de información para elaboración de Fichas Técnicas de productos farmacéuticos asignados
- Elaboración de Expedientes Técnicos por el consultor
- Revisión de Expedientes Técnicos por parte del Equipo Consultor
- Revisión de Expedientes Técnicos por parte del Equipo de DEAUM (DIGEMID)
- Ajuste final de las Expedientes Técnicos
- Consolidación y entrega de Expedientes Técnicos elaboradas al Coordinador del Equipo Consultor

PROCESO DE ELABORACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS PARA SUBASTA INVERSA

A continuación se detallan las actividades desarrolladas para el logro de productos.

Revisión de los TDR y estandarización de la nomenclatura de los productos alcanzados para elaboración de las Fichas Técnicas

Selección de los productos para elaboración de las Fichas Técnicas y estandarización de la nomenclatura de los mismos (denominación común internacional). Esta labor fue desarrollada en coordinación de la DEAUM de la DIGEMID.

Definición de la estructura de las Fichas Técnicas

Se tomó como base la estructura de Fichas Técnicas desarrolladas en consultorías previas, aprobadas por la DIGEMID y en base a los criterios definidos por el CONSUCODE. La estructura final de la Ficha Técnica se detalla a continuación:

Características generales

- ✓ Denominación del bien
- ✓ Denominación técnica
- ✓ Grupo/clase/familia
- ✓ Nombre del bien en el catálogo del Ministerio de Economía y Finanzas (MEF)
- ✓ Código
- ✓ Estado
- ✓ Unidades de medida
- ✓ Periodo para recibir sugerencias en el sistema electrónico de adquisiciones y contrataciones del Estado (SEACE)
- ✓ Fecha de inscripción en el SEACE
- ✓ Descripción general

Características técnicas

Requisitos

- ✓ Pruebas específicas
- ✓ Pruebas generales

Certificación

- ✓ Del producto
- ✓ Del participante

Otras especificaciones

- ✓ Envasado y almacenamiento
- ✓ Rotulado, envase y embalaje
- ✓ Rotulado del envase mediato
- ✓ Rotulado del envase inmediato
- ✓ Envase inmediato
- ✓ Envase mediato
- ✓ Inserto o prospecto
- ✓ Embalaje
- ✓ Especificaciones de la vida útil del producto (vigencia del producto)
- ✓ Requisitos que debe cumplir en su vida útil
- ✓ De la reposición por defectos o vicios ocultos
- ✓ Control de calidad
- ✓ Requerimiento de Muestras para Análisis de Control De Calidad
- ✓ De los plazos, condiciones y entrega del producto

Coordinación con DEAUM para definición de ítems para elaboración de fichas técnicas, asignación y equipamiento del ambiente de trabajo

DEAUM entregó al consultor la relación de ítems para elaboración de fichas técnicas. El listado incluyó cinco productos farmacéuticos (Kits de Laboratorio para el recuento de linfocitos T CD4 y carga viral) empleados en VIH/SIDA.

INSUMOS DE LABORATORIO PRIORITARIOS PARA ELABORACION DE FICHAS TECNICAS POR DIGEMID		
CODIGO SIGA	NOMBRE DEL INSUMO	UNIDAD
B358600090053	KIT COMPLETO DE RECuento DE LINFOCITOS CD4/CD8. (INCLUYE BUFER Y CONTROLES) X 50 DETERMINACIONES	KIT
B358600091540	KIT PARA RECuento DE LINFOCITOS CD14 - CD4 C / SOLUCION LISIS - BYNABEADS X 80 DETERMINACIONES	KIT
B358600090344	KIT PCR VIH CARGA VIRAL EN PLASMA HUMANO X 24 DETERMINACIONES	KIT
B358600090281	KIT PARA CARGA VIRAL (QUIMIOLUMINISCENCIA) X 50 DETERMINACIONES	KIT
B358600091591	KIT PARA CARGA VIRAL DE HIV-1 POR LA TÉCNICA DE PCR EN TIEMPO REAL (CON CONSUMIBLES ANALITICOS) X 48 DETERMINACIONES.	KIT

Asimismo, al Consultor se le asignó un ambiente y equipo de trabajo (computadora) para el desarrollo de las actividades planificadas en la asistencia técnica.

Coordinación con la DAS para el apoyo de información con respecto a expedientes de Registro Sanitario

Se hizo la coordinación con dicha Dirección Ejecutiva para el apoyo de búsqueda y entrega de información de expedientes de Registro Sanitario, en medio magnético (escaneado) o en medio físico. Se revisó los expedientes solicitados y se obtuvo información referente a tiempos de vida útil, protocolos de análisis e información técnica del producto farmacéutico relevante para la Ficha Técnica.

Herramientas y fuentes de información para elaboración de Fichas Técnicas

Al Consultor se le asignó una PC bajo una conexión en red, en un ambiente exclusivo para el trabajo en la DIGEMID. El trabajo también fue desarrollado en PCs externas a la DIGEMID.

Las fuentes de información consultadas fueron las siguientes:

- **Obras o textos oficiales**
 - Farmacopea USP NF 24-29 (Versión impresa 2006)
 - Farmacopea USP NF 29 (Versión online 2006)
 - Farmacopea Británica (2005)
 - Index Merck (Versión impresa y versión online)
 - Compendio de normas legales (DIGEMID y El Peruano)
- **Expedientes de Registro Sanitario de Medicamentos**
 - Revisión de expedientes del Registro de Sanitario de los productos asignados, aprobados por la DIGEMID. Se obtuvo información referente a tiempos de vida útil, protocolos de

análisis e información, e información técnica del producto farmacéutico relevante para la Ficha Técnica. La información se revisó en medio físico.

- **Bases de Datos e Internet**

Revisión de Catálogo de bienes, servicios y obras del MEF (SIGA)

PERUDIS (Intranet: Fox Pro)

Chemindustry (Estructuras químicas y pesos moleculares de medicamentos)

<http://www.bd.com/>

<http://www.bdbiosciences.com/index.shtml>

Elaboración de Fichas Técnicas

En términos generales, el Consultor ha desarrollado las siguientes actividades:

- Organización del trabajo
- Revisión documentaria general
- Revisión de información técnica de los productos asignados
- Revisión de expedientes de registro sanitario
- Revisión de catálogos maestros de productos farmacéuticos
- Procesamiento y análisis de la información
- Elaboración de Fichas Técnicas
- Control de calidad de Fichas Técnicas
- Revisión de las fichas Técnicas por DIGEMID

Apoyo técnico al consultor para el desarrollo de actividades asignadas

El Consultor tuvo el apoyo con las Direcciones Ejecutivas de DIGEMID ((DEAUM, DAS) y otras entidades para facilitar la obtención de información relevante para completar datos en las Fichas Técnicas (Instituto Nacional de Salud, MEF, Dirección General de Salud de las Personas: Estrategia Sanitaria de Control de Enfermedades de Transmisión Sexual y VIH/SIDA, y Estrategia Sanitaria de Control y Prevención de la Tuberculosis, otros).

Consolidación y entrega de Fichas Técnicas elaboradas a DEAUM

Las Fichas Técnicas concluidas fueron revisadas y luego entregadas al Equipo Consultor para su revisión y opinión. Luego de los ajustes correspondientes se hizo la entrega al Responsable Técnico del Equipo de DEAUM – DIGEMID para su revisión, en base a la cual se hicieron los ajustes finales a la Ficha Técnica.

PROCESO DE ELABORACIÓN DE EXPEDIENTES TÉCNICOS PARA ACTUALIZACIÓN EN EL PNME

Se desarrollaron las siguientes actividades:

- Revisión de los TDR de la Asistencia Técnica (Producto 3)

Se realizó una revisión de los TDR alcanzados por la DIGEMID y se desarrolló una reunión donde se hicieron los ajustes finales a los TDR, de acuerdo a las necesidades del MINSA.

- Coordinación con la DEAUM para definición y asignación de ítems (medicamentos empleados en VIH/SIDA y TB MDR) para elaboración de Expedientes Técnicos, así como asignación y equipamiento del ambiente de trabajo

El Equipo consultor tuvo una reunión de trabajo con el Equipo de la DIGEMID (DEAUM) y representantes de otras entidades tales como CONAMUSA, CARE Perú, Estrategia Sanitaria para el Control y Prevención de la Tuberculosis, Estrategia para el Control de Enfermedades de Transmisión Sexual y VIH/SIDA. En relación al Producto 3 se definieron las especificaciones del tipo de Expediente Técnico a desarrollar y se alcanzaron los productos empleados en VIH/SIDA y TB MDR para elaboración de dichos documentos. Los productos asignados son los siguientes:

MEDICAMENTOS PARA ELABORACION DE FICHAS TECNICIAS (EXPEDIENTES TECNICOS)

PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA
ATAZANAVIR	TABLETAS
SAQUINAVIR	TABLETAS
MOXIFLOXACINO	TABLETAS
ESTAVUDINA+LAMIVUDINA+NEVIPARINA	TABLETAS
ABACAVIR	TABLETAS

- Revisión y definición del modelo alcanzado por la DIGEMID para elaboración de Expedientes Técnicos para sustento de actualización del PNME

Se especificó la estructura y el tipo de información a considerar en el Expediente Técnico, la cual se detalla a continuación:

- Introducción
- Aspectos generales farmacológicos
- Evaluación de la eficacia
- Evaluación de la seguridad
- Evaluación fármaco económica

- Disponibilidad en el mercado farmacéutico
 - Conclusiones
 - Recomendaciones
 - Referencias bibliográficas
- Revisión de Informes Técnicos de medicamentos elaboradas por la DIGEMID
Se realizó una revisión algunos modelos de Informes Técnicos elaborados por la DIGEMID para justificación de adquisiciones de medicamentos fuera del PNME y/o para inclusión/exclusión de medicamentos en el PNME
 - Coordinación con la DAS para el apoyo de información con respecto a expedientes de Registro Sanitario, con la DEAUM para el apoyo del CENADIM, e información adicional crítica para el desarrollo de los Expedientes Técnicos de medicamentos

Se solicitó información de expedientes del Registro Sanitario de los medicamentos asignados (expediente impreso o en Intranet) en la Dirección ejecutiva de Autorizaciones Sanitarias. Se solicitó el permiso para acceder a información en el CENADIM. Asimismo, se solicitó en la DEAUM información de precios de medicamentos antiretrovirales y tuberculostáticos.

- Elaboración de la **Metodología** para la elaboración de los Expedientes Técnicos de Medicamentos

Para la búsqueda de información se consideraron tres etapas: Identificación y selección de fuentes de información, evaluación de información y elaboración del Expediente Técnico.

1. Identificación y selección de fuentes de información

Considerando la información requerida en base a la estructura del Expediente Técnico definido por DIGEMID, se identificó las fuentes de información necesarias para obtener los datos críticos para el mismo:

- Registro Sanitario: A partir de la Base de Datos PERUDIS (DIGEMID) actualizada a enero 2007
- Información en otros organismos reguladores: FDA, EMEA, otros
- Precios: DIGEMID (DEAUM), Management Sciences for Health (MSH), Kairos
- Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el MINSA
- OMS: Guía de Tratamiento para el manejo de la TB MDR
- Eficacia y seguridad:
 - a. Fuentes terciarias (de reconocido prestigio internacional): BNF, USP DI, Martindale, Goodman y Gilman.

- b. Fuentes secundarias: Base de datos Cochrane, PubMed¹, MedLine, IDIS², HINARI³
 - c. Fuentes primarias: Journals (Lancet, BMJ, JAMA, NEJM, etc.), accedidas a través de Cochrane, PubMed, MedLine e IDIS.
2. Evaluación de información

Se evaluó la información seleccionada a partir de las fuentes consultadas. Las fuentes terciarias fueron relevantes para la elaboración de aspectos generales farmacológicos.

Las fuentes de información secundaria y primaria fueron esenciales para la evaluación de la eficacia y seguridad de los medicamentos. Se consideró la búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados, y en el caso de no ubicarse éstos se ubicaron estudios en el siguiente orden de nivel de evidencia: estudios controlados no aleatorizados, estudios de cohortes, casos controles, series de casos. Asimismo, se consideró la búsqueda de meta-análisis que han sido publicados en revistas científicas de reconocido prestigio internacional. También se realizó una revisión de la Base de la Base de Datos de Revisiones Sistemáticas de la Biblioteca Cochrane y se evaluaron opiniones de Expertos (OMS, otros).

En relación a la información de precios de medicamentos se consideraron las listas de licitaciones públicas del año 2006 realizadas por el Ministerio de Salud u otras entidades que ejecutaron compras de medicamentos ARV y tuberculostáticos para pacientes del MINSA y/o EsSalud. También se identificaron precios de medicamentos adjudicados por entidades del sector público en el SEACE. Asimismo, se consideraron los precios de la Lista Internacional de Precios de MSH e International Dispensary Association (IDA) actualizados al año 2006.

3. Elaboración del Expediente Técnico

A partir de la información disponible se procedió a la elaboración del Expediente Técnico en los acápites de evaluación de eficacia y seguridad de los medicamentos.

Se redactaron los Expedientes Técnicos de medicamentos considerando las especificaciones de la estructura de la misma. Se tuvo en cuenta la elaboración de cuadros para facilitar la comprensión de la información. Asimismo, se documenta la referencia bibliográfica que sustenta la información consignada en el Expediente Técnico.

¹ PubMed provee acceso a información bibliográfica que incluye MEDLINE.

² IDIS es una base de datos de índices de registros de artículos acerca de medicamentos y farmacoterapia en seres humanos, provenientes de más de 200 revistas científicas médicas y farmacéuticas. También incluye los artículos completos. IDIS permite identificar información específica relacionada a medicamentos y/o tratamiento farmacológico de una enfermedad.

³ La Inter Red – Salud Iniciativa de Acceso a la Investigación (HINARI) ofrece acceso gratuito o a bajo coste a más de 3300 revistas importantes de biomedicina Y otros temas en el campo de las ciencias sociales a instituciones nacionales sin fines de lucro en países en vías de desarrollo. Es una de las colecciones de literatura biomédica y en salud más grandes del mundo.

- Revisión de los Expedientes Técnicos por parte del Equipo Consultor

Los Expedientes Técnicos concluidos se enviaron al Equipo Consultor y luego al Equipo Técnico de la DIGEMID (DEAUM) y las Estrategias Nacionales (DGSP) para su revisión y ajustes finales correspondientes.

- Revisión de Expedientes Técnicos por parte del Equipo de DEAUM (DIGEMID)

Se tuvo reuniones de coordinación para la revisión de los primeros Expedientes Técnicos elaborados por el Consultor. Se hicieron observaciones a las mismas, las cuales fueron resueltas a pedido de la DIGEMID y/o Estrategias Nacionales respectivas.

- Consolidación y entrega de Los Expedientes Técnicos elaboradas al Coordinador del Equipo Consultor

Los Expedientes Técnicos fueron remitidos al Coordinador del Equipo Consultor acompañados del Informe Final correspondiente.

HALLAZGOS

1. El Registro de material de laboratorio en las Bases de Datos de DIGEMID no se encuentran descritos con una denominación técnica internacional. La información es registrada con nombres de marca o descripciones según criterio del titular del registro. Esto dificulta la identificación de un producto registrado en el país.
2. No existe una base de datos de precios referenciales de medicamentos estratégicos que permitan hacer análisis de costos de esquemas de tratamiento con diferentes alternativas terapéuticas.
3. Las normas técnicas de las estrategias sanitarias consignan medicamentos ARV y para TB MDR fuera del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales. Esta consultoría tiene como objetivo resolver esta situación discordante.
4. No existe suficiente información de estudios clínicos a nivel nacional e internacional sobre Moxifloxacino para su uso como fármaco en TB MDR.

CONCLUSIONES

1. Se han elaborado 10 Documentos Técnicos, 5 Fichas Técnicas con el formato requerido para el proceso de adquisiciones mediante la modalidad de subasta inversa y 5 Expedientes Técnicos con el formato requerido para el sustento de actualización del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales.
2. Se ha sistematizado la información técnica que sustenta cada Documento Técnico elaborado.
3. El Moxifloxacino no cuenta con suficiente evidencia científica para ser empleado en el tratamiento de pacientes con TB MDR. Existen alternativas como el levofloxacino u ofloxacino que debieran ser tomadas en cuenta.

RECOMENDACIONES

1. Elaborar un catálogo de material de laboratorio con descripciones técnicas internacionales.
2. Actualizar la Base de Datos de Registro Sanitario de Material de Laboratorio de la DIGEMID.
3. Coordinar con entidades internacionales para contar con un listado de precios referenciales de medicamentos estratégicos a nivel internacional.
4. La DIGEMID debe mejorar los términos técnicos empleados para el Registro Sanitario de Medicamentos, de tal forma que se encuentren estandarizados. Se debería elaborar catálogos con descripciones estandarizadas, donde el titular que desea solicitar un Registro Sanitario seleccione los términos o descripciones a partir de dichos catálogos.
5. Elaborar un manual de procedimientos para que los usuarios de centros hospitalarios puedan elaborar Fichas Técnicas de material de laboratorio, que incluya instrucciones, información básica, actores, responsabilidades, flujos y entidades encargadas de aprobar dichos expedientes.
6. Coordinar entre DIGEMID y la DGSP para lograr que las Normas Técnicas elaboradas y aprobadas de la DGSP (TARGA y TB) en relación a los medicamentos consignados en los esquemas de tratamiento sean concordantes con el listado nacional de medicamentos esenciales (PNME).
7. Promover una mayor coordinación entre las estrategias sanitarias y la DIGEMID para la incorporación de nuevos medicamentos en esquemas de tratamiento y Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales, considerando la aplicación de criterios de medicina basada en evidencia
8. Considerar un mayor tiempo de las futuras asistencias técnicas al país, en relación con la envergadura del trabajo a desarrollar.

LIMITACIONES

1. Dificultad para la identificación de Registros Sanitarios de Kits de Laboratorio en el Área de Archivo de la Dirección de autorizaciones Sanitarias (DIGEMID).
2. No existe un catálogo de material de laboratorio con descripciones técnicas internacionales que faciliten la búsqueda de información de dichos materiales.
3. Tiempo de la Consultoría muy limitado para el desarrollo de actividades en función del logro de los productos encargados.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

- American Society of Health-System Pharmacists. 2005. Drug Information. U.S.A.
- CONSUCODE. Resolución N° 200-2005-CONSUCODE/PRE. Reglamento de la Modalidad de Subasta Inversa Presencial. Mayo 2005.
- CONSUCODE. SEACE. Subasta Inversa. Listado de Bienes Comunes (<http://www.seace.gob.pe/>)
- Farmacopea USP National Formulary 24-29. Maryland. Versión impresa 2006.
- Farmacopea USP NF 29 (Versión online 2006).
- Farmacopea Británica (2005).
- Farmacopea Española. 2ª ed. 2003 (Versión en CD).
- National Archives and Records Administration. 1997. *Food and Drugs: Code of Federal Regulations*. Washington, D.C.
- Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (1999): Index Merck (Versión impresa 2000 y versión online 2006).
- International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook. 10a ed. 2004.
- Compendio de Normas Legales (DIGEMID y *El Peruano*).
- DIGEMID. Base de datos PERUDIS actualizado a Enero 2007.
- DIGEMID. Expedientes del Registro Sanitario de Medicamentos. Dirección Ejecutiva de Registro de Medicamentos. Expedientes a Enero 2007.
- DIGEMID. 1997. Soporte Técnico para la Evaluación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos. Lima.
- DIGEMID. 2006. Lista de Precios reportados en el Sector Público. Dirección de Acceso y Uso Racional del Medicamento.
- Drugdex Evaluations. Micromedex® Healthcare Series. Moxifloxacin en <http://www.thomsonhc.com> (accesado en enero 2007).
- Goodman y Gilman. 2006. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 11ª ed. McGraw-Hill Interamericana.
- IDA. 2006. Guía Internacional de Indicadores de Precios de Medicamentos IDA Foundation. Price Indicator. (<http://erc.msh.org/dmpguide>)

Internacional Drug Information System (IDIS). Actualizado a diciembre del 2006.

MINSA. 2006. Norma Técnica de Salud para el control de la Tuberculosis.

Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.

MINSA. 2006. *Análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú - Bases epidemiológicas para la prevención y el control*. Lima: Dirección General de Epidemiología.

OMS. 1996. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Informe Técnico N° 863. Ginebra.

UNAIDS/WHO. Mayo 2006. *Informe Mundial de la epidemia del SIDA*.

USP. 1998. *Dictionary of USAN and International Drug Names*. Maryland.

USP DI. 2005. *Drug Information for the Health Care Professional*. Maryland.

British National Formulary. 2007. (<http://www.bnf.org/bnf/>)

WHO. 2003. WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. Technical Report Series N° 908. Thirty-seventh Report. Geneva.

WHO. Global tuberculosis control. Report 2006.

WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2006. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>.

WHO. 2005. WHO Essential Drug List N° 14. Medicamentos esenciales 14th edición (marzo de 2005).

WHO. 2006. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*.

WHO. 2006. *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resource-limited settings: towards universal access. Recommendations for a public health approach*.

<http://www.revistakairos.com/entrada.asp>

<http://www.ins.gob.pe/insvirtual/ins/bvs/hinari.asp> (HINARI)

<http://www.digemid.minsa.gob.pe> (PERUDIS)

<http://www.uspnf.com/uspnf> (Farmacopea de los Estados Unidos de América, On line)

<http://www.chemindustry.com/> (Estructuras Químicas en Internet)

<http://192.168.78.3/digemid/index.html> (PERUDIS en Intranet)

ANEXOS

- ANEXO 1:** Directorio del Equipo Técnico de Coordinación y Apoyo (MINSA)
- ANEXO 2:** Cronograma de actividades de trabajo
- ANEXO 3:** Formato Modelo de Ficha Técnica de Kit de Laboratorio para Subasta Inversa
- ANEXO 4:** Formato Modelo de Expediente Técnico para sustento de actualización del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales.
- ANEXO 5:** Fichas Técnicas de Kit de Laboratorio para Subasta Inversa
- ANEXO 6:** Expedientes Técnicos para sustento de actualización del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales

ANEXO 1. DIRECTORIO DEL EQUIPO TÉCNICO DE COORDINACIÓN Y APOYO (MINSA)

Coordinación Equipo Técnico DIGEMID

Dra. Amelia Villar López (Ex Directora General de la DIGEMID)
Dr. Vctor Dongo (Actual Director General de la DIGEMID y Ex Director Ejecutivo de Acceso y Uso de Medicamentos)
Dr. Fernando Guzman Coral (Director Ejecutivo de Autorizaciones Sanitarias)
Dra. Carmen Ponce
Dr. Jaime Villegas Chiguala (Responsable Producto A)
Dra. Rocío Rojas Tovar(Responsable Producto B)
Dr. Gustavo Granados Cairampoma
Dra. Rosario Lázaro Bedia
Sofía Salas (CENADIM)
Ana Ramirez (CENADIM)

Coordinación Equipo Técnico DGSP (ESN VIH/SIDA y TBC)

Dr. Manuel Alerma (ESN VIH/SIDA)
Dr. José Luis Sebastián Mesones (ESN VIH/SIDA)
Dr. Victor Chávez(ESN VIH/SIDA)
Dr. Cesar Bonilla (ESN TBC)
Dra. Ivonne Cortés (ESN TBC)

Coordinación Equipo Instituto Nacional de Salud

Dra. Lucy Vásquez
Dra. Patricia Caballero
Dra. Maribel Acuña

ANEXO 2. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	RESPONSABLES	FECHA (2007)
3.A. Elaboración de Fichas Técnicas: (PRODUCTO A)		
1.1 Identificación del material médico, insumos y reactivos de laboratorio utilizado para el tratamiento y diagnóstico de VIH/SIDA, Tuberculosis y tuberculosis multidrogorresistente	Equipo DIGEMID/ INS/ DGSP/Equipo Consultor	15 – 16 enero
1.2. Búsqueda de información respecto a las consideraciones técnicas de los material médico, insumos y reactivos de laboratorio utilizado para el tratamiento y diagnóstico de VIH/SIDA, Tuberculosis y tuberculosis multidrogorresistente	Consultor	16 – 20 enero
1.3. Revisión de normas técnicas de nivel nacional e internacional relacionados a clasificación, denominación y estandarización material médico, insumos y reactivos de laboratorio utilizado para el tratamiento y diagnóstico de VIH/SIDA, Tuberculosis y tuberculosis multidrogorresistente	Consultor	16 – 20 enero
1.4 Elaboración, revisión y aprobación del Modelo de Ficha Técnica de Kit de Laboratorio (para subasta inversa)	Consultor/ Equipo DIGEMID	22 – 23 enero
1.5. Elaboración de las Fichas Técnicas de material médico, insumos y reactivos de laboratorio antirretrovirales y antituberculosos-MDR de fuentes oficiales, indicando la fuente y la fecha de los datos	Consultor	24 – 31 enero
1.6. Presentación de las fichas técnicas elaboradas	Consultor	31 enero
3.B. Elaboración de Expedientes Técnicos (PRODUCTO B)		
2.1 Identificación medicamentos (ARV, anti TBMDR) utilizados para el tratamiento de VIH/SIDA y tuberculosis multidrogorresistente	Equipo DIGEMID/ INS/ DGSP/Equipo Consultor	17 – 18 enero
2.2. Búsqueda sistemática de información científica sobre medicamento anti TBMDR de fuentes objetivas de información	Equipo Consultor	19 – 25 enero
2.3. Análisis y evaluación crítica de la información científica obtenida sobre medicamentos ARV, anti TBMDR, antiinfecciosos	Equipo Consultor	22 – 25 de enero
1.4 Elaboración, revisión y aprobación del Modelo de Ficha Técnica de Moxifloxacino (para actualización del PNME)	Consultor/ Equipo DIGEMID	25 – 31 enero
2.5. Búsqueda sistemática de información científica sobre medicamentos ARVs, de fuentes objetivas de información	Consultor	01 – 10 febrero
2.6. Análisis y evaluación crítica de la información científica obtenida sobre medicamentos ARVs	Consultor	01 – 16 febrero
2.7. Elaboración de Fichas Técnicas (Expedientes Técnicos) de medicamentos ARVs a utilizar en el tratamiento de VIH/SIDA	Consultor	01 – 20 febrero
2.8. Elaboración del Informe Final, que incluye los datos de búsqueda sistemática de la información, el cual especifica: la estrategia de búsqueda, literatura existente. Se adjunta las Referencias bibliográficas incluidas en medio magnético. Se reciben observaciones.	Consultor	19 – 21 febrero
2.9. Presentación del Informe Final del Producto 3 (al Coordinador del Equipo Técnico) y DIGEMID, que incluye las Fichas Técnicas y expedientes técnicos individuales de los	Consultor	21 febrero

Producto 3: Fichas y Expedientes Técnicos para la adquisición de medicamentos, material médico y reactivos empleados en el diagnóstico y/o tratamiento de VIH/SIDA y TB MDR

medicamentos ARV, antituberculosos, antiinfecciosos; usados en el tratamiento de VIH/SIDA y TBMDR, para revisión, aportes u observaciones. Incluyó el sustento de 01 expediente Técnico a DIGEMID y ESN TB (Moxifloxacino)		
2.10. Ajuste del Informe Final del Producto 03 en base a los aportes u observaciones alcanzados al Consultor	Consultor	21 – 27 febrero
2.10. Presentación del producto a MSH	Consultor	28 febrero

ANEXO 3. FORMATO MODELO DE FICHA TÉCNICA DE KIT DE LABORATORIO PARA SUBASTA INVERSA

PRODUCTO A FICHA TÉCNICA (MODELO)

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Denominación del Bien :
Denominación técnica :
Grupo :
Clase :
Familia :
Nombre del Bien en catálogo del MEF :
Código :
Versión :
Estado :
Unidad de medida :
Periodo para recibir sugerencias en el SEACE:
Fecha de inscripción en el SEACE :

DESCRIPCIÓN GENERAL

Descripción:
Componentes:
Forma de presentación:

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

REQUISITOS

EXIGIR CERTIFICACIÓN

Obligatorio:

OTRAS ESPECIFICACIONES

Envasado y almacenamiento
Envase mediat
Debe consignar:
Características del envase mediat
Inserto o prospecto
Embalaje
Especificaciones de la vida útil del producto.

CONTROL DE CALIDAD

ASPECTOS ADICIONALES A SER CONSIDERADOS

ANEXO 4. FORMATO MODELO DE EXPEDIENTE TÉCNICO PARA SUSTENTO DE ACTUALIZACIÓN DEL PETITORIO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

PRODUCTO B INFORME TECNICO

MEDICAMENTO: _____

I. INTRODUCCIÓN:

- Contexto general sobre la(s) enfermedad(es) relacionada(s) con el medicamento evaluado.
- Esquemas terapéuticos existentes para la(s) enfermedad(es), relacionada(s) con el medicamento evaluado.
- Alternativas de medicamentos existentes en el país indicados para la(s) enfermedad(es), relacionada(s) con el medicamento evaluado.

II. ASPECTOS GENERALES FARMACOLÓGICOS:

- DCI, SINONIMIA, ATC, DDD, del medicamento evaluado
- Mecanismo de Acción del medicamento evaluado.
- Estructura actividad del medicamento evaluado.
- Farmacocinética del medicamento evaluado.
- Características farmacocinéticas comparadas con otros medicamentos usados para la misma indicación terapéutica.

III. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA:

- Indicaciones clínicas aprobadas por entidades reguladoras internacionales (FDA, EMEA, BNF, entre otras) del medicamento evaluado.
- Dosificación del medicamento evaluado para las indicaciones terapéuticas autorizadas.
- Interpretación de las revisiones sistemáticas publicadas disponibles para la(s) enfermedad(es), relacionada(s) sobre la eficacia del medicamento evaluado, basado en un análisis crítico del evaluador.
- Interpretación de los ensayos clínicos publicados disponibles para la(s) enfermedad(es), relacionada(s) sobre la eficacia del medicamento evaluado, basado en un análisis crítico del evaluador.
- Eficacia clínica comparativa del medicamento evaluado con otros medicamentos de la misma clase o diferente clase terapéutica, usados para la misma indicación terapéutica, de acuerdo a medicina basada en evidencia.
- Importancia del medicamento evaluado en la terapia de la(s) enfermedad(es) relacionada(s).

IV. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD:

- Reporte de los eventos adversos pre y post comercialización más significativos (por frecuencia y gravedad) del medicamento evaluado
- Interpretación de las revisiones sistemáticas publicadas disponibles para la(s) enfermedad(es), relacionada(s) sobre la seguridad del medicamento evaluado, basado

en un análisis crítico del evaluador.

- Interpretación de los ensayos clínicos publicados disponibles para la(s) enfermedad(es), relacionada(s) sobre la seguridad del medicamento evaluado, basado en un análisis crítico del evaluador.
- Seguridad comparativa del medicamento evaluado con otros medicamentos usados para la misma indicación terapéutica, de acuerdo a medicina basada en evidencia.
- Precauciones, contraindicaciones e interacciones significativas
- Medidas de seguridad asumidas por entidades regulatorias nacionales e internacionales.

V. EVALUACIÓN FARMACOECONOMICA

- Interpretación de los estudios farmacoeconómicos publicados disponibles el medicamento evaluado, basado en un análisis crítico del evaluador.
- Elaboración de un análisis farmacoeconómico comparativo entre el medicamento evaluado con otros medicamentos usados para la misma indicación terapéutica, de acuerdo a medicina basada en evidencia.

VI. DISPONIBILIDAD EN EL MERCADO FARMACEUTICO.

- Antecedentes de inclusión del medicamento evaluado en algún listado oficial nacional.
- Inclusión del medicamento evaluado en la lista de medicamentos esenciales de la OMS.
- Identificación de la autorización sanitaria del Medicamento evaluado para su comercialización en el país, así como de otros medicamentos usados para la misma indicación terapéutica.
- Disponibilidad en el mercado Nacional e Internacional del medicamento evaluado en todas las presentaciones autorizadas.
- Tiempo en el mercado farmacéutico del medicamento evaluado.

VII. CONCLUSIONES:

- Conclusión sobre farmacología.
- Conclusión sobre eficacia
- Conclusión sobre seguridad
- Conclusión sobre evaluación farmacoeconómica
- Conclusión sobre disponibilidad

VIII.- RECOMENDACIONES:

- Recomendar la inclusión, exclusión o inclusión con restricciones del medicamento evaluado en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Nombre del Evaluador:

DNI:

Firma:

Fecha:

ANEXO 5. FICHAS TÉCNICAS DE KIT DE LABORATORIO PARA SUBASTA INVERSA

FICHA TÉCNICA (1)

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Denominación del Bien	: KIT COMPLETO DE RECUENTO DE LINFOCITOS CD4/CD8. (INCLUYE BUFER Y CONTROLES)
Denominación técnica	: KIT COMPLETO DE RECUENTO DE LINFOCITOS CD4/CD8. (INCLUYE BUFER Y CONTROLES)
Grupo	: FISICA Y QUIMICA: MATERIALES, PRODUCTOS Y REACTIVOS
Clase	: MATERIALES, KITS Y OTROS SIMILARES PARA ANALISIS INMUNO MICRO BIOQUIMICOS
Familia	: KITS DIAGNOSTICOS USO EN LABORATORIOS QUIMICOS
Nombre del Bien en catálogo del MEF	: KIT COMPLETO DE RECUENTO DE LINFOCITOS CD4/CD8. (INCLUYE BUFER Y CONTROLES) X 50 DETERMINACIONES
Código	: B358600090053
Versión	: 1
Estado	: En Elaboración
Unidad de medida	: Caja
Periodo para recibir sugerencias en el SEACE	:
Fecha de inscripción en el SEACE	:

DESCRIPCIÓN GENERAL

Descripción: La presente ficha técnica describe los requisitos y características de calidad del Kit diagnóstico para el recuento de linfocitos T CD4 y CD8 en sangre no hemolizada, mediante la técnica de citometría de flujo. Este kit ayuda a evaluar el estado de inmunidad de pacientes con VIH/SIDA. Para uso exclusivo de diagnóstico “in vitro”.

Componentes:

Reactivo de diagnóstico:

Contiene 50 pares de reactivos con micro-esferas y anticuerpos monoclonales conjugados CD4/CD3 y CD8/CD3 (tubos) , frascos de solución fijadora con Formaldehído al 5 %, tapas de tubos reactivos,

Controles:

Contiene 5 tubos de micro-esferas de control en solución tampón de cada uno de los siguientes niveles: cero, bajo, medio y alto. Suficiente reactivo para 25 pruebas.

Solución Buffer

Cloruro sódico, EDTA disódico, cloruro potásico, fosfato potásico monobásico, fosfato sódico dibásico, conservantes.. En cantidad suficiente para 50 determinaciones y sus respectivos controles.

Forma de presentación: 1 KIT de diagnóstico para 50 determinaciones.

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

- 1) El Reactivo de Diagnóstico debe cumplir cada una de las características establecidas en la descripción del mismo, así como garantizar la calidad según los requisitos establecidos en farmacopea, norma técnica nacional y/o internacional vigente. Cuando el reactivo diagnóstico no se encuentre en las normas técnicas, se aplicara la metodología analítica del fabricante para las pruebas específicas, y para las pruebas generales las señaladas en la última edición de las farmacopeas oficiales(D.S.N° 010-97-SA)

REQUISITOS

El producto debe contar con los siguientes documentos técnicos vigentes:

1. Registro Sanitario o Certificado de Registro Sanitario, otorgado por la DIGEMID. Además, las Resoluciones de modificación o autorización en tanto estas tengan por finalidad acreditar la correspondencia entre la información registrada ante DIGEMID y el producto presentado. Se otorga por fabricante, país de origen y por cada grupo de la subclasificación que corresponda a cada una de las especialidades a que se refiere el artículo 111° D.S. N° 020-2001-SA.
2. El Certificado de análisis:
El certificado de análisis del producto es un informe técnico emitido por el laboratorio de Control de Calidad del fabricante o por quien encargue su fabricación, suscrito por el analista o los profesionales responsables en el que señala los análisis realizados en todos sus componentes, los límites y los resultados obtenidos en dichos análisis. Deberá estar de acuerdo a lo establecido en los artículos 28°, 29° y 59° del D.S.N° 010-97-SA sustituido por el Artículo 1 del D.S. N° 020-2001-SA, debiendo señalar a que Farmacopea actualizada a la que se acogen para su fabricación, así como su edición respectiva, o si corresponde a una técnica analítica propia, esta debe ser validada, por el propio fabricante. Entiéndase como Farmacopea actualizada la última edición existente en el momento de la ejecución del proceso de adquisición. Cabe mencionar que para el caso de los protocolos analíticos se consigna la edición de la Farmacopea oficial vigente en función de la fecha de fabricación del producto, siempre y cuando no se hayan modificado las pruebas y/o Especificaciones Técnicas
3. Constancia de Inscripción del producto ofertado en el Registro de Productos Industriales Nacionales (RPIN), cuando corresponda.
4. Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y Certificación de Buenas prácticas de Almacenamiento (BPA).

Para los productos Nacionales:

Fabricantes: Contar con la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigente, emitido por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - (DIGEMID).
Droguería: Contar con la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigente del producto ofertado y con la Certificación de Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA) vigente del postor, emitidas por DIGEMID.

Para productos importados:

Contar con certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) del país de origen emitido por autoridad sanitaria competente; en caso que el país de origen no otorgue dicha certificación, se aceptará un documento vigente emitido por autoridad sanitaria competente que acredite el cumplimiento de las BPM. Asimismo, el postor debe contar con la certificación de Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA), emitido por la DIGEMID.

5. Para el caso de los Certificados del párrafo anterior emitidos en el extranjero que no consignen fecha de vigencia, éstos deben tener una antigüedad no mayor de dos (2) años contados a partir de la fecha de su emisión.
6. Constancia de Registro del Establecimiento Farmacéutico emitida por la DIGEMID o DIREMID, consignando datos actualizados de acuerdo a lo establecido en el artículo 4° del D.S. N° 021-2001-SA.
7. Nombre o razón social, dirección y Registro Único de Contribuyente (RUC) del solicitante. En el caso de Reactivos para Diagnóstico Clínico, presentarán el grado de especialidad y sensibilidad, cuando corresponda.
8. Constancia de registro de proveedor en CONSUCODE
9. El proveedor deberá presentar las “instrucciones de uso” del producto, en idioma español el mismo que ira adjunto a cada unidad del producto definida en la presente ficha.

La documentación detallada en el rubro REQUISITOS, deberá presentarse en idioma español; en caso se presente en idioma diferente al español, ésta deberá estar acompañada de traducción simple correspondiente.

EXIGIR CERTIFICACIÓN

Obligatorio:

OTRAS ESPECIFICACIONES

Invasado y almacenamiento

El producto se debe presentar en envase autorizado en su registro sanitario y debe indicar el rango de temperatura de almacenamiento según lo autorizado en su registro sanitario.

Envase mediato

De acuerdo a lo autorizado en su Registro Sanitario. El contenido de los rotulados de los envases mediato e inmediato deberá contener la información establecida en los artículos 43 y 44 del Decreto Supremo 010-97-SA y sus inclusiones y modificaciones establecidas en el artículo 17, 41 y 115° del Decreto Supremo N° 020-2001-SA.

En el supuesto que el envase inmediato que por su tamaño no pueda contener toda la información a la que se refiere el artículo 43 del Decreto Supremo 010-97-SA, deberá contener lo señalado en el artículo 44 del Decreto Supremo 010-97-SA y su modificatoria

Cuando por las dimensiones del envase mediato no puede incluirse toda la información antes mencionada, se podrá consignar solamente: número de lote, fecha de expiración (cuando sean productos estériles) y nombre del importador. En los rotulados cuya información se encuentre en idioma extranjero deberá adicionarse la traducción al idioma español de cuando menos la información a que se refiere el inciso b) antes mencionado del artículo 115° D.S. 020-2001-SA.

Debe consignar:

1. Frase: "Estado Peruano"
2. Nombre de la Entidad o LOGOTIPO
3. Frase: "Prohibida su Venta" (Opcional - Deberá determinarse en la pro forma del contrato)
4. Nomenclatura del proceso de selección

Características del envase mediato

En cajas de cartón nuevas (autorizado en el registro sanitario correspondiente), que permita proteger el producto durante su transporte y almacenamiento.

Cada envase mediato debe llevar impreso el código de identificación estándar en salud, Código EAN/UCC (European Article Numbering/The Uniform Code Council), al cual se denominará código específico del producto farmacéutico (D.S. N° 024-2005-SA, Identificación Estándar de Dato en salud N° 002: "Producto Farmacéutico en el sector salud", Numeral 4.3.2) La impresión del código de identificación estándar en el envase mediato será exigible a partir del 1 de octubre de 2007.

En caso de que el reactivo de diagnóstico proceda de algún país de la Unión Europea deberá cumplir con la directiva DIV de la UE.

Inserto o prospecto

Se debe adjuntar para cada envase mediato, de acuerdo a lo aprobado en su Registro Sanitario. El contenido del prospecto o inserto que acompaña al producto farmacéutico deberá estar conforme a lo establecido en el artículo 49° del Decreto Supremo N° 010-97-SA modificado por el Art. 1 del Decreto Supremo N° 020-2001-SA.

Embalaje

El embalaje de los productos deberá cumplir con los siguientes requisitos:

- Cajas de cartón nuevas o material rígido y resistente que garanticen la integridad, orden, conservación, transporte y adecuado almacenamiento. Debe descartarse la utilización de cajas de productos comestibles o productos de tocador, entre otros
- Cajas que faciliten su conteo y fácil apilamiento, precisando el número de cajas apilables.
- Cajas debidamente rotuladas indicando nombre del producto, presentación, cantidad, lote, fecha de vencimiento, nombre del proveedor y especificaciones para la conservación y almacenamiento. Dicha información podrá ser indicada en etiquetas.

Producto 3: Fichas y Expedientes Técnicos para la adquisición de medicamentos, material médico y reactivos empleados en el diagnóstico y/o tratamiento de VIH/SIDA y TB MDR

- En las caras laterales debe decir "FRAGIL", con letras de un tamaño fácil de leer.
- Para las dimensiones de la caja de embalaje debe considerarse la paleta intercambiable de madera definida según NTP 350.200:2006 (R. 13-2006/CRT-INDECOPI) publicado el 2006-03-06.

Especificaciones de la vida útil del producto.

La vigencia del producto deberá ser igual o mayor a 12 meses al momento de su(s) fecha(s) de entrega en los almacenes de la Entidad adquiriente; no obstante, en casos de suministros periódicos de un mismo lote, éste podrá ser aceptado hasta una vigencia de 09 meses para las entregas sucesivas.

En caso de tener una vigencia menor a 12 meses, deberá justificar con documento técnico.

CONTROL DE CALIDAD

1. El producto estará sujeto a control de calidad. Las unidades utilizadas para este fin no forman parte del total de unidades a entregar.
2. El control de calidad previo a la entrega será solicitado por el proveedor quien elegirá un laboratorio perteneciente a la red de Laboratorios Oficiales de Control de Calidad del Ministerio de Salud. El control de calidad posterior a la entrega, será solicitado por la entidad adquiriente.
3. La periodicidad de los controles de calidad será determinada por cada Entidad en la pro forma del contrato en función a la envergadura de la adquisición, pudiendo ser estos controles previos o posteriores. Para este efecto las responsabilidades económicas y técnicas se ajustarán a la Resolución Ministerial N° 1853-2002-SA/DM.
4. La toma de muestra se llevará a cabo sobre los productos debidamente rotulados de acuerdo a lo solicitado en la presente ficha. El tamaño de la muestra, metodología y procedimiento de muestreo será establecido por la Institución designada para realizar el Control de Calidad. En caso de entregas sucesivas de un mismo lote muestreado éste podrá ser aceptado sin necesidad de entrar en un nuevo muestreo.
5. Se levantará un Acta consignando los lotes que se van a muestrear, las ocurrencias relacionadas con la toma de muestra, la que deberá ser firmada por los representantes del Laboratorio de Control de Calidad y del proveedor; ésta será considerada como requisito obligatorio para la entrega del producto en el lugar de destino.
6. Las pruebas mínimas requeridas se indican en la siguiente Tabla:

Producto Farmacéutico	Pruebas Requeridas
REACTIVO DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO: KIT COMPLETO DE RECUENTO DE LINFOCITOS CD4/CD8.	Prueba de Sensibilidad Prueba de Especificidad Prueba de Precisión

7. En el caso de una "NO CONFORMIDAD" el proveedor podrá solicitar la dirimencia de acuerdo a la Resolución Ministerial N° 1853-2002-SA/DM.
8. Cuando corresponda realizar control de calidad antes de la distribución correspondiente, el proveedor deberá hacer llegar a la Entidad el resultado de control de calidad "CONFORME", y el acta de muestreo donde se encuentren todos los lotes a distribuir y el pesquisado.
9. La certificación del control de calidad podrá ser exigida por la Entidad en las siguientes oportunidades, a su elección:
 - Con ocasión de la entrega del producto, en caso ésta sea única.
 - Con ocasión de la primera entrega del producto o en las diversas entregas en caso de suministro.
10. El pago a los Laboratorios por concepto de control de calidad serán asumidos por el proveedor.

ASPECTOS ADICIONALES A SER CONSIDERADOS

1. La documentación detallada en el rubro REQUISITOS deberá exigirse obligatoriamente al momento de la acreditación, la misma que podrá presentarse en copia simple y firmada por el Químico Farmacéutico regente, director técnico ó representante legal de la empresa postora.
2. En caso de suministro, deberá adjuntarse a la pro forma del contrato el cronograma de entregas con expresa indicación de la cantidad de bienes que formarán parte de cada entrega y el lugar de destino.
3. Para dar conformidad a la recepción de los bienes el proveedor entregará en el punto de destino copia simple de los siguientes documentos : Protocolo de análisis, registro sanitario (si corresponde), Resultado de Control de Calidad, Acta de Muestreo y Declaración Jurada donde se especifique las condiciones especiales de almacenamiento, embalaje y distribución (éste último documento sólo para la primera entrega), los cuales deberán ser firmados por el Químico Farmacéutico ó el responsable técnico de la empresa según corresponda.
4. En la pro forma del contrato deberá indicarse el número de controles de calidad, su oportunidad y la periodicidad de los mismos, en función a la envergadura de la adquisición.
5. En la pro forma del contrato se deberá indicar como una de las causales de resolución del mismo, la obtención de dos resultados finales NO CONFORMES del producto durante la ejecución del contrato.
6. En la pro forma del contrato deberá incluirse una cláusula de compromiso de canje y/o reposición, en caso el producto haya sufrido alteración de sus características físico - químicas sin causa atribuible al usuario o cualquier otro defecto o vicio oculto antes de su fecha de expiración, o ante una NO CONFORMIDAD de un control de calidad, en un plazo máximo no mayor de 60 días y sin costos para la Entidad.
7. En la pro forma del contrato deberá incluirse las demás consideraciones en el artículo 15° del Reglamento de la Modalidad de Selección por Subasta Inversa Presencial (Resolución N° 324-2006-CONSUCODE/PRE publicado el 08 de Agosto del 2006).

FICHA TÉCNICA (2)

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Denominación del Bien	: KIT PARA RECUENTO DE LINFOCITOS CD14 - CD4 C/ SOLUCION LISIS - DYNABEADS
Denominación técnica	: KIT PARA RECUENTO DE LINFOCITOS CD14 - CD4 C/ SOLUCION LISIS - DYNABEADS
Grupo	:FISICA Y QUIMICA: MATERIALES, PRODUCTOS Y REACTIVOS
Clase	: MATERIALES, KITS Y OTROS SIMILARES PARA ANALISIS INMUNO MICRO BIOQUIMICOS
Familia	: KITS DIAGNOSTICOS USO EN LABORATORIOS QUIMICOS
Nombre del Bien en catálogo del MEF	:KIT PARA RECUENTO DE LINFOCITOS CD14+CD4 C/SOLUCION LISIS - DYNABEADS X 80 DETERM
Código	: B358600091540
Versión	: 1
Estado	: En Elaboración
Unidad de medida	: Caja
Periodo para recibir sugerencias en el SEACE	:
Fecha de inscripción en el SEACE	:

DESCRIPCIÓN GENERAL

Descripción: La presente ficha técnica describe los requisitos y características de calidad del Kit diagnóstico para el recuento de linfocitos T CD4 directamente a partir de de sangre no hemolizada, mediante la técnica de hemocitometria con microscopia de fluorescencia. Este kit ayuda a evaluar el estado de inmunidad de pacientes con VIH/SIDA. Para uso exclusivo de diagnóstico “in vitro”.

Componentes:

Microesferas (CD14) para la eliminación de monocitos: fijadas con un anticuerpo monoclonal de ratón específico para los antígenos CD14 de monolitos.

Microesferas (CD4) para la separación de linfocitos T CD4: fijadas con un anticuerpo monoclonal de ratón específico para los antígenos CD4 de linfocitos T CD4

Solución de lisis: para inactivar los virus y liberar los núcleos de linfocitos (contiene Formaldehído)

Forma de presentación: 1 KIT de diagnóstico para 80 determinaciones.

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

- 1) El Reactivo de Diagnóstico debe cumplir cada una de las características establecidas en la descripción del mismo, así como garantizar la calidad según los requisitos establecidos en farmacopea, norma técnica nacional y/o internacional vigente. Cuando el reactivo diagnóstico no se encuentre en las normas técnicas, se aplicara la metodología analitica del fabricante para las pruebas específicas, y para las pruebas generales las señaladas en la última edición de las farmacopeas oficiales(D.S.Nº 010-97-SA)

REQUISITOS

El producto debe contar con los siguientes documentos técnicos vigentes:

1. Registro Sanitario o Certificado de Registro Sanitario, otorgado por la DIGEMID. Además, las Resoluciones de modificación o autorización en tanto estas tengan por finalidad acreditar la correspondencia entre la información registrada ante DIGEMID y el producto presentado. Se otorga por fabricante, país de origen y por cada grupo de la subclasificación que corresponda a cada una de las especialidades a que se refiere el artículo 111° D.S. N° 020-2001-SA.
2. El Certificado de análisis:
El certificado de análisis del producto es un informe técnico emitido por el laboratorio de Control de Calidad del fabricante o por quien encargue su fabricación, suscrito por el analista o los profesionales responsables en el que señala los análisis realizados en todos sus componentes, los límites y los resultados obtenidos en dichos análisis. Deberá estar de acuerdo a lo establecido en los artículos 28°, 29° y 59° del D.S.N° 010-97-SA sustituido por el Artículo 1 del D.S. N° 020-2001-SA, debiendo señalar a que Farmacopea actualizada a la que se acogen para su fabricación, así como su edición respectiva, o si corresponde a una técnica analítica propia, esta debe ser validada, por el propio fabricante. Entiéndase como Farmacopea actualizada la última edición existente en el momento de la ejecución del proceso de adquisición. Cabe mencionar que para el caso de los protocolos analíticos se consigna la edición de la Farmacopea oficial vigente en función de la fecha de fabricación del producto, siempre y cuando no se hayan modificado las pruebas y/o Especificaciones Técnicas
3. Constancia de Inscripción del producto ofertado en el Registro de Productos Industriales Nacionales (RPIN), cuando corresponda.
4. Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y Certificación de Buenas prácticas de Almacenamiento (BPA).

Para los productos Nacionales:

Fabricantes: Contar con la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigente, emitido por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - (DIGEMID).

Droguería: Contar con la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigente del producto ofertado y con la Certificación de Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA) vigente del postor, emitidas por DIGEMID.

Para productos importados:

Contar con certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) del país de origen emitido por autoridad sanitaria competente; en caso que el país de origen no otorgue dicha certificación, se aceptará un documento vigente emitido por autoridad sanitaria competente que acredite el cumplimiento de las BPM. Asimismo, el postor debe contar con la certificación de Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA), emitido por la DIGEMID.

5. Para el caso de los Certificados del párrafo anterior emitidos en el extranjero que no consignen fecha de vigencia, éstos deben tener una antigüedad no mayor de dos (2) años contados a partir de la fecha de su emisión.
6. Constancia de Registro del Establecimiento Farmacéutico emitida por la DIGEMID o DIREMID, consignando datos actualizados de acuerdo a lo establecido en el artículo 4° del D.S. N° 021-2001-SA.
7. Nombre o razón social, dirección y Registro Único de Contribuyente (RUC) del solicitante. En el caso de Reactivos para Diagnóstico Clínico, presentarán el grado de especialidad y sensibilidad, cuando corresponda.
8. Constancia de registro de proveedor en CONSUCODE
9. El proveedor deberá presentar las “instrucciones de uso” del producto, en idioma español el mismo que ira adjunto a cada unidad del producto definida en la presente ficha.

La documentación detallada en el rubro REQUISITOS, deberá presentarse en idioma español; en caso se presente en idioma diferente al español, ésta deberá estar acompañada de traducción simple correspondiente.

EXIGIR CERTIFICACIÓN

Obligatorio:

OTRAS ESPECIFICACIONES

Invasado y almacenamiento

El producto se debe presentar en envase autorizado en su registro sanitario y debe indicar el rango de temperatura de almacenamiento según lo autorizado en su registro sanitario.

Envase mediato

De acuerdo a lo autorizado en su Registro Sanitario. El contenido de los rotulados de los envases mediato e inmediato deberá contener la información establecida en los artículos 43 y 44 del Decreto Supremo 010-97-SA y sus inclusiones y modificaciones establecidas en el artículo 17, 41 y 115° del Decreto Supremo N° 020-2001-SA.

En el supuesto que el envase inmediato que por su tamaño no pueda contener toda la información a la que se refiere el artículo 43 del Decreto Supremo 010-97-SA, deberá contener lo señalado en el artículo 44 del Decreto Supremo 010-97-SA y su modificatoria

Cuando por las dimensiones del envase mediato no puede incluirse toda la información antes mencionada, se podrá consignar solamente: número de lote, fecha de expiración (cuando sean productos estériles) y nombre del importador. En los rotulados cuya información se encuentre en idioma extranjero deberá adicionarse la traducción al idioma español de cuando menos la información a que se refiere el inciso b) antes mencionado del artículo 115° D.S. 020-2001-SA.

Debe consignar:

1. Frase: "Estado Peruano"
2. Nombre de la Entidad o LOGOTIPO
3. Frase: "Prohibida su Venta" (Opcional - Deberá determinarse en la pro forma del contrato)
4. Nomenclatura del proceso de selección

Características del envase mediato

En cajas de cartón nuevas (autorizado en el registro sanitario correspondiente), que permita proteger el producto durante su transporte y almacenamiento.

Cada envase mediato debe llevar impreso el código de identificación estándar en salud, Código EAN/UCC (European Article Numbering/The Uniform Code Council), al cual se denominará código específico del producto farmacéutico (D.S. N° 024-2005-SA, Identificación Estándar de Dato en salud N° 002: "Producto Farmacéutico en el sector salud", Numeral 4.3.2) La impresión del código de identificación estándar en el envase mediato será exigible a partir del 1 de octubre de 2007.

En caso de que el reactivo de diagnóstico proceda de algún país de la Unión Europea deberá cumplir con la directiva DIV de la UE.

Inserto o prospecto

Se debe adjuntar para cada envase mediato, de acuerdo a lo aprobado en su Registro Sanitario. El contenido del prospecto o inserto que acompaña al producto farmacéutico deberá estar conforme a lo establecido en el artículo 49° del Decreto Supremo N° 010-97-SA modificado por el Art. 1 del Decreto Supremo N° 020-2001-SA.

Embalaje

El embalaje de los productos deberá cumplir con los siguientes requisitos:

- Cajas de cartón nuevas o material rígido y resistente que garanticen la integridad, orden, conservación, transporte y adecuado almacenamiento. Debe descartarse la utilización de cajas de productos comestibles o productos de tocador, entre otros
- Cajas que faciliten su conteo y fácil apilamiento, precisando el número de cajas apilables.

- Cajas debidamente rotuladas indicando nombre del producto, presentación, cantidad, lote, fecha de vencimiento, nombre del proveedor y especificaciones para la conservación y almacenamiento. Dicha información podrá ser indicada en etiquetas.
- En las caras laterales debe decir "FRAGIL", con letras de un tamaño fácil de leer.
- Para las dimensiones de la caja de embalaje debe considerarse la paleta intercambiable de madera definida según NTP 350.200:2006 (R. 13-2006/CRT-INDECOPI) publicado el 2006-03-06.

Especificaciones de la vida útil del producto.

La vigencia del producto deberá ser igual o mayor a 12 meses al momento de su(s) fecha(s) de entrega en los almacenes de la Entidad adquiriente; no obstante, en casos de suministros periódicos de un mismo lote, éste podrá ser aceptado hasta una vigencia de 09 meses para las entregas sucesivas.

En caso de tener una vigencia menor a 12 meses, deberá justificar con documento técnico.

CONTROL DE CALIDAD

1. El producto estará sujeto a control de calidad. Las unidades utilizadas para este fin no forman parte del total de unidades a entregar.
2. El control de calidad previo a la entrega será solicitado por el proveedor quien elegirá un laboratorio perteneciente a la red de Laboratorios Oficiales de Control de Calidad del Ministerio de Salud. El control de calidad posterior a la entrega, será solicitado por la entidad adquiriente.
3. La periodicidad de los controles de calidad será determinada por cada Entidad en la pro forma del contrato en función a la envergadura de la adquisición, pudiendo ser estos controles previos o posteriores. Para este efecto las responsabilidades económicas y técnicas se ajustarán a la Resolución Ministerial N° 1853-2002-SA/DM.
4. La toma de muestra se llevará a cabo sobre los productos debidamente rotulados de acuerdo a lo solicitado en la presente ficha. El tamaño de la muestra, metodología y procedimiento de muestreo será establecido por la Institución designada para realizar el Control de Calidad. En caso de entregas sucesivas de un mismo lote muestreado éste podrá ser aceptado sin necesidad de entrar en un nuevo muestreo.
5. Se levantará un Acta consignando los lotes que se van a muestrear, las ocurrencias relacionadas con la toma de muestra, la que deberá ser firmada por los representantes del Laboratorio de Control de Calidad y del proveedor; ésta será considerada como requisito obligatorio para la entrega del producto en el lugar de destino.
6. Las pruebas mínimas requeridas se indican en la siguiente Tabla:

Producto Farmacéutico	Pruebas Requeridas
REACTIVO DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO: KIT PARA RECUENTO DE LINFOCITOS CD14 - CD4	Prueba de Sensibilidad Prueba de Especificidad Prueba de Reproducibilidad

7. En el caso de una "NO CONFORMIDAD" el proveedor podrá solicitar la dirimencia de acuerdo a la Resolución Ministerial N° 1853-2002-SA/DM.
8. Cuando corresponda realizar control de calidad antes de la distribución correspondiente, el proveedor deberá hacer llegar a la Entidad el resultado de control de calidad "CONFORME", y el acta de muestreo donde se encuentren todos los lotes a distribuir y el pesquisado.
9. La certificación del control de calidad podrá ser exigida por la Entidad en las siguientes oportunidades, a su elección:
 - Con ocasión de la entrega del producto, en caso ésta sea única.

Producto 3: Fichas y Expedientes Técnicos para la adquisición de medicamentos, material médico y reactivos empleados en el diagnóstico y/o tratamiento de VIH/SIDA y TB MDR

- Con ocasión de la primera entrega del producto o en las diversas entregas en caso de suministro.
10. El pago a los Laboratorios por concepto de control de calidad serán asumidos por el proveedor.

ASPECTOS ADICIONALES A SER CONSIDERADOS:

1. La documentación detallada en el rubro REQUISITOS deberá exigirse obligatoriamente al momento de la acreditación, la misma que podrá presentarse en copia simple y firmada por el Químico Farmacéutico regente, director técnico ó representante legal de la empresa postora.
2. En caso de suministro, deberá adjuntarse a la pro forma del contrato el cronograma de entregas con expresa indicación de la cantidad de bienes que formarán parte de cada entrega y el lugar de destino.
3. Para dar conformidad a la recepción de los bienes el proveedor entregará en el punto de destino copia simple de los siguientes documentos : Protocolo de análisis, registro sanitario (si corresponde), Resultado de Control de Calidad, Acta de Muestreo y Declaración Jurada donde se especifique las condiciones especiales de almacenamiento, embalaje y distribución (éste último documento sólo para la primera entrega), los cuales deberán ser firmados por el Químico Farmacéutico ó el responsable técnico de la empresa según corresponda.
4. En la pro forma del contrato deberá indicarse el número de controles de calidad, su oportunidad y la periodicidad de los mismos, en función a la envergadura de la adquisición.
5. En la pro forma del contrato se deberá indicar como una de las causales de resolución del mismo, la obtención de dos resultados finales NO CONFORMES del producto durante la ejecución del contrato.
6. En la pro forma del contrato deberá incluirse una cláusula de compromiso de canje y/o reposición, en caso el producto haya sufrido alteración de sus características físico - químicas sin causa atribuible al usuario o cualquier otro defecto o vicio oculto antes de su fecha de expiración, o ante una NO CONFORMIDAD de un control de calidad, en un plazo máximo no mayor de 60 días y sin costos para la Entidad.
7. En la pro forma del contrato deberá incluirse las demás consideraciones en el artículo 15° del Reglamento de la Modalidad de Selección por Subasta Inversa Presencial (Resolución N° 324-2006-CONSUCODE/PRE publicado el 08 de Agosto del 2006).

FICHA TÉCNICA (3)

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Denominación del Bien	: KIT PARA CARGA VIRAL DE VIH EN PLASMA HUMANO POR PCR
Denominación técnica	: KIT PARA CARGA VIRAL DE VIH EN PLASMA HUMANO POR PCR
Grupo	: FISICA Y QUIMICA: MATERIALES, PRODUCTOS Y REACTIVOS
Clase	: MATERIALES, KITS Y OTROS SIMILARES PARA ANALISIS INMUNO MICRO BIOQUIMICOS
Familia	: KITS DIAGNOSTICOS USO EN LABORATORIOS QUIMICOS
Nombre del Bien en catálogo del MEF	: KIT PCR VIH 1 (CARGA VIRAL) EN PLASMA HUMANO X 24 DETERMINACIONES
Código	: B358600090344
Versión	: 1
Estado	: En Elaboración
Unidad de medida	: Caja
Periodo para recibir sugerencias en el SEACE	:
Fecha de inscripción en el SEACE	:

DESCRIPCIÓN GENERAL

Descripción: La presente ficha técnica describe los requisitos y características de calidad del Kit diagnóstico para el recuento de carga viral en plasma humano. La prueba diagnóstica, es una prueba de amplificación por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) “in vitro” de ácido nucleico para la determinación cuantitativa del ARN del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1) en plasma humano. Para uso exclusivo de diagnóstico “in vitro”.

Componentes:

Reactivos de preparación del espécimen:

- reactivo de lisis
- patrón de determinación cuantitativa
- diluyente del espécimen

Reactivos de control

- Plasma humano negativo
- Control negativo de HIV-1
- Control positivo bajo de HIV-1
- Control positivo alto de HIV-1

Reactivos de amplificación

- Reactivo de Mezcla para HIV-1 (incluye Uracil N-glucosilasa y trifosfato de desoxiuridina)
- Solución de manganeso para HIV-1

Reactivos de detección

- Microplaca para HIV-1
- Solución de desnaturalización
- Tampón de hibridación
- Conjugado de avidina-peroxidasa
- Substrato A
- Substrato B
- Reactivo de detección
- Solución de lavado concentrado

Forma de presentación: 1 KIT de diagnóstico para 24 determinaciones.

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

- 1) El Reactivo de Diagnóstico debe cumplir cada una de las características establecidas en la descripción del mismo, así como garantizar la calidad según los requisitos establecidos en farmacopea, norma técnica nacional y/o internacional vigente. Cuando el reactivo diagnóstico no se encuentre en las normas técnicas, se aplicara la metodología analítica del fabricante para las pruebas específicas, y para las pruebas generales las señaladas en la última edición de las farmacopeas oficiales(D.S.Nº 010-97-SA)

REQUISITOS

El producto debe contar con los siguientes documentos técnicos vigentes:

1. Registro Sanitario o Certificado de Registro Sanitario, otorgado por la DIGEMID. Además, las Resoluciones de modificación o autorización en tanto estas tengan por finalidad acreditar la correspondencia entre la información registrada ante DIGEMID y el producto presentado. Se otorga por fabricante, país de origen y por cada grupo de la subclasificación que corresponda a cada una de las especialidades a que se refiere el artículo 111º D.S. Nº 020-2001-SA.
2. El Certificado de análisis:
El certificado de análisis del producto es un informe técnico emitido por el laboratorio de Control de Calidad del fabricante o por quien encargue su fabricación, suscrito por el analista o los profesionales responsables en el que señala los análisis realizados en todos sus componentes, los límites y los resultados obtenidos en dichos análisis. Deberá estar de acuerdo a lo establecido en los artículos 28º, 29º y 59º del D.S.Nº 010-97-SA sustituido por el Artículo 1 del D.S. Nº 020-2001-SA, debiendo señalar a que Farmacopea actualizada a la que se acogen para su fabricación, así como su edición respectiva, o si corresponde a una técnica analítica propia, esta debe ser validada, por el propio fabricante. Entiéndase como Farmacopea actualizada la última edición existente en el momento de la ejecución del proceso de adquisición. Cabe mencionar que para el caso de los protocolos analíticos se consigna la edición de la Farmacopea oficial vigente en función de la fecha de fabricación del producto, siempre y cuando no se hayan modificado las pruebas y/o Especificaciones Técnicas
3. Constancia de Inscripción del producto ofertado en el Registro de Productos Industriales Nacionales (RPIN), cuando corresponda.
4. Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y Certificación de Buenas prácticas de Almacenamiento (BPA).

Para los productos Nacionales:
Fabricantes: Contar con la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigente, emitido por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - (DIGEMID).
Droguería: Contar con la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigente del producto ofertado y con la Certificación de Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA) vigente del postor, emitidas por DIGEMID.
Para productos importados:
Contar con certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) del país de origen emitido por autoridad sanitaria competente; en caso que el país de origen no otorgue dicha certificación, se aceptará un documento vigente emitido por autoridad sanitaria competente que acredite el cumplimiento de las BPM. Asimismo, el postor debe contar con la certificación de Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA), emitido por la DIGEMID.
5. Para el caso de los Certificados del párrafo anterior emitidos en el extranjero que no consignen fecha de vigencia, éstos deben tener una antigüedad no mayor de dos (2) años contados a partir de la fecha de su emisión.
6. Constancia de Registro del Establecimiento Farmacéutico emitida por la DIGEMID o DIREMID, consignando datos actualizados de acuerdo a lo establecido en el artículo 4º del D.S. Nº 021-2001-SA.
7. Nombre o razón social, dirección y Registro Único de Contribuyente (RUC) del solicitante. En el caso de Reactivos para Diagnóstico Clínico, presentarán el grado de especialidad y sensibilidad, cuando corresponda.
8. Constancia de registro de proveedor en CONSUCODE
9. El proveedor deberá presentar las “instrucciones de uso” del producto, en idioma español el mismo que ira adjunto a cada unidad del producto definida en la presente ficha.

La documentación detallada en el rubro REQUISITOS, deberá presentarse en idioma español; en caso se presente en idioma diferente al español, ésta deberá estar acompañada de traducción simple correspondiente.

EXIGIR CERTIFICACIÓN

Obligatorio:

OTRAS ESPECIFICACIONES

Envasado y almacenamiento

El producto se debe presentar en envase autorizado en su registro sanitario y debe indicar el rango de temperatura de almacenamiento según lo autorizado en su registro sanitario.

Envase mediato

De acuerdo a lo autorizado en su Registro Sanitario. El contenido de los rotulados de los envases mediato e inmediato deberá contener la información establecida en los artículos 43 y 44 del Decreto Supremo 010-97-SA y sus inclusiones y modificaciones establecidas en el artículo 17, 41 y 115° del Decreto Supremo N° 020-2001-SA.

En el supuesto que el envase inmediato que por su tamaño no pueda contener toda la información a la que se refiere el artículo 43 del Decreto Supremo 010-97-SA, deberá contener lo señalado en el artículo 44 del Decreto Supremo 010-97-SA y su modificatoria

Cuando por las dimensiones del envase mediato no puede incluirse toda la información antes mencionada, se podrá consignar solamente: número de lote, fecha de expiración (cuando sean productos estériles) y nombre del importador. En los rotulados cuya información se encuentre en idioma extranjero deberá adicionarse la traducción al idioma español de cuando menos la información a que se refiere el inciso b) antes mencionado del artículo 115° D.S. 020-2001-SA.

Debe consignar:

1. Frase: "Estado Peruano"
2. Nombre de la Entidad o LOGOTIPO
3. Frase: "Prohibida su Venta" (Opcional - Deberá determinarse en la pro forma del contrato)
4. Nomenclatura del proceso de selección

Características del envase mediato

En cajas de cartón nuevas (autorizado en el registro sanitario correspondiente), que permita proteger el producto durante su transporte y almacenamiento.

Cada envase mediato debe llevar impreso el código de identificación estándar en salud, Código EAN/UCC (European Article Numbering/The Uniform Code Council), al cual se denominará código específico del producto farmacéutico (D.S. N° 024-2005-SA, Identificación Estándar de Dato en salud N° 002: "Producto Farmacéutico en el sector salud", Numeral 4.3.2)

La impresión del código de identificación estándar en el envase mediato será exigible a partir del 1 de octubre de 2007.

En caso de que el reactivo de diagnóstico proceda de algún país de la Unión Europea deberá cumplir con la directiva DIV de la UE.

Inserto o prospecto

Se debe adjuntar para cada envase mediato, de acuerdo a lo aprobado en su Registro Sanitario. El contenido del prospecto o inserto que acompaña al producto farmacéutico deberá estar conforme a lo establecido en el artículo 49° del Decreto Supremo N° 010-97-SA modificado por el Art. 1 del Decreto Supremo N° 020-2001-SA.

Producto 3: Fichas y Expedientes Técnicos para la adquisición de medicamentos, material médico y reactivos empleados en el diagnóstico y/o tratamiento de VIH/SIDA y TB MDR

Embalaje

El embalaje de los productos deberá cumplir con los siguientes requisitos:

- Cajas de cartón nuevas o material rígido y resistente que garanticen la integridad, orden, conservación, transporte y adecuado almacenamiento. Debe descartarse la utilización de cajas de productos comestibles o productos de tocador, entre otros
- Cajas que faciliten su conteo y fácil apilamiento, precisando el número de cajas apilables.
- Cajas debidamente rotuladas indicando nombre del producto, presentación, cantidad, lote, fecha de vencimiento, nombre del proveedor y especificaciones para la conservación y almacenamiento. Dicha información podrá ser indicada en etiquetas.
- En las caras laterales debe decir "FRAGIL", con letras de un tamaño fácil de leer.
- Para las dimensiones de la caja de embalaje debe considerarse la paleta intercambiable de madera definida según NTP 350.200:2006 (R. 13-2006/CRT-INDECOPI) publicado el 2006-03-06.

Especificaciones de la vida útil del producto.

La vigencia del producto deberá ser igual o mayor a 12 meses al momento de su(s) fecha(s) de entrega en los almacenes de la Entidad adquirente; no obstante, en casos de suministros periódicos de un mismo lote, éste podrá ser aceptado hasta una vigencia de 09 meses para las entregas sucesivas.

En caso de tener una vigencia menor a 12 meses, deberá justificar con documento técnico.

CONTROL DE CALIDAD

1. El producto estará sujeto a control de calidad. Las unidades utilizadas para este fin no forman parte del total de unidades a entregar.
2. El control de calidad previo a la entrega será solicitado por el proveedor quien elegirá un laboratorio perteneciente a la red de Laboratorios Oficiales de Control de Calidad del Ministerio de Salud. El control de calidad posterior a la entrega, será solicitado por la entidad adquirente.
3. La periodicidad de los controles de calidad será determinada por cada Entidad en la pro forma del contrato en función a la envergadura de la adquisición, pudiendo ser estos controles previos o posteriores. Para este efecto las responsabilidades económicas y técnicas se ajustarán a la Resolución Ministerial N° 1853-2002-SA/DM.
4. La toma de muestra se llevará a cabo sobre los productos debidamente rotulados de acuerdo a lo solicitado en la presente ficha. El tamaño de la muestra, metodología y procedimiento de muestreo será establecido por la Institución designada para realizar el Control de Calidad. En caso de entregas sucesivas de un mismo lote muestreado éste podrá ser aceptado sin necesidad de entrar en un nuevo muestreo.
5. Se levantará un Acta consignando los lotes que se van a muestrear, las ocurrencias relacionadas con la toma de muestra, la que deberá ser firmada por los representantes del Laboratorio de Control de Calidad y del proveedor; ésta será considerada como requisito obligatorio para la entrega del producto en el lugar de destino.
6. Las pruebas mínimas requeridas se indican en la siguiente Tabla:

Producto Farmacéutico	Pruebas Requeridas
REACTIVO DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO: KIT PARA CARGA VIRAL EN VIH PLASMA HUMANO POR PCR	Prueba de Sensibilidad Prueba de Especificidad Prueba de Precisión Prueba de control negativo Prueba de control positivo bajo Prueba de control positivo alto

7. En el caso de una "NO CONFORMIDAD" el proveedor podrá solicitar la dirimencia de acuerdo a la Resolución Ministerial N° 1853-2002-SA/DM.
8. Cuando corresponda realizar control de calidad antes de la distribución correspondiente, el proveedor deberá hacer llegar a la Entidad el resultado de control de calidad "CONFORME", y el acta de muestreo donde se encuentren todos los lotes a distribuir y el pesquisado.
9. La certificación del control de calidad podrá ser exigida por la Entidad en las siguientes oportunidades, a su elección:
 - Con ocasión de la entrega del producto, en caso ésta sea única.
 - Con ocasión de la primera entrega del producto o en las diversas entregas en caso de suministro.
10. El pago a los Laboratorios por concepto de control de calidad serán asumidos por el proveedor.

ASPECTOS ADICIONALES A SER CONSIDERADOS:

1. La documentación detallada en el rubro REQUISITOS deberá exigirse obligatoriamente al momento de la acreditación, la misma que podrá presentarse en copia simple y firmada por el Químico Farmacéutico regente, director técnico ó representante legal de la empresa postora.
2. En caso de suministro, deberá adjuntarse a la pro forma del contrato el cronograma de entregas con expresa indicación de la cantidad de bienes que formarán parte de cada entrega y el lugar de destino.
3. Para dar conformidad a la recepción de los bienes el proveedor entregará en el punto de destino copia simple de los siguientes documentos : Protocolo de análisis, registro sanitario (si corresponde), Resultado de Control de Calidad, Acta de Muestreo y Declaración Jurada donde se especifique las condiciones especiales de almacenamiento, embalaje y distribución (éste último documento sólo para la primera entrega), los cuales deberán ser firmados por el Químico Farmacéutico ó el responsable técnico de la empresa según corresponda.
4. En la pro forma del contrato deberá indicarse el número de controles de calidad, su oportunidad y la periodicidad de los mismos, en función a la envergadura de la adquisición.
5. En la pro forma del contrato se deberá indicar como una de las causales de resolución del mismo, la obtención de dos resultados finales NO CONFORMES del producto durante la ejecución del contrato.
6. En la pro forma del contrato deberá incluirse una cláusula de compromiso de canje y/o reposición, en caso el producto haya sufrido alteración de sus características físico - químicas sin causa atribuible al usuario o cualquier otro defecto o vicio oculto antes de su fecha de expiración, o ante una NO CONFORMIDAD de un control de calidad, en un plazo máximo no mayor de 60 días y sin costos para la Entidad.
7. En la pro forma del contrato deberá incluirse las demás consideraciones en el artículo 15° del Reglamento de la Modalidad de Selección por Subasta Inversa Presencial (Resolución N° 324-2006-CONSUCODE/PRE publicado el 08 de Agosto del 2006).

FICHA TÉCNICA (4)

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Denominación del Bien	: KIT PARA CARGA VIRAL (QUIMIOLUMINISCENCIA)
Denominación técnica	: KIT PARA CARGA VIRAL (QUIMIOLUMINISCENCIA)
Grupo	: FISICA Y QUIMICA: MATERIALES, PRODUCTOS Y REACTIVOS
Clase	: MATERIALES, KITS Y OTROS SIMILARES PARA ANALISIS INMUNO MICRO BIOQUIMICOS
Familia	: KITS DIAGNOSTICOS USO EN LABORATORIOS QUIMICOS
Nombre del Bien en catálogo del MEF	:KIT PARA CARGA VIRAL DE VIH POR ELECTROQUIMIOLUMINISCENCIA X 50 DETERMINACIONES
Código	: B358600090281
Versión	: 1
Estado	: En Elaboración
Unidad de medida	: Caja
Periodo para recibir sugerencias en el SEACE	:
Fecha de inscripción en el SEACE	:

DESCRIPCIÓN GENERAL

Descripción: La presente ficha técnica describe los requisitos y características de calidad del Kit diagnóstico para la determinación cuantitativa del ARN del VIH-1 en plasma humano. Este reactivo se utiliza en la detección basada en electroquimioluminiscencia de amplicones derivados del ARN del VIH-1 generados por procedimientos de amplificación basada en NASBA (Nucleic Acid Sequence – Based Amplification = Amplificación basada en la secuencia de ácidos nucleicos). La prueba permite predecir el progreso de la enfermedad y permite monitorizar la eficacia de la terapia anti-viral. Para uso exclusivo de diagnóstico “in vitro”.

Componentes:

- Tampón de lisis
- Reactivos de aislamiento
- Reactivos de amplificación
- Reactivos de detección

Forma de presentación: 1 KIT de diagnóstico para 50 determinaciones.

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

- 1) El Reactivo de Diagnóstico debe cumplir cada una de las características establecidas en la descripción del mismo, así como garantizar la calidad según los requisitos establecidos en farmacopea, norma técnica nacional y/o internacional vigente. Cuando el reactivo diagnóstico no se encuentre en las normas técnicas, se aplicara la metodología analítica del fabricante para las pruebas específicas, y para las pruebas generales las señaladas en la última edición de las farmacopeas oficiales(D.S.N° 010-97-SA)

REQUISITOS

El producto debe contar con los siguientes documentos técnicos vigentes:

1. Registro Sanitario o Certificado de Registro Sanitario, otorgado por la DIGEMID. Además, las Resoluciones de modificación o autorización en tanto estas tengan por finalidad acreditar la correspondencia entre la información registrada ante DIGEMID y el producto presentado. Se otorga por fabricante, país de origen y por cada grupo de la subclasificación que corresponda a cada una de las especialidades a que se refiere el artículo 111° D.S. N° 020-2001-SA.
2. El Certificado de análisis:
El certificado de análisis del producto es un informe técnico emitido por el laboratorio de Control de Calidad del fabricante o por quien encargue su fabricación, suscrito por el analista o los profesionales responsables en el que señala los análisis realizados en todos sus componentes, los límites y los resultados obtenidos en dichos análisis. Deberá estar de acuerdo a lo establecido en los artículos 28°, 29° y 59° del D.S.N° 010-97-SA sustituido por el Artículo 1 del D.S. N° 020-2001-SA, debiendo señalar a que Farmacopea actualizada a la que se acogen para su fabricación, así como su edición respectiva, o si corresponde a una técnica analítica propia, esta debe ser validada, por el propio fabricante. Entiéndase como Farmacopea actualizada la última edición existente en el momento de la ejecución del proceso de adquisición. Cabe mencionar que para el caso de los protocolos analíticos se consigna la edición de la Farmacopea oficial vigente en función de la fecha de fabricación del producto, siempre y cuando no se hayan modificado las pruebas y/o Especificaciones Técnicas
3. Constancia de Inscripción del producto ofertado en el Registro de Productos Industriales Nacionales (RPIN), cuando corresponda.
4. Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y Certificación de Buenas prácticas de Almacenamiento (BPA).

Para los productos Nacionales:

Fabricantes: Contar con la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigente, emitido por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - (DIGEMID).
Droguería: Contar con la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigente del producto ofertado y con la Certificación de Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA) vigente del postor, emitidas por DIGEMID.

Para productos importados:

Contar con certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) del país de origen emitido por autoridad sanitaria competente; en caso que el país de origen no otorgue dicha certificación, se aceptará un documento vigente emitido por autoridad sanitaria competente que acredite el cumplimiento de las BPM. Asimismo, el postor debe contar con la certificación de Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA), emitido por la DIGEMID.

5. Para el caso de los Certificados del párrafo anterior emitidos en el extranjero que no consignen fecha de vigencia, éstos deben tener una antigüedad no mayor de dos (2) años contados a partir de la fecha de su emisión.
6. Constancia de Registro del Establecimiento Farmacéutico emitida por la DIGEMID o DIREMID, consignando datos actualizados de acuerdo a lo establecido en el artículo 4° del D.S. N° 021-2001-SA.
7. Nombre o razón social, dirección y Registro Único de Contribuyente (RUC) del solicitante. En el caso de Reactivos para Diagnóstico Clínico, presentarán el grado de especialidad y sensibilidad, cuando corresponda.
8. Constancia de registro de proveedor en CONSUCODE
9. El proveedor deberá presentar las “instrucciones de uso” del producto, en idioma español el mismo que ira adjunto a cada unidad del producto definida en la presente ficha.

La documentación detallada en el rubro REQUISITOS, deberá presentarse en idioma español; en caso se presente en idioma diferente al español, ésta deberá estar acompañada de traducción simple correspondiente.

EXIGIR CERTIFICACIÓN

Obligatorio:

OTRAS ESPECIFICACIONES

Invasado y almacenamiento

El producto se debe presentar en envase autorizado en su registro sanitario y debe indicar el rango de temperatura de almacenamiento según lo autorizado en su registro sanitario.

Envase mediato

De acuerdo a lo autorizado en su Registro Sanitario. El contenido de los rotulados de los envases mediato e inmediato deberá contener la información establecida en los artículos 43 y 44 del Decreto Supremo 010-97-SA y sus inclusiones y modificaciones establecidas en el artículo 17, 41 y 115° del Decreto Supremo N° 020-2001-SA.

En el supuesto que el envase inmediato que por su tamaño no pueda contener toda la información a la que se refiere el artículo 43 del Decreto Supremo 010-97-SA, deberá contener lo señalado en el artículo 44 del Decreto Supremo 010-97-SA y su modificatoria

Cuando por las dimensiones del envase mediato no puede incluirse toda la información antes mencionada, se podrá consignar solamente: número de lote, fecha de expiración (cuando sean productos estériles) y nombre del importador. En los rotulados cuya información se encuentre en idioma extranjero deberá adicionarse la traducción al idioma español de cuando menos la información a que se refiere el inciso b) antes mencionado del artículo 115° D.S. 020-2001-SA.

Debe consignar:

1. Frase: "Estado Peruano"
2. Nombre de la Entidad o LOGOTIPO
3. Frase: "Prohibida su Venta" (Opcional - Deberá determinarse en la pro forma del contrato)
4. Nomenclatura del proceso de selección

Características del envase mediato

En cajas de cartón nuevas (autorizado en el registro sanitario correspondiente), que permita proteger el producto durante su transporte y almacenamiento.

Cada envase mediato debe llevar impreso el código de identificación estándar en salud, Código EAN/UCC (European Article Numbering/The Uniform Code Council), al cual se denominará código específico del producto farmacéutico (D.S. N° 024-2005-SA, Identificación Estándar de Dato en salud N° 002: "Producto Farmacéutico en el sector salud", Numeral 4.3.2) La impresión del código de identificación estándar en el envase mediato será exigible a partir del 1 de octubre de 2007.

En caso de que el reactivo de diagnóstico proceda de algún país de la Unión Europea deberá cumplir con la directiva DIV de la UE.

Inserto o prospecto

Se debe adjuntar para cada envase mediato, de acuerdo a lo aprobado en su Registro Sanitario. El contenido del prospecto o inserto que acompaña al producto farmacéutico deberá estar conforme a lo establecido en el artículo 49° del Decreto Supremo N° 010-97-SA modificado por el Art. 1 del Decreto Supremo N° 020-2001-SA.

Embalaje

El embalaje de los productos deberá cumplir con los siguientes requisitos:

- Cajas de cartón nuevas o material rígido y resistente que garanticen la integridad, orden, conservación, transporte y adecuado almacenamiento. Debe descartarse la utilización de cajas de productos comestibles o productos de tocador, entre otros
- Cajas que faciliten su conteo y fácil apilamiento, precisando el número de cajas apilables.

- Cajas debidamente rotuladas indicando nombre del producto, presentación, cantidad, lote, fecha de vencimiento, nombre del proveedor y especificaciones para la conservación y almacenamiento. Dicha información podrá ser indicada en etiquetas.
- En las caras laterales debe decir "FRAGIL", con letras de un tamaño fácil de leer.
- Para las dimensiones de la caja de embalaje debe considerarse la paleta intercambiable de madera definida según NTP 350.200:2006 (R. 13-2006/CRT-INDECOPI) publicado el 2006-03-06.

Especificaciones de la vida útil del producto.

La vigencia del producto deberá ser igual o mayor a 12 meses al momento de su(s) fecha(s) de entrega en los almacenes de la Entidad adquiriente; no obstante, en casos de suministros periódicos de un mismo lote, éste podrá ser aceptado hasta una vigencia de 09 meses para las entregas sucesivas.

En caso de tener una vigencia menor a 12 meses, deberá justificar con documento técnico.

CONTROL DE CALIDAD

1. El producto estará sujeto a control de calidad. Las unidades utilizadas para este fin no forman parte del total de unidades a entregar.
2. El control de calidad previo a la entrega será solicitado por el proveedor quien elegirá un laboratorio perteneciente a la red de Laboratorios Oficiales de Control de Calidad del Ministerio de Salud. El control de calidad posterior a la entrega, será solicitado por la entidad adquiriente.
3. La periodicidad de los controles de calidad será determinada por cada Entidad en la pro forma del contrato en función a la envergadura de la adquisición, pudiendo ser estos controles previos o posteriores. Para este efecto las responsabilidades económicas y técnicas se ajustarán a la Resolución Ministerial N° 1853-2002-SA/DM.
4. La toma de muestra se llevará a cabo sobre los productos debidamente rotulados de acuerdo a lo solicitado en la presente ficha. El tamaño de la muestra, metodología y procedimiento de muestreo será establecido por la Institución designada para realizar el Control de Calidad. En caso de entregas sucesivas de un mismo lote muestreado éste podrá ser aceptado sin necesidad de entrar en un nuevo muestreo.
5. Se levantará un Acta consignando los lotes que se van a muestrear, las ocurrencias relacionadas con la toma de muestra, la que deberá ser firmada por los representantes del Laboratorio de Control de Calidad y del proveedor; ésta será considerada como requisito obligatorio para la entrega del producto en el lugar de destino.
6. Las pruebas mínimas requeridas se indican en la siguiente Tabla:

Producto Farmacéutico	Pruebas Requeridas
REACTIVO DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO: KIT PARA CARGA VIRAL (QUIMIOLUMINISCENCIA)	Prueba de Sensibilidad Prueba de Especificidad Prueba de Reproducibilidad

7. En el caso de una "NO CONFORMIDAD" el proveedor podrá solicitar la dirimencia de acuerdo a la Resolución Ministerial N° 1853-2002-SA/DM.
8. Cuando corresponda realizar control de calidad antes de la distribución correspondiente, el proveedor deberá hacer llegar a la Entidad el resultado de control de calidad "CONFORME", y el acta de muestreo donde se encuentren todos los lotes a distribuir y el pesquisado.
9. La certificación del control de calidad podrá ser exigida por la Entidad en las siguientes oportunidades, a su elección:
 - Con ocasión de la entrega del producto, en caso ésta sea única.

Producto 3: Fichas y Expedientes Técnicos para la adquisición de medicamentos, material médico y reactivos empleados en el diagnóstico y/o tratamiento de VIH/SIDA y TB MDR

- Con ocasión de la primera entrega del producto o en las diversas entregas en caso de suministro.
10. El pago a los Laboratorios por concepto de control de calidad serán asumidos por el proveedor.

ASPECTOS ADICIONALES A SER CONSIDERADOS:

1. La documentación detallada en el rubro REQUISITOS deberá exigirse obligatoriamente al momento de la acreditación, la misma que podrá presentarse en copia simple y firmada por el Químico Farmacéutico regente, director técnico ó representante legal de la empresa postora.
2. En caso de suministro, deberá adjuntarse a la pro forma del contrato el cronograma de entregas con expresa indicación de la cantidad de bienes que formarán parte de cada entrega y el lugar de destino.
3. Para dar conformidad a la recepción de los bienes el proveedor entregará en el punto de destino copia simple de los siguientes documentos : Protocolo de análisis, registro sanitario (si corresponde), Resultado de Control de Calidad, Acta de Muestreo y Declaración Jurada donde se especifique las condiciones especiales de almacenamiento, embalaje y distribución (éste último documento sólo para la primera entrega), los cuales deberán ser firmados por el Químico Farmacéutico ó el responsable técnico de la empresa según corresponda.
4. En la pro forma del contrato deberá indicarse el número de controles de calidad, su oportunidad y la periodicidad de los mismos, en función a la envergadura de la adquisición.
5. En la pro forma del contrato se deberá indicar como una de las causales de resolución del mismo, la obtención de dos resultados finales NO CONFORMES del producto durante la ejecución del contrato.
6. En la pro forma del contrato deberá incluirse una cláusula de compromiso de canje y/o reposición, en caso el producto haya sufrido alteración de sus características físico - químicas sin causa atribuible al usuario o cualquier otro defecto o vicio oculto antes de su fecha de expiración, o ante una NO CONFORMIDAD de un control de calidad, en un plazo máximo no mayor de 60 días y sin costos para la Entidad.
7. En la pro forma del contrato deberá incluirse las demás consideraciones en el artículo 15° del Reglamento de la Modalidad de Selección por Subasta Inversa Presencial (Resolución N° 324-2006-CONSUCODE/PRE publicado el 08 de Agosto del 2006).

FICHA TÉCNICA (5)

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Denominación del Bien	: KIT PARA CARGA VIRAL DE HIV-1 POR LA TÉCNICA DE PCR EN TIEMPO REAL (CON CONSUMIBLES ANALÍTICOS).
Denominación técnica	: KIT PARA CARGA VIRAL DE HIV-1 POR LA TÉCNICA DE PCR EN TIEMPO REAL (CON CONSUMIBLES ANALÍTICOS).
Grupo	: FÍSICA Y QUÍMICA: MATERIALES, PRODUCTOS Y REACTIVOS
Clase	:MATERIALES, KITS Y OTROS SIMILARES PARA ANALISIS INMUNO MICRO BIOQUÍMICOS
Familia	:KITS DIAGNOSTICOS USO EN LABORATORIOS QUÍMICOS
Nombre del Bien en catálogo del MEF	:KIT PARA CARGA VIRAL TIEMPO REAL (INCLUYE COMPONENTES Y CONSUMIBLES) X 48 DETERMINACIONES
Código	: B358600091591
Versión	: 1
Estado	: En Elaboración
Unidad de medida	: Caja
Periodo para recibir sugerencias en el SEACE	:
Fecha de inscripción en el SEACE	:

DESCRIPCIÓN GENERAL

Descripción: La presente ficha técnica describe los requisitos y características de calidad del Kit diagnóstico para la determinación cuantitativa del ARN del VIH-1 en plasma humano. Este reactivo consiste en una prueba de amplificación (mediante PCR) de ácidos nucleicos “in vitro” para la cuantificación de ARN del VIH-1 en plasma humano a través del procesamiento automatizado de la muestra y de los procesos de amplificación y detección. La prueba permite predecir el progreso de la enfermedad y permite monitorizar la eficacia de la terapia anti-viral. Para uso exclusivo de diagnóstico in vitro.

Componentes:

- Cassette de reactivo de partículas de vidrio magnéticas para HIV-1
- Cassette de reactivo de lisis para HIV-1
- Cassette multireactivo para HIV-1 (contiene solución de proteinasa y tampón de elusión)
- Cassette de reactivo específico para la prueba de HIV-1
- Control positivo alta para HIV-1
- Control positivo bajo para HIV-1
- Control negativo
- Clip de código de barras para control positivo alto del HIV-1
- Clip de código de barras para control positivo bajo del HIV-1
- Clip de código de barras para control negativo del HIV-1
- Reactivos de lavado
- Incluye consumibles analíticos (unidades de procesamiento de muestras, tubos para introducción de la muestra, rejillas para puntas K, caja de tubos K)

Forma de presentación: 1 KIT de diagnóstico para 48 determinaciones.

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

- 1) El Reactivo de Diagnóstico debe cumplir cada una de las características establecidas en la descripción del mismo, así como garantizar la calidad según los requisitos establecidos en farmacopea, norma técnica nacional y/o internacional vigente. Cuando el reactivo diagnóstico no se encuentre en las normas técnicas, se aplicara la metodología analítica del fabricante para las pruebas específicas, y para las pruebas generales las señaladas en la última edición de las farmacopeas oficiales(D.S.N° 010-97-SA)

REQUISITOS

El producto debe contar con los siguientes documentos técnicos vigentes:

1. Registro Sanitario o Certificado de Registro Sanitario, otorgado por la DIGEMID. Además, las Resoluciones de modificación o autorización en tanto estas tengan por finalidad acreditar la correspondencia entre la información registrada ante DIGEMID y el producto presentado. Se otorga por fabricante, país de origen y por cada grupo de la subclasificación que corresponda a cada una de las especialidades a que se refiere el artículo 111° D.S. N° 020-2001-SA.
2. El Certificado de análisis:
El certificado de análisis del producto es un informe técnico emitido por el laboratorio de Control de Calidad del fabricante o por quien encargue su fabricación, suscrito por el analista o los profesionales responsables en el que señala los análisis realizados en todos sus componentes, los límites y los resultados obtenidos en dichos análisis. Deberá estar de acuerdo a lo establecido en los artículos 28°, 29° y 59° del D.S.N° 010-97-SA sustituido por el Artículo 1 del D.S. N° 020-2001-SA, debiendo señalar a que Farmacopea actualizada a la que se acogen para su fabricación, así como su edición respectiva, o si corresponde a una técnica analítica propia, esta debe ser validada, por el propio fabricante. Entiéndase como Farmacopea actualizada la última edición existente en el momento de la ejecución del proceso de adquisición. Cabe mencionar que para el caso de los protocolos analíticos se consigna la edición de la Farmacopea oficial vigente en función de la fecha de fabricación del producto, siempre y cuando no se hayan modificado las pruebas y/o Especificaciones Técnicas
3. Constancia de Inscripción del producto ofertado en el Registro de Productos Industriales Nacionales (RPIN), cuando corresponda.
4. Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y Certificación de Buenas prácticas de Almacenamiento (BPA).

Para los productos Nacionales:
Fabricantes: Contar con la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigente, emitido por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - (DIGEMID).
Droguería: Contar con la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigente del producto ofertado y con la Certificación de Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA) vigente del postor, emitidas por DIGEMID.
Para productos importados:
Contar con certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) del país de origen emitido por autoridad sanitaria competente; en caso que el país de origen no otorgue dicha certificación, se aceptará un documento vigente emitido por autoridad sanitaria competente que acredite el cumplimiento de las BPM. Asimismo, el postor debe contar con la certificación de Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA), emitido por la DIGEMID.
5. Para el caso de los Certificados del párrafo anterior emitidos en el extranjero que no consignen fecha de vigencia, éstos deben tener una antigüedad no mayor de dos (2) años contados a partir de la fecha de su emisión.
6. Constancia de Registro del Establecimiento Farmacéutico emitida por la DIGEMID o DIREMID, consignando datos actualizados de acuerdo a lo establecido en el artículo 4° del D.S. N° 021-2001-SA.
7. Nombre o razón social, dirección y Registro Único de Contribuyente (RUC) del solicitante. En el caso de Reactivos para Diagnóstico Clínico, presentarán el grado de especialidad y sensibilidad, cuando corresponda.
8. Constancia de registro de proveedor en CONSUCODE
9. El proveedor deberá presentar las “instrucciones de uso” del producto, en idioma español el mismo que ira adjunto a cada unidad del producto definida en la presente ficha.

La documentación detallada en el rubro REQUISITOS, deberá presentarse en idioma español; en caso se presente en idioma diferente al español, ésta deberá estar acompañada de traducción simple correspondiente.

EXIGIR CERTIFICACIÓN

Obligatorio:

OTRAS ESPECIFICACIONES

Envasado y almacenamiento

El producto se debe presentar en envase autorizado en su registro sanitario y debe indicar el rango de temperatura de almacenamiento según lo autorizado en su registro sanitario.

Envase mediató

De acuerdo a lo autorizado en su Registro Sanitario. El contenido de los rotulados de los envases mediató e inmediato deberá contener la información establecida en los artículos 43 y 44 del Decreto Supremo 010-97-SA y sus inclusiones y modificaciones establecidas en el artículo 17, 41 y 115° del Decreto Supremo N° 020-2001-SA.

En el supuesto que el envase inmediato que por su tamaño no pueda contener toda la información a la que se refiere el artículo 43 del Decreto Supremo 010-97-SA, deberá contener lo señalado en el artículo 44 del Decreto Supremo 010-97-SA y su modificatoria

Cuando por las dimensiones del envase mediató no puede incluirse toda la información antes mencionada, se podrá consignar solamente: número de lote, fecha de expiración (cuando sean productos estériles) y nombre del importador. En los rotulados cuya información se encuentre en idioma extranjero deberá adicionarse la traducción al idioma español de cuando menos la información a que se refiere el inciso b) antes mencionado del artículo 115° D.S. 020-2001-SA.

Debe consignar:

1. Frase: "Estado Peruano"
2. Nombre de la Entidad o LOGOTIPO
3. Frase: "Prohibida su Venta" (Opcional - Deberá determinarse en la pro forma del contrato)
4. Nomenclatura del proceso de selección

Características del envase mediató

En cajas de cartón nuevas (autorizado en el registro sanitario correspondiente), que permita proteger el producto durante su transporte y almacenamiento.

Cada envase mediató debe llevar impreso el código de identificación estándar en salud, Código EAN/UCC (European Article Numbering/The Uniform Code Council), al cual se denominará código específico del producto farmacéutico (D.S. N° 024-2005-SA, Identificación Estándar de Dato en salud N° 002: "Producto Farmacéutico en el sector salud", Numeral 4.3.2) La impresión del código de identificación estándar en el envase mediató será exigible a partir del 1 de octubre de 2007.

En caso de que el reactivo de diagnóstico proceda de algún país de la Unión Europea deberá cumplir con la directiva DIV de la UE.

Inserto o prospecto

Se debe adjuntar para cada envase mediató, de acuerdo a lo aprobado en su Registro Sanitario. El contenido del prospecto o inserto que acompaña al producto farmacéutico deberá estar conforme a lo establecido en el artículo 49° del Decreto Supremo N° 010-97-SA modificado por el Art. 1 del Decreto Supremo N° 020-2001-SA.

Embalaje

El embalaje de los productos deberá cumplir con los siguientes requisitos:

- Cajas de cartón nuevas o material rígido y resistente que garanticen la integridad, orden, conservación, transporte y adecuado almacenamiento. Debe descartarse la utilización de cajas de productos comestibles o productos de tocador, entre otros

Producto 3: Fichas y Expedientes Técnicos para la adquisición de medicamentos, material médico y reactivos empleados en el diagnóstico y/o tratamiento de VIH/SIDA y TB MDR

- Cajas que faciliten su conteo y fácil apilamiento, precisando el número de cajas apilables.
- Cajas debidamente rotuladas indicando nombre del producto, presentación, cantidad, lote, fecha de vencimiento, nombre del proveedor y especificaciones para la conservación y almacenamiento. Dicha información podrá ser indicada en etiquetas.
- En las caras laterales debe decir "FRAGIL", con letras de un tamaño fácil de leer.
- Para las dimensiones de la caja de embalaje debe considerarse la paleta intercambiable de madera definida según NTP 350.200:2006 (R. 13-2006/CRT-INDECOPI) publicado el 2006-03-06.

Especificaciones de la vida útil del producto.

La vigencia del producto deberá ser igual o mayor a 12 meses al momento de su(s) fecha(s) de entrega en los almacenes de la Entidad adquiriente; no obstante, en casos de suministros periódicos de un mismo lote, éste podrá ser aceptado hasta una vigencia de 09 meses para las entregas sucesivas.

En caso de tener una vigencia menor a 12 meses, deberá justificar con documento técnico.

CONTROL DE CALIDAD

1. El producto estará sujeto a control de calidad. Las unidades utilizadas para este fin no forman parte del total de unidades a entregar.
2. El control de calidad previo a la entrega será solicitado por el proveedor quien elegirá un laboratorio perteneciente a la red de Laboratorios Oficiales de Control de Calidad del Ministerio de Salud. El control de calidad posterior a la entrega, será solicitado por la entidad adquiriente.
3. La periodicidad de los controles de calidad será determinada por cada Entidad en la pro forma del contrato en función a la envergadura de la adquisición, pudiendo ser estos controles previos o posteriores. Para este efecto las responsabilidades económicas y técnicas se ajustarán a la Resolución Ministerial N° 1853-2002-SA/DM.
4. La toma de muestra se llevará a cabo sobre los productos debidamente rotulados de acuerdo a lo solicitado en la presente ficha. El tamaño de la muestra, metodología y procedimiento de muestreo será establecido por la Institución designada para realizar el Control de Calidad. En caso de entregas sucesivas de un mismo lote muestreado éste podrá ser aceptado sin necesidad de entrar en un nuevo muestreo.
5. Se levantará un Acta consignando los lotes que se van a muestrear, las ocurrencias relacionadas con la toma de muestra, la que deberá ser firmada por los representantes del Laboratorio de Control de Calidad y del proveedor; ésta será considerada como requisito obligatorio para la entrega del producto en el lugar de destino.
6. Las pruebas mínimas requeridas se indican en la siguiente Tabla:

Producto Farmacéutico	Pruebas Requeridas
REACTIVO DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO: KIT PARA CARGA VIRAL DE HIV-1 POR LA TÉCNICA DE PCR EN TIEMPO REAL	Prueba de Sensibilidad Prueba de Especificidad Prueba de Precisión Prueba de control negativo Prueba de control positivo bajo Prueba de control positivo alto

7. En el caso de una "NO CONFORMIDAD" el proveedor podrá solicitar la dirimencia de acuerdo a la Resolución Ministerial N° 1853-2002-SA/DM.
8. Cuando corresponda realizar control de calidad antes de la distribución correspondiente, el proveedor deberá hacer llegar a la Entidad el resultado de control de calidad "CONFORME", y el acta de muestreo donde se encuentren todos los lotes a distribuir y el pesquisado.
9. La certificación del control de calidad podrá ser exigida por la Entidad en las siguientes oportunidades, a su elección:

- Con ocasión de la entrega del producto, en caso ésta sea única.
- Con ocasión de la primera entrega del producto o en las diversas entregas en caso de suministro.

10. El pago a los Laboratorios por concepto de control de calidad serán asumidos por el proveedor.

ASPECTOS ADICIONALES A SER CONSIDERADOS:

1. La documentación detallada en el rubro REQUISITOS deberá exigirse obligatoriamente al momento de la acreditación, la misma que podrá presentarse en copia simple y firmada por el Químico Farmacéutico regente, director técnico ó representante legal de la empresa postora.
2. En caso de suministro, deberá adjuntarse a la pro forma del contrato el cronograma de entregas con expresa indicación de la cantidad de bienes que formarán parte de cada entrega y el lugar de destino.
3. Para dar conformidad a la recepción de los bienes el proveedor entregará en el punto de destino copia simple de los siguientes documentos : Protocolo de análisis, registro sanitario (si corresponde), Resultado de Control de Calidad, Acta de Muestreo y Declaración Jurada donde se especifique las condiciones especiales de almacenamiento, embalaje y distribución (éste último documento sólo para la primera entrega), los cuales deberán ser firmados por el Químico Farmacéutico ó el responsable técnico de la empresa según corresponda.
4. En la pro forma del contrato deberá indicarse el número de controles de calidad, su oportunidad y la periodicidad de los mismos, en función a la envergadura de la adquisición.
5. En la pro forma del contrato se deberá indicar como una de las causales de resolución del mismo, la obtención de dos resultados finales NO CONFORMES del producto durante la ejecución del contrato.
6. En la pro forma del contrato deberá incluirse una cláusula de compromiso de canje y/o reposición, en caso el producto haya sufrido alteración de sus características físico - químicas sin causa atribuible al usuario o cualquier otro defecto o vicio oculto antes de su fecha de expiración, o ante una NO CONFORMIDAD de un control de calidad, en un plazo máximo no mayor de 60 días y sin costos para la Entidad.
7. En la pro forma del contrato deberá incluirse las demás consideraciones en el artículo 15° del Reglamento de la Modalidad de Selección por Subasta Inversa Presencial (Resolución N° 324-2006-CONSUCODE/PRE publicado el 08 de Agosto del 2006).

ANEXO 6. EXPEDIENTES TÉCNICOS PARA SUSTENTO DE ACTUALIZACIÓN DEL PETITORIO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

INFORME TECNICO (1)

MEDICAMENTO: Moxifloxacino 400mg Tableta

I. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la tuberculosis sigue siendo un problema de salud pública a nivel mundial, cuyo crecimiento es aproximadamente de 1% anual. La tuberculosis tiene mayor prevalencia en África y Asia ¹.

La tuberculosis es una enfermedad que afecta a países donde las condiciones socioeconómicas y de acceso al empleo y los servicios de salud son limitadas, y en ciertas zonas precarias. Las repercusiones de esta carencia se sienten en mayor magnitud en sectores de población pobre ³. Los grupos de edad más afectados continúan siendo los que corresponden a la población económicamente activa, prioritariamente el grupo comprendido entre los 15 y 54 años de edad ^{4,5}.

Según reportes de la OMS, en el año 2004 se presentaron 9 millones de nuevos casos de tuberculosis y aproximadamente ocurrieron 2 millones de muertes ^{1,2}. Para el año 2004, el Reporte mundial de tuberculosis de la OMS estimó una incidencia en la población de 280 a 300 casos por 100 000 habitantes y consideró al Perú en el grupo de los países cuya incidencia oscila entre 100 y 299 casos por 100 000 anual ³.

Nuestro país comparte con Brasil la mayor carga de tuberculosis en la Región de las Américas y desde los años 90s vive una creciente endemia de TB multidrogoresistente (TB MDR), la forma más peligrosa de la enfermedad ⁴.

En el Perú, en el año 2005 se diagnosticaron 35 541 personas enfermas con tuberculosis (129 x 100 000 Habitantes), lo que ha significado una disminución del 50,4 % en la tasa global de tuberculosis en relación con 1992. De ellos, 18 490 personas enfermos corresponden a casos con Tuberculosis Pulmonar Frotis Positivo nunca tratados, los que determinan un Tasa de Incidencia de Tuberculosis Pulmonar Frotis Positivo de 67 x 100 000 habitantes. El 58,7 % de los casos se concentra en Lima y Callao. Las regiones con mayor tasa de incidencia son: Lima Este, Madre de Dios, Lima Norte, Ucayali, Lima Sur, Tacna, Callao, Loreto, Ica y Lima Ciudad. La costa y la selva son las regiones con mayor carga de incidencia de tuberculosis ^{4,5}.

Uno de los principales problemas que han aparecido paralelamente a la antibióticoterapia antituberculosa es la aparición de farmacorresistencia (forma de TB que no responde al tratamiento estándar), la cual ha sido identificada en casi 109 países investigados por la OMS. Se estima que aproximadamente ocurren 450 000 nuevos casos de TB MDR por año en el mundo y las tasas más altas corresponden a la antigua URSS y china, en donde hasta el 14% de pacientes nuevos no responden a los tratamientos convencionales. Este problema, más grave aún, requiere de una atención urgente por las autoridades sanitarias de cada país ^{1,2}.

En el Perú, los casos de pacientes con tuberculosis multidrogo resistente (TB MDR) constituyen el 3 % de los pacientes diagnosticados y tratados en todo el país ^{3,4,5}. Las cepas de TB MDR son, por definición, aquellas resistentes a los dos medicamentos antituberculosos más potentes: la isoniazida y la rifampicina ²⁹.

Los fármacos empleados en el tratamiento de la tuberculosis constituyen herramientas esenciales para la disminución de la morbi-mortalidad. Los medicamentos de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis son la isoniazida, pirazinamida, rifampicina, etambutol y estreptomycin. Entre los fármacos de segunda línea sugeridos en el tratamiento de la TB MDR se encuentran, las fluorquinolonas (ver Grupo 3), etionamida, ácido para-aminosalicílico, cicloserina, amikacina, kanamicina, capreomicina, entre otros ^{6, 29}.

La mejor opción de manejo para la TB MDR es el retratamiento individualizado, pero las personas no siempre cuentan con resultados de prueba de sensibilidad en el momento de la decisión terapéutica, lo cual condiciona la necesidad de esquemas de tratamientos intermedios empíricos, en el país denominado esquema estandarizado de retratamiento o esquema empírico de retratamiento ³.

En la elaboración de los esquemas individualizados (duración aproximada de 24 meses) debe considerarse la elección de los fármacos en el siguiente orden ^{3,22,29}:

- **Grupo 1:** Fármacos orales de primera línea (Isoniazida, Rifampicina, Etambutol, Pirazinamida)
 - **Grupo 2:** Inyectables (Aminoglucósidos: Estreptomycin, Kanamicina, Amikacina, Capreomicina)
 - **Grupo 3:** Fluorquinolonas ⁴ (Ciprofloxacino, Ofloxacino, Levofloxacino, Moxifloxacino⁵, Gatifloxacino) son fármacos de segunda línea orales y bactericidas contra el *Mycobacterium tuberculosis*, se debe incluir una quinolona en cada régimen.
 - **Grupo 4:** Este grupo incluye a Etionamida, Cicloserina, PAS
 - **Grupo 5:** Otros: Amoxicilina/Acido Clavulánico, Claritromycin
- La lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS solo considera tres fluorquinolonas para el tratamiento de la TB MDR: ciprofloxacino, ofloxacino y levofloxacino ²¹.

⁴ La Norma Técnica para el Control de la Tuberculosis del MINSAL sólo refiere a Ciprofloxacino y Moxifloxacino, mientras que los lineamientos de la OMS refieren las 5 quinolonas. ²²

⁵ Sin embargo, la eficacia y seguridad de las fluorquinolonas más nuevas (Moxifloxacino y gatifloxacino) para el tratamiento de la TB MDR no ha sido totalmente confirmado ²².

II. ASPECTOS GENERALES FARMACOLÓGICOS

Alternativas del PNME ²³	Ciprofloxacino 500 mg tableta
Alternativas fuera del PNME ⁹	Ofloxacino 400 mg y 200 mg tabletas/ Levofloxacino 750 mg, 500 mg y 250 mg tabletas *
ATC ²⁰	J01MA14
DCI ²⁰	MOXIFLOXACINO
DDD ²⁰	0,4 g vía oral
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS ²¹	No está incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica	Enero 2007

* Tabletillas = tabletas, comprimidos, cápsulas.

- El Moxifloxacino es un agente antibacteriano bactericida de amplio espectro, que actúa intracelularmente por inhibición de la enzima topoisomerasa II (DNA girasa) y/o topoisomerasa IV. Las topoisomerasas son enzimas bacterianas esenciales que son importantes catalizadores en el proceso de duplicación, transcripción y reparación del DNA de las bacterias ^{5,6,7}.
- Moxifloxacino se absorbe en el tracto gastrointestinal y posee una biodisponibilidad de casi el 90 %. Alcanza su concentración sérica pico en 1 a 3 horas. Se une a proteínas plasmáticas en 30 a 50 % aproximadamente. Tiene amplia distribución en la mayoría de los líquidos corporales y diversos tejidos del organismo alcanzando concentraciones elevadas en riñones, vesícula, hígado, pulmones, tejido ginecológico, tejido prostático, células fagocíticas, orina, esputo, también se ha detectado en secreciones nasales y bronquiales, piel, músculo esquelético. El 52 % de una dosis oral es metabolizado vía conjugación glucurónica y sulfato. El citocromo P 450 no está relacionado con el metabolismo de Moxifloxacino. Aproximadamente 45 % de una dosis oral de Moxifloxacino se excreta sin cambio (20 % en orina y 25 % en heces, aproximadamente). Posee un tiempo de vida media ($t_{1/2}$) de 12 horas ^{6,7}.
- Las fluorquinolonas son ampliamente distribuidas en la mayoría de fluidos y tejidos del organismo; alcanzan altas concentraciones en riñones, vejiga, hígado, pulmones, tejido ginecológico, tejido prostático, células fagocíticas, orina, esputo y bilis. Ciprofloxacino también se distribuye en piel, tejido graso, tejido muscular, tejido óseo y cartílagos. Ciprofloxacino y Ofloxacino penetran en líquido cefalorraquídeo ⁵.
- En el siguiente cuadro se detallan algunos parámetros farmacocinéticos de algunas Fluorquinolonas ^{5,6}:

Parámetro Farmacocinético	Ciprofloxacino	Levofloxacino	Moxifloxacino	Ofloxacino
Disponibilidad oral (%)	60 +/- 12	99 +/- 10	86 +/- 1	95 – 100
Excreción urinaria	50 +/- 5	61 – 87	21.9 +/- 3.6	70 – 90
Unido en plasma (%)	40	24 – 38	39.4 +/- 2.4	20 – 25
Depuración (ml/min.kg)	7.6 +/- 0.8	2.5 +/- 0.45	2.27 +/- 0.24	
Volumen distribución (L/Kg)	2.2 +/- 0.4	1.36 +/- 0.21	2.05 +/- 1.15	0.9 – 1.8
Semivida o t1/2 (horas)	3.3 +/- 0.4	7 +/- 1	15.4 +/- 1.2	4.7 – 7
Tiempo máximo (horas)	0.6 +/- 0.2	1.6 +/- 0.8	2.0 (0.5-6.0)	1 – 2
Concentración máxima	2.5 +/-1.1 ug/ml	4.5 +/- 0.9ug/ml	2.5 +/-1.3 ug/ml	4.6 – 5

Se observan parámetros farmacocinéticos similares para Levofloxacino y Ofloxacino. Se observa un mayor tiempo de vida media para Moxifloxacino.

- Sensibilidad in vitro de *Mycobacterium tuberculosis* a Fluorquinolonas¹⁹: En la tabla se muestran los valores representativos de la concentración inhibitoria mínima (CIM) de las fluorquinolonas para *M. tuberculosis*, en comunidades con baja prevalencia de resistencia a fluorquinolonas. Sin embargo, es de mayor importancia la relación entre la concentración sérica máxima (Cmax) y la CIM. Se considera también los datos de isoniazida.

Medicamento	CIM 90, ug / mL	Cmax, ug / mL	Cmax / CIM
Ciprofloxacino 500 mg	0,5 – 1,0	3,0	3 – 6
Ofloxacino 400 mg	0,5 – 1,3	4,6	3 – 9
Levofloxacino 750 mg	0,5 – 1,0	8,6	8 – 15
Esparfloxacino 400 mg	0,25 – 0,5	1,3	3 – 6
Gatifloxacino 400 mg	0,25 – 0,5	4,2	8 – 15
Moxifloxacino 400 mg	0,25 – 0,5	3,2	6 – 12
Isoniazida 300 mg	0,01 – 0,06	3,5	20 – 50

A partir de los datos se observa que levofloxacino y gatifloxacino tienen valores cercanos a isoniazida. Asimismo, ofloxacino tiene valores mucho más bajos que levofloxacino.

III. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

- La Food and Drug Administration (FDA) aprobó el Moxifloxacino en 1999⁸. Según la FDA y la USP DI, actualmente su uso se ha aprobado en el tratamiento de la sinusitis, exacerbación de la bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad, infecciones de piel y tejidos blandos causadas por organismos sensibles^{5,8}.
- Según el British National Formulary (BNF) el uso de Moxifloxacino está aprobado para el tratamiento de sinusitis, exacerbación de la bronquitis crónica y neumonía adquirida en la comunidad⁷.
- La dosis oral recomendada para el tratamiento de la tuberculosis en adultos es 400 mg/día^{10,22,29}. No se recomienda su uso en niños.
- La potencia de las fluorquinolonas disponibles, en orden descendente de actividad “in vitro” contra *M. tuberculosis* son moxifloxacino, gatifloxacino, levofloxacino, ofloxacino y ciprofloxacino^{11,12,13,17}.
- En un estudio retrospectivo se evaluaron los resultados del tratamiento de 205 pacientes con TB MDR en el periodo de 1984 y 1998. Los pacientes recibieron en promedio 6 medicamentos.

El 80 % recibieron fluorquinolonas, ofloxacino en 124 pacientes y levofloxacino en 9 pacientes. En base a un análisis de regresión logística se demuestra una respuesta favorable al tratamiento, definido como tres o más cultivos de esputo negativos consecutivos sobre un periodo de por lo menos 3 meses (85 % vs 65 % respecto al grupo de cohorte). El uso de fluorquinolonas estuvo asociado con mejores resultados clínicos y microbiológicos ¹⁷.

- Un estudio retrospectivo (1999 – 2000) cuyo objetivo fue comparar levofloxacino y ofloxacino en el tratamiento de TB MDR incluyó 106 pacientes con TB MDR en terapia con fluorquinolonas y otros medicamentos (principalmente aminoglucósidos, cicloserina, etionamida/protionamida y pirazinamida). Los datos clínicos de 99 pacientes fueron sujetos a un análisis univariado, estratificado y de regresión múltiple para comparar los roles de levofloxacino y ofloxacino en el tratamiento de esquemas TB MDR. Los datos clínicos fueron analizados estadísticamente usando el test “t Student” (para variables numéricas) y X² test/Fisher (para variables categóricas). El cociente de estimación de probabilidades “Mantel-Haenzel” – CEP - fue usado para evaluar la significancia de las diferencias totales ($p < 0,05$ fue considerado significativo). El tiempo promedio de reversión de cultivo fue de 1,8 y 2,1 meses respectivamente. El éxito del tratamiento general fue de 83,8 %, 90 % para levofloxacino y 79,9 % para ofloxacino. Después de la estratificación la diferencia de éxito en los dos grupos fue significativo (CEP = 4, $p < 0,049$). Las RAMs ocurrieron en 10 % y 11,9 % para levofloxacino y ofloxacino respectivamente. El estudio concluyó que levofloxacino es más eficaz que ofloxacino cuando se incorporó a esquemas múltiples usados en el tratamiento de TB MDR ³³.
- Un estudio retrospectivo de cohortes tuvo como objetivo analizar los resultados de pacientes con TB MDR tratados con regímenes conteniendo ofloxacino/levofloxacino. Los registros (1990 – 1997) de 63 pacientes fueron analizados retrospectivamente. Cada paciente recibió ofloxacino (53) o levofloxacino (10). Otros medicamentos adjuntos en el tratamiento fueron principalmente aminoglucósidos, cicloserina, etionamida/protionamida y pirazinamida. Se analizaron los cultivos mensualmente durante los 6 primeros meses y luego en intervalos de 2 a 3 meses hasta el final del tratamiento. La comparación de resultados clínicos se hizo usando regresión logística múltiple y univariado. Los resultados muestran que 51 (81 %) fueron curados, 9 pacientes (14,3 %) fallaron al tratamiento y 3 pacientes fallecieron (4,7 %). En promedio la duración del tratamiento fue de 14 meses y en relación al número de medicamentos fue 4,7. Se concluye que los pacientes con TB MDR pueden ser tratados con esquemas que contengan ofloxacino o levofloxacino con resultados favorables. Asimismo, sugiere que Levofloxacino 600 a 800 mg diarios es más eficaz que ofloxacino en dosis similar. Por otro lado, además de la eficacia in vivo, menciona que estas dos fluorquinolonas tienen características terapéuticas similares, tales como concentración sérica pico elevada: valor de CIM favorable, buena penetración tisular, particularmente en pulmones, y es bien tolerado en tratamiento de pacientes a largo plazo ³⁰.
- En un estudio abierto randomizado prospectivo con 17 pacientes enrolados, el objetivo fue evaluar la eficacia de Moxifloxacino en pacientes con tuberculosis pulmonar. Se administró moxifloxacino en dosis de 400 mg una vez por día ($n = 8$) o 6 mg/Kg de isoniazida ($n = 9$), por 5 días. Después de 5 días de monoterapia con moxifloxacino o isoniazida se encontró una disminución significativa de CFU⁶ por mililitro en esputo de ambos grupos. El estudio concluye que moxifloxacino exhibe una actividad bactericida temprana comparable (EBA) a la isoniazida. El cálculo se realizó con un intervalo de confianza del 95 %. No hubieron

⁶ Número de unidades de formación de colonias (CFU).

diferencias significativas de las EBAs (0,273 y 0,209 para moxifloxacino e isoniazida respectivamente) ¹⁸.

- Una revisión sistemática publicada en Cochrane Library en el 2005, tuvo como objetivo evaluar las fluorquinolonas en regimenes de fármacos antituberculosos para la TB sensible y resistente a fármacos. Se realizaron búsquedas en el Registro Especializado de “The Cochrane Infectious Diseases Group” (abril 2005), MEDLINE (desde 1966 hasta abril del 2005), EMBASE (desde 1974 hasta abril del 2005), LILACS (desde 1982 hasta abril del 2005), Science Citation Index (desde 1940 hasta abril del 2005), y bases de datos rusas (desde 1988 hasta abril del 2005). También se revisaron las listas de referencias de todos los estudios identificados y se estableció contacto con investigadores. Los criterios de selección incluían ensayos controlados aleatorios de regimenes antituberculosos que contienen fluorquinolonas en personas diagnosticadas de tuberculosis pulmonar con bacteriología positiva (frotis de esputo o cultivo). Para el análisis de datos se usó el riesgo relativo (RR), diferencia de medias ponderadas para datos dicotómicos y continuos respectivamente (ambos con IC del 95 %) y el método de efectos aleatorios si se detectaba heterogeneidad de datos. Diez ensayos clínicos (1178 participantes) cumplieron los criterios de selección. Se concluye que no hay ensayos clínicos controlados randomizados comparando la actividad de las fluorquinolonas en el tratamiento de TB MDR¹⁹. Se necesitan más ensayos clínicos que comparen Moxifloxacino y otras fluorquinolonas con los fármacos antituberculosos de segunda línea para tratar la TB MDR ^{19,20}.
- En una revisión de información en el periodo 1966 al 2001, se identificaron 13 estudios de cohortes retrospectivos, 12 desarrollados en el periodo 1993 al 2003. El número promedio de pacientes en cada grupo de cohorte fue 75 (rango: 8 – 1011), se excluyeron pacientes fallecidos y aquellos que abandonaron el tratamiento. Fueron empleados fluorquinolonas en todos los estudios (ciprofloxacino, ofloxacino y levofloxacino, excepto las quinolonas más nuevas); las tasas de curación variaron de 38 % a 100 % ³².
- Se identificó un estudio pre clínico randomizado en ratones. El objetivo principal fue caracterizar el mejor potencial del régimen RMZ (rifampicina/moxifloxacino/pirazinamida) para acortar la duración de la terapia evaluando la recaída en ratones después del tratamiento con regimenes de tratamiento abreviado. Se emplearon ratones randomizados en 4 grupos. El grupo control recibió un régimen estándar de 6 meses (2RHZ/4RH). Los 3 grupos experimentales recibieron regimenes de 5 meses (RMZ), en los cuales pirazinamida se administró por 1 mes (1 RMZ/4RM), por 2 meses (2RMZ/3RM) o por 5 meses (5RMZ). Se incluyó un grupo control negativo (sin tratamiento). Aunque no se observó recaídas en ratones tratados por lo menos 4 meses con rifampicina, moxifloxacino, y pirazinamida, los ratones tratados con rifampicina, isoniazida y pirazinamida requirieron 6 meses de tratamiento para que no se pueda detectar la recaída. En los ratones tratados con rifampicina, moxifloxacino y pirazinamida se obtuvo similar eficacia cuando pirazinamida fue administrada por 1 mes, 2 meses o durante el tiempo de terapia total. Los autores refieren que los resultados vierten una luz en la actividad y la tolerabilidad aditivas de Moxifloxacino ³⁹.
- Ningún ensayo controlado aleatorizado ha considerado la administración de las fluorquinolonas más recientes en lugar de los fármacos de segunda línea en la tuberculosis resistente a los fármacos ¹⁹.
- Existe experiencia considerable que soporta la utilidad de ciprofloxacino, ofloxacino y levofloxacino en pacientes con TB MDR ^{14,15,16,17,32,40}.
- Levofloxacino es una fluorquinolona nueva, caracterizada por perfiles farmacodinámicos y farmacocinéticas más favorables que el ciprofloxacino y la ofloxacino en cuanto a las

concentraciones inhibitorias mínimas inferiores (MIC) contra *M. tuberculosis*. Estas ventajas farmacológicas pueden ser traducidas en mejores resultados clínicos, pero necesita ser investigado en ensayos clínicos adicionales ¹⁹.

- La Sociedad Torácica Americana menciona que, si bien es cierto que levofloxacin, moxifloxacin y gatifloxacin tienen mayor actividad contra *M. tuberculosis*; sobre la base de la experiencia acumulada, indican un mejor perfil de seguridad de uso a largo plazo con levofloxacin ⁴¹. Asimismo, the Alliance for Tuberculosis Drug Development y Bayer Corporation han iniciado en el año 2006 un estudio de Fase II (ensayo clínico, randomizado, aleatorizado, doble ciego) de moxifloxacin en el tratamiento de tuberculosis (NCT00144417) para evaluar el beneficio potencial de moxifloxacin vs. isoniazida en el acortamiento del tratamiento de la tuberculosis. Se espera tener resultados en el año 2010⁴².

III. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD¹⁰

- La seguridad de Moxifloxacin en pacientes pediátricos, adolescentes (menores de 18 años de edad), gestantes y mujeres que dan lactancia materna no ha sido establecido ^{5,10}.
- Los efectos adversos (RAMs) más frecuentes asociados con Moxifloxacin administrado por vía oral son Náuseas y diarrea (8 % y 6 % respectivamente). Dolor abdominal y vómito (2%) también han sido reportados. El inicio, duración y severidad de estos efectos no han sido reportados ^{8,10}.
- Entre las RAMs menos frecuentes (0,1 – 2 %) se han reportado vasodilatación, palpaciones, taquicardia y prolongación del intervalo QT de pacientes en ensayos clínicos. El principal efecto en el intervalo QT en 787 pacientes en ensayos clínicos fase 3 fue 6 +/- 26 milisegundos, no hubo morbilidad o mortalidad atribuible a la prolongación del intervalo QT ^{8,10,11}. El medicamento debería ser evitado en pacientes con prolongación del intervalo QT, pacientes con hipokalemia, pacientes que reciben otros fármacos que también prolongar este intervalo y pacientes que reciben antiarrítmicos de clase IA (como quinidina y procainamida) o clase III (como amiodarona, sotalol) debido a la falta de experiencia clínica con el medicamento en esta población de pacientes ⁸.
- Se han reportado efectos adversos en resultados de ensayos clínicos en tejido sanguíneo y hepático. Se ha reportado prolongación del tiempo de protrombina (INR aumentado) leucopenia, trombocitopenia y eosinofilia. No se reportaron efectos hematológicos atribuibles a Moxifloxacin en un estudio de evaluación de estos parámetros (dosis mayor a 600 mg / día por 10 días) (n = 103). Se han reportado pruebas de función hepática anormales ^{8,10}.
- Ruptura del tendón de Aquiles, hombro, mano y otros tendones que requirieron reparación quirúrgica o resultaron en discapacidad han sido reportados en pacientes que recibieron quinolonas, incluyendo Moxifloxacin ⁸. Ruptura del tendón de Aquiles ha sido asociado raramente con terapia con Moxifloxacin ¹⁰.
- La fototoxicidad ha sido reportado como efecto adverso durante la farmacovigilancia postcomercialización. Moxifloxacin parece tener un bajo potencial para inducir fototoxicidad, pues dicho efecto no fue reportado en un meta-análisis o en ensayos clínicos que incluyeron pacientes tratados con dosis de 400 mg diarios (n = 4926) ^{8,10}.

- Se ha reportado síndrome de Stevens – Johnson en asociación con la terapia con Moxifloxacino ^{8,10}. En la vigilancia post-comercialización se han reportado casos de reacción anafiláctica y de shock anafiláctico ^{8,10}. La incidencia o frecuencia no ha sido determinada.
- En un estudio desarrollado en Italia, 38 pacientes fueron tratados con Moxifloxacino, el promedio de tratamiento fue 6,3 +/- 5.2 meses, 12 (31,6 %) reportaron por lo menos un efecto adverso; la mayoría en el tracto gastrointestinal (8, 21.0 %) – principalmente náusea y vómito-, general (5, 13.2 %) y en SNC (3, 7.9 %). En cuatro pacientes (10.5 %) el medicamento fue retirado por efectos adversos serios; no se registraron efectos irreversibles o fatales ³⁷.
- La FDA clasifica al Moxifloxacino en la categoría C de uso en embarazo, pues los estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (embrionales) y no hay estudios controlados disponibles en mujeres y animales; este medicamento debe ser administrado solo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial al feto ⁸. Estudios de carcinogenicidad a largo plazo (mayor de 2 años) en ratas y ratones con ciprofloxacino o levofloxacino oral no han demostrado evidencia de algún efecto carcinogénico. No se han realizado estudios a largo plazo para determinar el potencial efecto carcinogénico en animales con Moxifloxacino y Ofloxacino ⁵.
- Moxifloxacino está contraindicado en las siguientes situaciones: hipersensibilidad a fluorquinolonas o compuestos relacionados ⁸, historia de fotosensibilidad, pacientes con prolongación del intervalo QT, pacientes con historia de ruptura de tendones o tendinitis. Como Moxifloxacino ha demostrado prolongar el intervalo QT, no debería administrarse a pacientes que reciben antiarrítmicos clase Ia (tales como quinidina y procainamida) o clase III (tales como amiodarona y sotalol). Asimismo, se debe tener precaución cuando Moxifloxacino se usa asociado con otros medicamentos que tienen este efecto (astemizol, cisaprida, eritromicina, fenotiazinas o antidepresivos tricíclicos) ^{8,10,35}. No se requiere ajuste de dosis en enfermedad renal o en insuficiencia hepática leve a moderada ²².
- Moxifloxacino presenta similares interacciones que las fluorquinolonas en general. Dichas interacciones se presentan con medicamentos que prolongan el intervalo QT (Amiodarona, antidepresivos tricíclicos, Astemizol, Cisaprida, Disopyramida, Eritromicina, Pentamidina, Fenotiazinas, Procainamida, Quinidina, Sotalol, Terfenadina), medicamentos que reducen la absorción de fluorquinolonas (antiácidos, didanosina, sulfato ferroso, laxantes conteniendo magnesio, sucralfato, zinc), vitaminas y minerales que contienen cationes divalentes y trivalentes (tales como Zinc y Hierro), warfarina o anticoagulantes orales (las quinolonas pueden incrementar los efectos de anticoagulantes orales, incluyendo warfarina. Se recomienda el monitoreo permanente del tiempo de protrombina en pacientes que reciben terapia conjunta de dichos tipos de medicamentos) ^{5,7,8,10,22}.

IV. EVALUACIÓN FARMACOECONOMICA

- No se han reportado estudios de costo efectividad con el tratamiento de Moxifloxacino en el tratamiento de TB MDR.

En la siguiente tabla se considera el costo tratamiento/día y Costo tratamiento/mensual (usado como tratamiento crónico) de algunas fluorquinolonas considerando la dosis usual de mantenimiento en pacientes adultos ^{21,29}. Asimismo, se considera la diferencia de costos entre estos tratamientos comparados con Moxifloxacino:

Medicamento	Dosis Diaria (mg) ²²	Nº de Tabletas	Costo unitario S/. ^{24, 25, 26, 27}	Costo Ttto/día S/.	Costo Ttto/mes S/.	Diferencia Costo Moxifloxacino/Otro Ttto.
Moxifloxacino 400 mg tab	400	1	7,01 ^a	7,01	210,30	
Ciprofloxacino 500 mg tab	1500	3	0,11 ^b	0,33	9,90	S/. 200,40 (2024,2 %)
Levofloxacino 500 mg tab	750	1,5	3,50 ^b	5,25	157,50	S/. 52,80 (33,52 %)
Ofloxacino 400 mg tab	800	2	0,41 ^c	0,82	24,60	S/. 185,70 (754,88 %)
Gatifloxacino 400 mg tab	400	1	13,74 ^d	13,74	412,14	S/. 201,84 (- 48,97 %)

- a) Precio proporcionado por Socios en Salud a través de la Estrategia Nacional TB. Se obtuvo también el precio de S/. 18.00 reportado en compras de ESSALUD en el 2006³¹.
- b) El precio de Ciprofloxacino se obtuvo a partir de los precios de adquisición reportados por el PAAG – MINSA²⁵. El precio de Levofloxacino se obtuvo a través de la página Web del SEACE³⁸ (CONSUCODE): Informe de Precios de adquisición reportados por entidades y/o establecimientos de salud del país – Sector Público (corresponde a la Policía Nacional, en noviembre del 2006). También se obtuvo un precio de S/. 5,05 reportado en el segundo semestre del 2006 por el Hospital Dos de Mayo y Hospital Daniel A. Carrion de Lima (MINSA).
- c) El precio de Ofloxacino 400 mg tabletas se obtuvo a partir del reporte de precios internacionales²⁷. El precio reportado en el SEACE³⁸ corresponde a Ofloxacino 200 mg tableta con precio de S/. 0,50.
- d) El precio de Gatifloxacino se obtuvo de una página web de Internet³⁴
- Nota: El precio de Levofloxacino reportado en el mercado internacional es de S/. 11,336 y de Ciprofloxacino es de S/. 0,059 (MSH)²⁷.
 Nota: Se tomó el precio más bajo para fines de la evaluación económica. No se logró obtener el precio de Gatifloxacino.

Como se puede observar en la tabla el costo menor corresponde a Ciprofloxacino y el costo mayor a Gatifloxacino. Moxifloxacino tiene un costo tratamiento/mes mayor que levofloxacino (33,5 %), pero un costo significativo mayor que Ciprofloxacino y Ofloxacino (2024,2 % y 754,8 % mayor, respectivamente). En términos de proporción Moxifloxacino representa 8,5 veces el costo de Ofloxacino y 1,3 veces el costo de Levofloxacino.

El costo anual de moxifloxacino sería mayor con respecto a levofloxacino en S/. 633,6 y ofloxacino en S/. 2228,4 por paciente.

V. DISPONIBILIDAD EN EL MERCADO FARMACEUTICO

- El Moxifloxacino no está incluido en la 14^a Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS (2005)²¹. Sin embargo, se menciona en la Guía de programación y manejo de la TB MDR, en la cual, se establece también que *“la eficacia y seguridad a largo plazo de Moxifloxacino en el tratamiento de la TB MDR aún no ha sido totalmente establecido, por ello, aún no se recomienda su uso para el tratamiento de la TB MDR”*²².
- En el Perú, el principio activo Moxifloxacino se registra a partir del año 1999 y se comercializa en la concentración de 400 mg para administración por vía oral, bajo la forma farmacéutica de comprimidos recubiertos y tabletas recubiertas. Actualmente se encuentran 5 registros sanitarios vigentes (a febrero del 2007) registrados en la DIGEMID para administración por vía oral. Las indicaciones establecidas en sus expedientes de registro son bronquitis crónica por exacerbaciones bacterianas, neumonía adquirida en la comunidad, sinusitis aguda, infecciones cutáneas y de tejidos blandos causados por organismos susceptibles. También existe 1 registro de Moxifloxacino para administración intravenosa y 1 para administración vía oftálmica⁹.

- Otras fluorquinolonas con registro sanitario vigente en el Perú son levofloxacin (desde 1998), ofloxacin (desde 1999), gatifloxacin (desde el 2002) y esparfloxacin (desde el 2000). El Levofloxacin se presenta en concentraci3n de 750 mg, 500 mg y 250 mg en la forma farmac3utica de tabletas, con 5, 23 y 3 registros sanitarios respectivamente. El Ofloxacin se presenta en concentraciones de 400 mg, 300 mg y 200 mg tabletas, con 4, 1 y 8 registros sanitarios respectivamente. Gatifloxacin presenta dos concentraciones de 400 mg y 200 mg en tabletas, con 4 y 2 registros sanitarios respectivamente. Esparfloxacin se encuentra en concentraci3n de 200 mg en tabletas y cuenta con 1 registro sanitario ⁹.
- En la revista Kairos Per3 (lista de precios) solo se registra la informaci3n de Ofloxacin y Ciprofloxacin. En la revista Kairos Argentina se registra la informaci3n de precios de Moxifloxacin, Levofloxacin y Ofloxacin. En la revista Kairos de Paraguay solo registra levofloxacin y ciprofloxacin y en la revista Kairos de Chile, M3xico y Uruguay solo se registra Ciprofloxacin. En la revista Kairos Brasil solo se registra levofloxacin ³⁶.
- Seg3n el registro de adquisiciones y precios de moxifloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin y ofloxacin en CONSUCODE, reportados por entidades del sector p3blico (MINSA, ESSALUD, Policia Nacional) se puede concluir que existe disponibilidad de dichos medicamentos en el mercado nacional ^{31,38}.

VI. CONCLUSIONES

- Esta demostrada la importancia de las fluorquinolonas en el tratamiento de la TB MDR. Todas tienen mecanismo de acci3n similar dirigido a inhibir la replicaci3n bacteriana actuando a nivel de las topoisomerasas II y IV. La actividad "in vitro" de Moxifloxacin es mayor en relaci3n a otras fluorquinolonas, sin embargo, se requieren mayores estudios cl3nicos y comparativos para determinar su rol en la pr3ctica m3dica en relaci3n a las ventajas que pudiera tener respecto a otras fluorquinolonas tales como Ofloxacin y Levofloxacin.
- Hay una carencia de ensayos cl3nicos controlados randomizados que eval3en la eficacia y seguridad de Moxifloxacin en el tratamiento de TB MDR y ausencia total de ensayos cl3nicos controlados randomizados comparativos con otras fluorquinolonas ^{19,20}. Se requiere mayor evidencia cient3fica para considerar su empleo en el tratamiento de TB MDR.
- Los efectos adversos m3s frecuentes asociados al uso de Moxifloxacin son n3usea, diarrea, dolor abdominal y v3mito. Con menos frecuencia, se ha reportado que Moxifloxacin puede prolongar el intervalo QT del electrocardiograma en algunos pacientes. El medicamento deber3a ser evitado en pacientes con prolongaci3n del intervalo QT, pacientes con hipokalemia, pacientes que reciben otros f3rmacos que tambi3n prolongar este intervalo y pacientes que reciben antiarr3tmicos de clase IA o clase III. Raramente se observa fototoxicidad, S3ndrome de Steven-Johnson y shock anafil3ctico.
- El costo de tratamiento de pacientes con TB MDR es mayor con Moxifloxacin en relaci3n a Ofloxacin y Levofloxacin (754,8 % y 33,5 % mayor respectivamente). El costo anual del tratamiento con Moxifloxacin ser3a mayor con respecto a Levofloxacin en S/. 633,6 y Ofloxacin en S/. 2228,4 por paciente.
- Se encuentra un mayor n3mero de registros sanitarios de ciprofloxacin, levofloxacin y ofloxacin, vigentes a febrero del 2007, en comparaci3n a Moxifloxacin.

- La FDA, EMEA y DIGEMID no tienen aprobado el uso de Moxifloxacino en el tratamiento de la TB MDR. La Guía de Tratamiento de TB MDR publicada por la OMS ²² en el 2006 sugiere como alternativas Ofloxacino o Levofloxacino.

VII. RECOMENDACIONES

- En base a la información revisada, se considera que la inclusión de Moxifloxacino 400 mg tableta recubierta en el PNME no se encuentra justificada para el tratamiento de TB MDR, pues existen otras alternativas con mayores estudios que confirman su utilidad en el tratamiento de la TB MDR, tales como Ofloxacino y Levofloxacino, recomendadas por la OMS además de Ciprofloxacino, los cuales cuentan con mayores estudios de eficacia y seguridad en TB MDR. Desde el punto de vista costo efectividad se sugiere el empleo de Ofloxacino o Levofloxacino.
- Se recomienda la coordinación con la Estrategia a fin de documentar los resultados clínicos de casos de pacientes en tratamiento de TB MDR con Moxifloxacino durante el periodo 2004 – 2006. Asimismo, se sugiere coordinar con el Instituto Nacional de Salud a fin de documentar los patrones de resistencia bacteriana de *M. tuberculosis* a las Fluorquinolonas y otros medicamentos empleados en el tratamiento de la TB MDR en general.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- WHO. Global tuberculosis control. Report 2006.
- MINSA. Valladares y cols. Potenciales efectos del tratado de libre comercio con Estados Unidos en el acceso a medicamentos. 2005
- MINSA. Norma Técnica de Salud para el control de la Tuberculosis. 2006
- MINSA. Construyendo alianzas estratégicas para detener la tuberculosis: la experiencia peruana. 2006
- USP DI. Drug Information for the Health Care Professional. Micromedex® Healthcare. 2007. <http://www.thomsonhc.com>.
- Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11ª ed. Ed. McGraw – Hill Interamericana. 2006
- British National Formulary. 2007 (<http://www.bnf.org/bnf/>).
- Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (1999): Moxifloxacin accesado en enero 2007 ¿<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage?>
- Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado-b.asp>. Accesado en Enero 2007.
- Drugdex Evaluations. Micromedex® Healthcare Series. Moxifloxacin en <http://www.thomsonhc.com> Accesado Enero 2007.
- Baohong JI, Nacer L, Maslo C, Truffox-Pernor, Bonnafous P, Grosset JH. In vitro and in vivo activities of moxifloxacin and cinafloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 2066 – 2069.
- Miyazaki E, Miyazaki M, Chen JM, Chaisson RE, Bishai WR. Moxifloxacin (BAY12-8039), a new 8-methoxyquinolone, is active in a mouse model of tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:85-89.
- Zhao BY, Pine R, Domagala J, Drlica K. Fluorquinolone action against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*: effects of a C-8 methoxyl group on survival in liquid media and in human macrophages. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:661-666.
- Tsukamura M, Nakamura E, Yoshii S, Amano H. Therapeutic effect of a new antibacterial substance ofloxacin (DL8280) on pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1985; 131:352 – 356
- Anonymous. A controlled study of rifabutin and uncontrolled study of ofloxacin in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid, streptomycin and rifampicin. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Tuberc Lung dis 1997;73 (1): 59 – 67.
- Yew WW, Chan CK, Chau CH, Tam CM, Leung CC, Wong PC, Lee J. Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens. Chest 2000; 117: 744 – 751.
- Edward D., Valerie L, Mathew J, Julianie F, Mal-Lan N, Marian G, Michael . Treatment and Outcome Analysis of 205 Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2004; 169: 1103 – 1109.

Producto 3: Fichas y Expedientes Técnicos para la adquisición de medicamentos, material médico y reactivos empleados en el diagnóstico y/o tratamiento de VIH/SIDA y TB MDR

18. Mathias W. R, Pletz Andres De Roux, Andreas Roth, Karl-Heinz Neumann, herald Mauch and Harmut Lode. Early Bactericidal activity of Moxifloxacin in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis: a Prospective, Randomized Study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2004; 48(3): 780 – 782
19. Ziganshina LE, Vizel AA, Squire SB. Fluoroquinolones for treating tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, Issue 3.
20. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2006. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>.
21. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14. Medicamentos esenciales 14th edición (marzo de 2005).
22. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2006
23. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
24. DIGEMID. Observatorio de Precios de Medicamentos. 2006
25. MINSA. Licitación Pública N° 0003-2005-PAAG "Adquisición de Medicamentos Estratégicos"
26. IDA Foundation. Price Indicator. 2006
27. Guía Internacional de Indicadores de Precios de Medicamentos IDA Foundation. Price Indicator. 2006 (<http://erc.msh.org/dmpguide>)
28. http://www.mundodescargas.com/servicios/conversor_monedas/conversor_divisas.htm (conversor de monedas)
29. Socios en Salud. Guía SES para el Tratamiento y Manejo de la Tuberculosis Multidrogo Resistente. 1ª ed. 2004
30. Wing WY et al. Outcomes of Patients With Multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treatment with Ofloxacin/Levofloxacin containing regimens. *Chest* 2000; 117:744-51.
31. DIGEMID. Lista de Precios reportados en el Sector Público. Dirección de Acceso y Uso Racional del Medicamento. 2006
32. Jola S, Michael L, Adrienne R, Keith J, Felix A, Sonya S, Jennifer J, Mercedes C, Donna J, Jim Y, Jaime B, Paul F, Mary C, Kwonjune J. Programmes and principles in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004; 363: 474-81
33. Wing Wai Yew, MB FCCP; Chi Kuen Chan, MB, FCCP; Chi Chiu Leung, MB, FCCP, Chi Hung Chau, MB; Check Ming Tam, MB, FCCP; Poon Chuen Wong, MB, FCCP; and Joseph Lee, MB, FCCP. Comparative Roles of Levofloxacin and Ofloxacin in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. Preliminary Results of a Retrospective Study From Hong Kong. *CHEST* 2003; 124: 1476 – 1481
34. Canadian Pharmacy sitemap (<http://www.northdrugstore.com/view.cart.php>)
35. Martindale The Complete Drug Reference. Micromedex® Healthcare. 2007. <http://www.thomsonhc.com>.
36. <http://www.revistakairo.com/entrada.asp>
37. Luigi Codecasa, Giovanni Ferrara, Mauricio Ferrarese, María Morandi, Valeria Penati, Carla Lacchini, Patricia Vaccarino, Giovanni Migliori. Long Term moxifloxacin in complicate tuberculosis patients with adverse reactions or resistance to first line drugs. *Respiratory Medicine* (2006) 100, 1566 – 1572.
38. SEACE (Sistema Electrónico de Adquisiciones y Contrataciones del Estado - Perú). Consejo Superior de Contrataciones y Adusiones del Estado (CONSUCODE). Consultas. Proveedores con Buena Pro por Producto. Disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>
39. Eric L, Tetsuyuki Y, Sandeep T, Kathy W, Ian R, Richard J, Andrew A, Richard E, William R, Jacques H. Moxifloxacin - containing Regimens of Reduced Duration Produce a Stable Cure in Murine Tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004; Vol 170: 1131 – 1134
40. WHO. The Selection and Use of Essentials Medicines. Report of the WHO Expert Committee – 2005. . Geneva 2006. Technical Report Series; 933
41. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003;167:603-62
42. National Institutes of Health. Clinical trials gov. TBTC Study 28: Moxifloxacin Versus Isoniazid for TB Treatment (This study is currently recruiting patients)

INFORME TECNICO (2)

MEDICAMENTO: SAQUINAVIR 200 MG CAPSULA

I. INTRODUCCIÓN

La epidemia del VIH/SIDA se ha convertido en uno de los problemas de Salud Pública más importantes en el mundo, no solo por la carga de enfermedad que representa para las personas sino por su trascendencia social, económica, cultural y por la complejidad de su epidemiología frente al reto que representa su prevención y control³².

Según el reporte mundial 2006 (ONUSIDA), en el mundo existe un total de 38,6 millones (33,4 – 46,0 millones) de personas que viven con el VIH. Se estima que un total de 4,1 millones (3,4 – 6,2 millones) de nuevas infecciones ocurrieron en el mundo en ese mismo año y que 2,8 millones (2,4 – 3,3 millones) de muertes obedecieron a esta infección³³.

En América Latina, en el año 2005, se estimó que un total de 1,6 millones de personas vivían con el VIH y que aparecieron 140 000 nuevos casos, siendo la prevalencia en el orden de 0,6 % en la población general, en promedio. Asimismo, ocurrieron un total de 59 000 fallecimientos en la región a causa del virus del SIDA³³.

Las estimaciones de la morbilidad y mortalidad de la infección por VIH en el mundo (2003 y 2005) se resumen en el siguiente cuadro³³:

Región	Personas que viven con VIH	Nuevos casos	Prevalencia adultos (%)	Muertes por SIDA
América Latina				
2005	1,6 millones (1,2 – 2,4 millones)	140 000 (100 000 – 420 000)	0,5 (0,4 – 1,2)	59 000 (47 000 – 76 000)
2003	1,4 millones (1,1 – 2,0 millones)	130 000 (95 000 – 310 000)	0,5 (0,4 – 0,7)	51 000 (40 000 – 67 000)
Total Mundial				
2005	38,6 millones (33,4 – 46,0 millones)	4,1 millones (3,4 – 6,2 millones)	1,0 (0,9 – 1,2)	2,8 millones (2,4 – 3,3 millones)
2003	36,2 millones (31,4 – 42,9 millones)	3,9 millones (3,3 – 5,8 millones)	1,0 (0,8 – 1,2)	2,6 millones (2,2 – 3,1 millones)

En el Perú, en el año 1983, se identificaron los primeros casos de SIDA. Según reportes de la Dirección General de Epidemiología (MINSA) a diciembre del año 2005 se habían notificado un total de 17 863 casos de SIDA y 24 018 infecciones por VIH. El número de casos de SIDA notificados como fallecidos desde 1986 – 2005 fueron 6 468 personas. El total de fallecidos durante el año 2005 fue de 356. El 71.5 % de los casos notificados en 22 años de epidemia pertenecen al Departamento de Lima y la Provincia Constitucional del Callao y el 29% al resto del país³⁴.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida es producido por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El desarrollo de drogas antiretrovirales (ARVs) está íntimamente ligado al conocimiento del ciclo biológico del virus, actuando las drogas en diferentes momentos del mismo: 1) Inhibidores de la fusión; 2) Inhibidores de la transcriptasa reversa; 3) Inhibidores de la proteasa; 4) Inhibidores de la integrasa³⁵.

Los tipos de principios activos que se utilizan para el tratamiento de la infección por VIH pueden clasificarse de la siguiente manera ^{35, 36}:

1. Inhibidores análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa: zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), didanosina (ddI), estavudina (d4T), abacavir (ABC) y zalcitabina.
2. Inhibidores no análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa: nevirapina (NVP), delavirdina y el efavirenz (EFV).
3. Inhibidores de la proteasa: indinavir (IDV), ritonavir, nelfinavir (NFV), lopinavir (LPV), amprenavir, atazanavir (ATV) y saquinavir (SQV).
4. Inhibidores análogos nucleótidos de la transcriptasa inversa: tenofovir
5. Inhibidores de la fusión: enfuvirtida.

La terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA) está asociada a una mejoría en el pronóstico de la enfermedad. Estos regímenes consisten en tres o más medicamentos, a menudo con diferentes esquemas de dosis, requerimientos de alimentación y efectos adversos. La combinación de tres o cuatro fármacos reduce la aparición de resistencias; estas combinaciones deben tener actividad aditiva o sinérgica, mientras se asegure que su toxicidad no sea aditiva ³⁷.

Según la Organización Mundial de la Salud, se debe tener en cuenta una serie de aspectos al seleccionar los regímenes antirretrovirales, como por ejemplo, la potencia del medicamento, efectos secundarios, necesidad de monitorización mediante pruebas de laboratorio, posibilidad de mantener futuras opciones terapéuticas, observancia del tratamiento, enfermedades concomitantes, embarazo o la posibilidad de embarazo, la posibilidad de infección por cepas de virus con sensibilidad reducida a uno o varios antirretrovirales, disponibilidad y costo entre otros. Es importante tener en consideración la asociación de otras condiciones de morbilidad, como depresión, complicaciones cognitivas, motoras o de conducta. Todos esos factores pueden contribuir a fallos en el cumplimiento del TARGA ³⁷.

La resistencia cruzada es muy común entre los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITRNNs) y también se observa con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITRNs) y entre los inhibidores de la proteasa IPs, lo que podría desarrollar un serio problema en el futuro. La piedra angular en la construcción de un esquema de tratamiento efectivo de segunda línea por falla terapéutica es el componente Inhibidor de Proteasa (IP). Es crítico para el éxito de la supresión virológica y duración de la respuesta, maximizar la potencia del IP. Por esta razón, un potenciador de IP como ritonavir se recomienda como la base del régimen de segunda línea. La OMS recomienda que si LPV/r no es una opción (ausencia de cadena de frío), las alternativas serían SQV/r, ATV/r y FPV/r. La combinación IDV/r es efectiva pero la incidencia de nefrolitiasis y el requerimiento de ingesta de líquido diario hacen esta elección menos atractiva ^{4,9, 37}.

El Saquinavir es considerado un medicamento esencial en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS¹ y no se encuentra incluido en del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente ².

En el Perú, Saquinavir se comercializa bajo la forma farmacéutica de tabletas y cápsulas para administración por vía oral en la concentración de 200 mg, tiene 13 Registros Sanitarios vigentes a enero del 2007 de acuerdo al siguiente cuadro de distribución, uno corresponde a un fabricante nacional ³:

II. ASPECTOS GENERALES FARMACOLÓGICOS

Alternativas del PNME ²	Indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir
Alternativas fuera del PNME ²	Atazanavir 150 mg
ATC ⁷	J05AE01
DCI ⁷	MESILATO DE SAQUINAVIR
DDD ⁷	1.8 g. vía oral
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS ¹	Sí está incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Febrero 2007

- La proteasa de la HIV se expresa como parte de la poliproteína gag-pol, esta enzima tiene como blanco secuencias de aminoácidos en las poliproteínas gag y gag-pol las cuales deben ser rotas antes que madure el virión, la escisión de las poliproteínas produce proteínas que contribuyen a la estructura del virión. Los inhibidores de la proteasa del VIH son análogos sintéticos de las poliproteínas gag-pol con secuencias de fenilalanina-prolina, estos inhibidores impiden la escisión de las poliproteínas en células con infección crónica y aguda, impidiendo la maduración y por lo tanto se producen partículas víricas, pero no son infecciosas. Saquinavir es un inhibidor altamente selectivo de proteasas HIV-1 y HIV-2 ^{11, 16}. Saquinavir tiene poco o no tiene afinidad por otras proteasas aspárticas humanas, incluyendo pepsina, renina, gastricsina, catepsina D y catepsina E ^{9,35,36}.
- Mesilato de saquinavir (cápsulas o tabletas) presenta una biodisponibilidad promedio de 4% en forma oral ⁴⁰ en dosis de 600 mg, debido a una absorción incompleta y extenso metabolismo de primer paso. Sin embargo, la combinación con ritonavir en dosis de 1000/100 o 400/400 mg 2 veces/día provee exposición sistémica de saquinavir en un periodo de 24 horas similar a saquinavir cápsulas blandas en dosis de 1200 mg tid ⁴⁰. En voluntarios sanos, la absorción (en base al Área Bajo la Curva) después de una dosis oral de saquinavir mesylato de 600 mg aumentó de 24 ng.h/ml (Vc 33 %), en ayunas, a 161 ng.h/ml (Vc 35 %) cuando saquinavir se administró después de un desayuno rico en grasas (48 g de proteína, 60 g de carbohidratos, 57 g de lípidos; 1006 Kcal). La presencia de alimentos incrementó también, de 2,4 a 3,8 horas, el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima y aumentó substancialmente, de 3,0 ng/ml a 35,5 ng/ml, el valor medio de las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax). Presenta unión a proteínas plasmáticas en un 97% a concentraciones superiores de 30 mcg/mL. Este medicamento se distribuye en fluido cerebroespinal. Su metabolismo es hepático alrededor del 90% y presenta extenso metabolismo de primer paso. Este medicamento se metaboliza a nivel de citocromo P450 CYP3A4 en un 90% y presenta dos metabolitos inactivos: mono-hidroxilados y di- hidroxilados. La excreción es vía renal en 1 a 3%; se excreta también a nivel de heces en 81% a 88%. El tiempo de vida media es 13 horas ⁹.
- Las cápsulas de saquinavir mesylato y cápsulas blandas no son bioequivalentes y no son intercambiables. Las primeras solamente pueden ser usadas si se combinan con ritonavir, debido a que éste inhibe el metabolismo de saquinavir mejorando significativamente su biodisponibilidad. Cuando se use saquinavir como un solo inhibidor de proteasa en un régimen ARV se recomienda la formulación de cápsula blanda ^{9,39}.

- La siguiente tabla resume las propiedades farmacocinéticas de algunos inhibidores de la proteasa del VIH ¹⁰:

Fármaco	Dosis mg	Bodisp oral	Alimen%	Cmax ug/ml	Tmax Hr	T1/2 Hr	Enlace protein	Vd /Kg	Aclaramiento %
Saquinavir	600*3	< 4	+670	0.2	ND	ND	98	10	Hepático 97
Ritonavir	600*2	66-75	+15	11.2	2-4	3-5	98-99	0.4	Hepático 95
Indinavir	800*3	60-65	- 77	7.7	0.8	1.8	60=65	ND	Hepático 88
Nelfinavir	750*3	> 78	+ 200	3 - 4	2=4	3-5	> 98%	10	Hepático 97

- Todos los inhibidores de la proteasa del VIH se metabolizan principalmente por el sistema de la enzima citocromo P450 (CYP450), cuando se administran junto con inhibidores de la CYP3A4, comúnmente ritonavir, aumenta la exposición de estos agentes en el plasma, como el saquinavir. El uso de estos regímenes potenciados (boosted) de saquinavir en pacientes con infección por VIH y voluntarios sanos aumenta la exposición sistémica del saquinavir, generalmente sin aumento de los efectos adversos. En estudios comparativos de los regímenes potenciados y no potenciados de saquinavir, el área bajo la curva promedio del saquinavir aumentó en un promedio de 5 veces más con los regímenes potenciados, las concentraciones plasmáticas de saquinavir también aumentaron ^{11,12,13,14,15}.

III. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

- La USP⁴ DI, FDA³⁹ y BNF⁴⁰ han aprobado y/o refieren el uso de saquinavir mesylato en combinación con ritonavir y otros agentes antiretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH.
- Un estudio clínico aleatorizado, doble ciego comparó lopinavir/ritonavir (LPV/r) con saquinavir/ritonavir (SQV/r) en el tratamiento de pacientes con falla al tratamiento inicial. Se incluyeron 339 pacientes en el estudio, 324 iniciaron el tratamiento con LPV/r 400/100 mg dos veces al día o SQV/r 1000/100 mg dos veces al día con dos o más inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, encontraron que en la semana 48, hubo falla al tratamiento en el 18 y 33% de los pacientes con LPV/r y SQV/r respectivamente. La discontinuación a los tratamientos asignados ocurrió en el 14% de los pacientes en el grupo de LPV/r y 31% en el grupo de SQV/r; con respecto a los efectos adversos hubo mayor incidencia de hipertrigliceridemia en el grupo LPV/r; los autores concluyen que el LPV/r tiene mejor efecto antirretroviral que SQV/r, en las dosis utilizadas en el estudio y que esta diferencia podría deberse principalmente a la adherencia al tratamiento asignado y no a diferencias en la potencia intrínseca entre ambos medicamentos ²⁵.
- El ensayo clínico MaxCmin fue el primer estudio en comparar a los diferentes inhibidores de la proteasa, el 75% de los pacientes incluidos en el estudio habían recibido previamente algún tratamiento antiviral, y el 61% de los pacientes había recibido algún inhibidor o dos inhibidores de la proteasa. Los pacientes fueron randomizados a recibir saquinavir capsula blanda 1000mg/ritonavir 100mg dos veces al día o indinavir 800 mg/ ritonavir 100mg dos veces al día por 48 semanas. Para los pacientes en el grupo de saquinavir se cambió la formulación del saquinavir a la capsula "dura" si se presentaban molestias gastrointestinales. En el análisis de intención para tratar, el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable (ARN VIH <400copias/mL) fue significativamente mayor con el régimen con saquinavir (68 vs 53%). El

aumento medio en el recuento de las células CD4 durante el período de las 48 semanas de tratamiento fue de 85 células/uL en el grupo de saquinavir y de 73 células/uL en el grupo de indinavir/ritonavir, la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa ^{26,27}.

- Otros dos ensayos clínicos evaluaron los efectos del saquinavir/ritonavir en los regímenes de dos veces al día. En estos dos estudios todos los pacientes tenían falla virológica antes del inicio del tratamiento. En la semana 24 del tratamiento, en ambos estudios la carga viral disminuyó en la mitad de los pacientes incluidos. Los autores concluyen que el saquinavir es un medicamento que puede utilizarse en los pacientes con falla virológica a otros tratamientos ^{28,29,30}.
- Las guías británicas para el tratamiento de la infección por VIH en pacientes adultos, establece que se pueden utilizar los inhibidores de la proteasa en un régimen en combinación con otros dos medicamentos antirretrovirales, recomiendan que el inhibidor de la proteasa de elección es lopinavir/ritonavir y en caso de contraindicaciones para su uso otros tratamientos alternativos podrían incluir saquinavir ³¹.
- La OMS recomienda el uso de un IP potenciado para el tratamiento de VIH en pacientes de rescate. Asimismo, refiere que hay insuficiente información para determinar diferencias entre los IPs potenciados disponibles (ATV/r, FPV/r, IDV/r, LPV/r y SQV/r) y la selección debe estar basada en programas individualizados de pacientes. LPV/r es la única combinación a dosis fija disponible y una nueva formulación que no requiere refrigeración ha sido lanzado al mercado recientemente ³⁷.

IV. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

- Saquinavir es un fármaco considerado de categoría B por la FDA⁹. Los estudios realizados en pequeños grupos de poblaciones de mujeres embarazadas sugieren que la transferencia placentaria es mínima con las dosis usuales de saquinavir tres veces al día, ^{16,17,18,19} Un ensayo clínico en 13 mujeres embarazadas la combinación de saquinavir (capsulas de gelatina suaves 800mg dos veces al día) y dosis bajas de ritonavir (100mg dos veces al día) fue bien tolerada, a todas las embarazadas se les hizo un análisis farmacocinético en todas las etapas del embarazo y encontraron que el área bajo la curva fue mayor a 10,000 ug.h/L en todos los casos, los autores concluyen que esta combinación podría ser útil para tratamiento en la población gestante ²⁰.
- Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos, entre pacientes que reciben 600 mg de saquinavir, tres veces al día, en monoterapia, excluyendo aquellas toxicidades que se sabe que están asociadas a zidovudina y/o zalcitabina cuando se emplean en combinación fueron diarrea, molestias abdominales y náuseas ^{15,21,22}.
- La siguiente tabla resume los efectos adversos de intensidad leve, moderada y grave producidas en > 2% de los pacientes en los ensayos clínicos y consideradas al menos remotamente relacionadas con el tratamiento con saquinavir (Muy frecuentes (>10 %), Frecuentes (1> % y < 10 %) ^{9,15,21,22,23}.

Sistema corporal / Frecuencia de la reacción	Reacciones Adversas
Trastornos del sistema nervioso Frecuentes	Dolor de cabeza, neuropatía periférica, entumecimiento de las extremidades, parestesia, mareos
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes Frecuentes	Diarrea, náuseas Úlceras en la mucosa bucal, molestias abdominales, vómitos, dolor abdominal, flatulencia
Trastornos del tejido de la piel y Frecuentes	Erupción cutánea, prurito
Trastornos musculoesqueléticos, Frecuentes	Dolor
Trastornos generales y condiciones Frecuentes	Fatiga, astenia, fiebre

- El siguiente cuadro muestra las reacciones adversas de los diferentes inhibidores de la proteasa del VIH ¹⁰:

Reacción adversa	Indinavir	Nelfinavir	Ritonavir	Saquinavir
Nausea	++	+	++	++
Vómito	+	ND	++	+
Diarrea	+	++	++	++
Fatiga	-	-	++	-
Nefrolitiasis	+	ND	ND	ND
Hiperbilirrubinemia	+	ND	-	+
Concentraciones altas de aminotransferasa	+	+	+	+
Concentraciones altas de triglicéridos	ND	ND	+	ND
Hiperglicemia	+	+	+	+
Redistribución de grasa	+	+	+	+
Parestesias	ND	ND	++	-

- Otros efectos adversos reportados son confusión, ataxia y debilidad, leucemia mieloblástica aguda, anemia hemolítica, intento de suicidio, síndrome de Stevens-Johnson, reacciones cutáneas graves asociadas a niveles elevados de las pruebas de función hepática, trombocitopenia y hemorragia intracraneal, exacerbación de la enfermedad hepática crónica con prueba de función hepática elevada Grado 4, ictericia, ascitis, fiebre debida al fármaco, erupción cutánea bullosa y poliartritis, nefrolitiasis, pancreatitis, obstrucción intestinal, hipertensión portal, y vasoconstricción periférica ^{9,22,23}.
- En lo que respecta a interacción con otros antirretrovirales tenemos que el efavirenz disminuye el área bajo la curva del saquinavir y reduce la eficacia del saquinavir; el atazanavir aumenta los niveles séricos e incrementa el riesgo de toxicidad por saquinavir, el nelfinavir aumenta las concentraciones séricas de saquinavir ^{9,24}.

V. EVALUACIÓN FARMACOECONÓMICA

- No se ha reportado estudios de costo/efectividad con tratamiento de Saquinavir en HIV.

- En la siguiente tabla se considera el costo tratamiento/día y costo tratamiento/mensual de algunos IPs potenciados con ritonavir, considerando la dosis usual de mantenimiento en pacientes adultos ^{4,9,37}.

Medicamento	Dosis Diaria (mg) ^{4,9,37}	Nº de Tabletas	Costo/Unitario S/. ³⁸	Costo Ttto/día S/.	Costo Ttto/mes S/.	Costo SQV/Otr o ttto. ARV
Saquinavir 200 mg Ritonavir 100 mg	1000 100 (2 v/d)	10 2	2,00 2,415	24,830	744,90	
Lopinavir/ritonavir 133/33	400/100 (2 v/d)	6	3,010	18,60	541,80	+ 203,10 (+ 37,49%)
Atazanavir 150 mg Ritonavir 100 mg	300 100	2 1	17,990 2,415	38,395	1151,85	- 406,95 (- 35,33 %)

* Precios reportados en la L.P. N° 0001-2006-PAAG "Adquisición de Medicamentos Antirretrovirales"

* Lopinavir/ritonavir 133/33 combinación a dosis fija, corresponde a Lopimune de Laboratorios CIPLA (India).

- La diferencia de costo mensual entre SQV/r y LPV/r es de S/. 203.10 (37,5 % mayor) por paciente y anual de S/. 2437.20 por paciente. La diferencia de costo mensual entre SQV/r y ATV/r es de S/. 406,95 (35,3 % menor) por paciente y anual de S/. 4883,4, siendo la opción ATV/r de mayor costo.

VI. DISPONIBILIDAD EN EL MERCADO FARMACÉUTICO

- El Saquinavir está incluido en la 14^a Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS (2005) ¹, pero no se encuentra en el PNME ².
- En el Perú, el Saquinavir se registra a partir del 1996 y se comercializa en la concentración de 200 mg para administración por vía oral, bajo la forma farmacéutica de cápsulas, cápsulas blandas y tabletas. Existen 13 registros sanitarios vigentes en el país (DIGEMID). Las indicaciones establecidas en sus expedientes de registro son tratamiento de VIH en combinación con otros ARVs ³.
- Otros IPs registrados en el Perú son Indinavir (desde 1996), Ritonavir (desde 2000), Nelfinavir (desde 2001), Fosamprenavir (desde 2006), Lopinavir (desde 2000), Atazanavir (desde 2003). El Indinavir se presenta en concentración de 200 mg y 400 mg en la forma farmacéutica de cápsulas, con 2 y 18 registros sanitarios respectivamente. El Ritonavir se presenta como monofármaco en concentración de 100 mg (09 RS) y en combinación a dosis fija con Lopinavir 133 mg (07 RS) en concentración de 33.3 mg en cápsulas/tabletas. El Nelfinavir se presenta en concentración de 250 mg en comprimidos/tabletas/tabletas recubiertas (20 RS) y en polvo para solución (03 RS). EL Fosamprenavir en concentración de 700 mg en tabletas (01 RS). El Atazanavir de 100, 150 y 200 mg en cápsulas (01 cada uno) ³.
- El Saquinavir se reporta en el informe de precios de medicamentos que se hace a la DIGEMID. Las entidades que reportaron compras en el año 2006 fueron ESSALUD y el MINSA, lo cual indica que hay disponibilidad de Saquinavir en el mercado farmacéutico ³⁹.

VII. CONCLUSIONES

- Saquinavir es un medicamento que se encuentra incluido en la 14^a Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS, pero no se encuentra incluido en el PNME.
- Saquinavir es un medicamento efectivo para el tratamiento de pacientes adultos con infección VIH en esquemas de tratamiento en conjunto con otros medicamentos antirretrovirales.
- No hay suficiente información de estudios comparativos para determinar diferencias entre los IPs potenciados disponibles (ATV/r, FPV/r, IDV/r, LPV/r y SQV/r). La selección debe estar basada en programas individualizados de pacientes. La combinación a dosis fija disponible en el mercado es LPV/r, el cual se encuentra incluido en el PNME.
- Dentro de los medicamentos inhibidores de la proteasa, la combinación lopinavir/ritonavir es la opción más costo-efectiva.
- El uso de saquinavir debe reservarse para los pacientes con VIH que tengan alguna contraindicación al uso de lopinavir/ritonavir.
- Saquinavir debería ser usado con precaución cuando se use concomitantemente con otros fármacos prescritos para otras patologías, ya que podría prolongar el intervalo QT y producir arritmias, alterando la calidad de vida de paciente.

VIII. RECOMENDACIONES

- En base a la información revisada se considera que la inclusión de saquinavir cápsulas en el PNME se encuentra justificada con ciertas restricciones para su administración, en pacientes con infección HIV, como esquema de tratamiento de rescate junto con otro inhibidor de proteasa (ritonavir), en pacientes adultos y jóvenes mayores.
- Tomando como referencia la Guía para el uso de ARV en adultos y adolescentes en pacientes VIH publicada por la OMS en el 2006 se sugiere como regimenes de segunda línea asociado a ritonavir (inhibidor de proteasa), y debería ser reservado priorizando programas individualizados en el paciente con VIH para tales situaciones.

IX. BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14.
2. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS. Enero 2007. (<http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/>)
4. USP DI. Drug Information for the Health Care Professional. Thompson.Micromedex® Healthcare. 2007. <http://www.thomsonhc.com>.
5. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de Proveedores SISMED-DEAUM.
6. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Base de Precios – Área de Acceso. Octubre 2005.
7. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2007. <http://www.whocc.no/atcddd/>.
8. Carpenter D, Kelly W, Barrow A. Pharmacist's Drug Handbook. Springhouse Corporation. 2001.
9. Drugdex Evaluations. saquinavir. Micromedex. Accesado Enero 2007.
10. Wood A. HIV protease inhibitors. 2006;338(18):1281-1292. New Eng J Med.

11. Kilby JM, Sfakianos G, Gizzi N, et al. Safety and pharmacokinetics of once daily regimens of soft-gel capsule saquinavir plus minidose ritonavir in human immunodeficiency virus-negative adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44 (10): 2672-8
12. Kurowski M, Müller M, Donath F, et al. Single daily doses of exsaquinavir achieve HIV-inhibitory concentrations when combined with baby-dose ritonavir. *Eur J Med Res* 1999 Mar 26; 4(3): 101-4.
13. Kilby JM, Hill A, Buss N. The effect of ritonavir on saquinavir plasma concentration is independent of ritonavir dosage: combined analysis of pharmacokinetic data from 97 subjects. *HIV Medicine* 2002 Apr; 3 (2): 97- 104.
14. Cardiello PG, van Heeswijk RP, Hassink EA, et al. Simplifying protease inhibitor therapy with once-daily dosing of saquinavir soft-gelatin capsules/ritonavir (1600/100 mg): HIVNAT 001.3 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 Apr 15; 29 (5): 464-70
15. Kurowski M, Sternfeld T, Sawyer A, Hill A. Pharmacokinetics and tolerability profile of twice daily saquinavir hard gelatin capsules and saquinavir soft gelatin capsules boosted with ritonavir in healthy volunteers. *HIV Med* 2003;4:94-100.
16. Marzolini C, Kim RB. Placental transfer of antiretroviral drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Aug;78(2):118-22.
17. Acosta EP, Zorrilla C, Van Dyke R, et al. Pharmacokinetics of saquinavir- SGC in HIV-infected pregnant women. *HIV Clin Trials* 2001; 2: 460-5.
18. Vithayasai V, Moyle GJ, Supajatura V, et al. Safety and efficacy of saquinavir soft-gelatin capsules + zidovudine + optional lamivudine in pregnancy and prevention of vertical HIV transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:410-2.
19. Mirochnick M, Capparelli E. Pharmacokinetics of antiretrovirals in pregnant women. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(15):1071-87.
20. Acosta EP, Bardeguet A, Zorrilla CD, Van Dyke R. Pharmacokinetics of saquinavir plus low-dose ritonavir in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Feb;48(2):430-6.
21. Wheat LJ, Farthing C, Cohen C, Pierone G. Efficacy and safety of twice-daily versus three-times daily saquinavir soft gelatin capsules as part of triple combination therapy for HIV-1 infection. *Antivir Ther.* 2002 Sep;7(3):199- 209.
22. Gill MJ. Safety profile of soft gelatin formulation of saquinavir in combination with nucleosides in a broad patient population. NV15182 Study Team [letter]. *AIDS* 1998 Jul 30; 12 (11): 1400-2.
23. Mitsuyasu RT, Skolnik PR, Cohen SR, et al. Activity of the soft gelatin formulation of saquinavir in combination therapy in antiretroviral-naïve patients. NV15355 Study Team. *AIDS* 1998 Jul 30; 12 (11): F103-9.
24. Plosker G, Scott L. Saquinavir. *Drugs* 2003; 63 (12): 1299-1324.
25. Dragsted U, Jerstof J, Youle M, Fox Z, et al. A randomized trial to evaluate lopinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients: the MaxCmin2 trial. *Antiv Ther* 2005;10:735-743.
26. Gerstoft J, Dragstead U, Cahn P, et al. Final análisis of a randomised trial to evaluate safety and efficacy of indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in adult HIV-1 infection: the MaxCmin trial. 42th Interscience conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2002 Sep 27-30.
27. Gerstoft J, Dragstead U, Cahn P, et al. Saquinavir/r versus indinavir/r: final data from the MaxCmin 1 trial Perorts from the 8th Internacional Congreso on Drug Therapy in HIV Infection. 2002 November.
28. Piketty C, Race E, Castiel P, et al. Phenotypic resistance to protease inhibitor in patients who fail on highly active antiretroviral therapy predicts the outcome at 48 weeks of a five-drug combination including ritonavir, saquinavir and efavirenz. *AIDS* 2000; 14(5): 626.628.
29. Piketty C, Race E, Casiel P, et al. Efficacy of a five drug combination including ritonavir, saquinavir and efavirenz in patients who failed on a conventional triple drug regimen: phenotypic resistance to protease inhibitors predicts outcome of therapy. *AIDS* 1999;13:F71-7.
30. Piketty C, Trylesinski A, Hill A. Plasma drug levels and resistance as predictors of efficacy for the combination including saquinavir, ritonavir and efavirenz. *Antiviral Ther* 2001;6:89.
31. Gazzard B. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy (2005). *HIV Medicine* (2005), 6 (Suppl. 2), 1–61.
32. INVIMA Grupo de Farmacovigilancia. 2005. Reporte de problemas relacionados con Antirretrovirales. Boletín de Farmacovigilancia No. 8, versión nov. 2005. <http://www.invima.gov.co/version1/farmaco-vigilancia/BOLETIN.pdf>
33. UNAIDS/WHO. Informe Mundial de la epidemia del SIDA. Mayo. 2006
34. MINSA. Análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú - Bases epidemiológicas para la prevención y el control. DGE. Lima. 2006
35. American Society of Health- System Pharmacists. Drug Information. U.S.A. 2005
36. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11ª ed. Ed. McGraw – Hill Interamericana. 2006
37. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resource – limited settings: towards universal access. Recomendations for a public health approach. 2006
38. MINSA. L.P. N°0001-2006-PAAG "Adquisición de medicamentos antirretrovirales. Lima. 2006
39. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (1999): Moxifloxacin accedido en <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage>
40. British National Formulary. 2007 (<http://www.bnf.org/bnf/>).

INFORME TÉCNICO (3)

MEDICAMENTO: ATAZANAVIR 150 mg TABLETA

I. INTRODUCCIÓN

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ha cobrado la vida de más de 25 millones de personas desde que fue identificado por primera vez en 1981, lo cual convierte esta enfermedad en una de las epidemias más destructivas en los anales de la historia. El problema global de la enfermedad de VIH/SIDA está creciendo rápidamente: en 1999, 5.6 millones de personas fueron infectadas, 33.6 millones de personas vivían con VIH/SIDA y hubo 2.6 millones de fallecidos, el 42% más que en 1996 (UNAIDS 1999). A pesar de las recientes mejoras en el terreno del acceso al tratamiento antirretroviral y la atención en muchas regiones del mundo, en el 2005 la epidemia de SIDA acabó con la vida de 2,8 millones [2,4–3,3 millones] de personas, de las cuales más de medio millón eran niños ⁴⁸.

A diciembre del 2005, el número total de personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se estima que 40,3 millones [36,79–45,3 millones], de los cuales cerca de 5 millones contrajeron el virus en 2005. Se calculan 14 000 nuevos casos diarios de infección por el VIH, de los cuales cerca del 5% se produce en los países de ingresos bajos y medianos, de estos 2 000 serán menores de 15 años de edad y 12 000 adultos jóvenes (entre 15 y 49 años de edad), de los cuales cerca del 50% son mujeres.

Se estima que el número de personas que viven con el VIH en América Latina es de 1,6 millones (2005), Brasil da cuenta de más de una tercera parte de personas que viven con el VIH en América Latina. No obstante, la prevalencia más alta del VIH se encuentra en los países más pequeños, Belice, Guatemala y Honduras, donde cerca del 1% o más de los adultos estaban infectados por el VIH a finales de 2003. En casi todos los países latinoamericanos, los niveles más altos de infección por el VIH se encuentran entre varones que tienen relaciones sexuales con varones. Se estima que corresponden a las relaciones sexuales entre varones el 25-35% de los casos notificados de SIDA en países como Argentina, Bolivia, Brasil, Guatemala y Perú ⁴⁸.

A nivel nacional, los niveles de infección por el VIH entre mujeres embarazadas en el Perú se ha mantenido bajo (0,2% en 2002, según los últimos datos disponibles) (Ministerio de Salud del Perú, 2004). No obstante, se ha registrado una prevalencia del VIH mucho más elevada entre varones que tienen relaciones sexuales con varones: del 6–12% en las ciudades de Arequipa, Iquitos, Pucallpa y Sullana, y de hasta 23% en Lima, según un estudio realizado en 2002 (Ministerio de Salud del Perú, 2005). En todas esas ciudades, salvo en las dos primeras, los niveles de infección han aumentado desde el 2000.

Según la Organización Mundial de la Salud deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos al seleccionar los regímenes antirretrovirales, tanto a nivel individual como de programa: potencia, efectos secundarios, necesidad de monitorización mediante pruebas de laboratorio, posibilidad de mantener futuras opciones terapéuticas, observancia del tratamiento, enfermedades concomitantes (por ejemplo, coinfecciones, alteraciones metabólicas), embarazo o la posibilidad de embarazo, polifarmacia (es decir, las posibles interacciones farmacológicas). La posibilidad de infección por cepas de virus con sensibilidad reducida a uno o varios antirretrovirales, incluidas las que resultan de una exposición anterior a antirretrovirales administrados con fines profilácticos o terapéuticos así como la disponibilidad y el costo ⁵³.

La terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA) está asociada a una mejoría en el pronóstico de la enfermedad de las personas que viven con VIH/SIDA. Esos regímenes consisten en tres o más medicamentos, a menudo con diferentes esquemas de dosis, requerimientos de alimentación y efectos adversos.

La resistencia cruzada es muy común entre los inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósido (ITRNs) y también se ve con algunos inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósido (ITRNs) y la amplia resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa IPs, podrían desarrollar un serio problema en el futuro muy cercano⁵³.

El objetivo del tratamiento antiretroviral es reducir al máximo la carga viral en plasma y durante el mayor tiempo posible; se debe iniciar antes de que la lesión del sistema inmunológico sea irreversible. Sin embargo, es preciso valorar la relación entre la necesidad de tratamiento farmacológico precoz y el riesgo de toxicidad. Se requiere compromiso y una estricta adhesión al tratamiento durante muchos años; la pauta elegida debe tener en cuenta la conveniencia y la tolerancia del paciente^{43,53}.

La combinación de tres o cuatro fármacos reduce la aparición de resistencias; estas combinaciones deben tener actividad aditiva o sinérgica, mientras se asegure que su toxicidad no sea aditiva. Se debe considerar la investigación de resistencia a los antivirales, sobre todo en caso de fracaso terapéutico⁵³.

La terapia con antiretrovirales puede conllevar a un incremento de los niveles de lípidos (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) en un 17 % a 40 % en el tratamiento a largo plazo con lopinavir/ritonavir⁵⁵.

La piedra angular en la construcción de un esquema de tratamiento efectivo de segunda línea por falla terapéutica es el componente Inhibidor de Proteasa (IP). Es crítico para el éxito de la supresión virológica y duración de la respuesta, maximizar la potencia del IP. Por esta razón, un potenciador de IP como ritonavir se recomienda como la base del régimen de segunda línea. La OMS recomienda que si LPV/r no es una opción (ausencia de cadena de frío), las alternativas serían SQV/r, ATV/r y FPV/r. La combinación IDV/r es efectiva pero la incidencia de nefrolitiasis y el requerimiento de ingesta de líquido diario hacen esta elección menos atractiva^{6,7,53}.

Los tipos de principios activos que se utilizan para el tratamiento de la infección por VIH pueden clasificarse de la siguiente manera^{30, 31}:

1. Inhibidores análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa: zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), didanosina (ddI), estavudina (d4T), abacavir (ABC) y zalcitabina.
2. Inhibidores no análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa: nevirapina (NVP), delavirdina y el efavirenz (EFV).
3. Inhibidores de la proteasa: indinavir (IDV), ritonavir, nelfinavir (NFV), lopinavir (LPV), amprenavir, atazanavir (ATV) y saquinavir (SQV).
4. Inhibidores análogos nucleótidos de la transcriptasa inversa: Tenofovir
5. Inhibidores de la fusión: enfuvirtida.

Los tratamientos para los pacientes portadores de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) pertenecen al grupo de las tecnologías sanitarias en fase de evolución rápida. Esto se ha expresado en la aparición, en un lapso de pocos años, de una amplia gama de combinaciones de fármacos y de esquemas de tratamiento. Las sustancias evaluadas en ensayos clínicos relacionados con Sida son ya más de 300, y la cantidad de estudios ha experimentado un incremento importante en el último quinquenio.

El Atazanavir no se encuentra considerado en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud ³ y no se encuentra dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente.⁴

En el Perú, Atazanavir se comercializa bajo la forma farmacéutica de cápsulas para administración por vía oral en la concentración de 100, 150 y 200 mg, cuenta con 03 Registros Sanitarios vigentes a enero del 2007. Se comercializa con el nombre de Reyataz de Bristol Myers Squibb U.S. Pharmaceutical Group²

II. ASPECTOS GENERALES FARMACOLÓGICOS

Alternativas del PNME ⁴ :	Indinavir 400 mg, Nelfinavir 250 mg, Ritonavir 100 mg, Lopinavir/Ritonavir 133,3/33,3 mg (Tabletas)
ATC ¹	J05AE08
DCI ¹	ATAZANAVIR
DDD ¹	0.3 g via oral
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS ³	No está incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Febrero 2007

- Atazanavir es un azapeptido inhibidor de la proteasa del VIH-1. Selecciona e inhibe el procesamiento específico del virus de las proteínas víricas Gag-Pol en las células infectadas por VIH-1, previniendo la formación de viriones maduros y la infección de otras células ^{30,31}.
- In vitro muestra actividad anti-VIH-1 (CI50 de 2-5 nM) frente a una serie de aislados del VIH en ausencia de suero humano. Las combinaciones de atazanavir con estavudina, didanosina, lamivudina, zidovudina, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir o amprenavir en células mononucleares de sangre periférica infectadas por VIH mostraron efectos aditivos y no produjeron actividad anti-VIH antagonista ni potenció los efectos citotóxicos a las concentraciones más elevadas utilizadas para la evaluación antiviral ⁴³.
- Se ha descrito la aparición de cepas de VIH-1 resistentes a atazanavir, tanto in Vitro como in vivo, tras varios meses de tratamiento. Las mutaciones más frecuentemente encontradas son N88S, I50L, I84V, A71V y M46I, con la peculiaridad que la mutación I50L reduce la sensibilidad de atazanavir, pero incrementa la de otros IP (amprenavir, lopinavir, nelfinavir, etc.). Esta mutación fue detectada inicialmente en el 100% de los aislados de pacientes naive resistentes a atazanavir en un tiempo medio de 62 semanas ¹⁰.
- A diferencia de los pacientes naive, esta mutación sólo se encontró en el 29% de pacientes previamente tratados y en ninguno de los tratados con atazanavir/saquinavir con resistencia a atazanavir. En pacientes previamente tratados, la susceptibilidad de atazanavir se mantiene para la mayoría de los aislados resistentes a 1 ó 2 IP (86%), pero se ve reducida para aislados resistentes a T3 IP (25%). No parece existir un patrón de resistencia cruzada entre atazanavir y cualquier IP. Atazanavir está indicado para el

tratamiento en adultos infectados por el VIH-1 previamente tratados y en combinación con otros antirretrovirales ¹⁰.

- La dosis recomendada de Atazanavir es de 300 mg, junto con 100 mg de ritonavir, una vez al día con las comidas (el ritonavir se utiliza como potenciador de la farmacocinética del atazanavir) ^{6,7,43,53}.
- La administración de atazanavir junto con una comida ligera o con alto contenido en grasas disminuyó el coeficiente de variación del ABC y de la C_{max} en aproximadamente la mitad frente a la administración en ayunas. Presenta una biodisponibilidad del 68% tras la administración de dosis múltiples. Se une en aproximadamente un 86% a las proteínas séricas. Sufre metabolismo a través de enzimas microsomales hepáticas, principalmente por la isoenzima CYP3A4. Posteriormente los metabolitos se eliminan vía biliar. Presenta una mínima eliminación renal, detectándose únicamente el 7% del medicamento inalterado tras la administración de una dosis ²⁹.
- No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración renal. No existen datos farmacocinéticos disponibles en insuficiencia renal, pero se espera que el impacto de la misma sobre la eliminación de atazanavir sea mínimo. Se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se debe administrar en caso de insuficiencia moderada o grave. Atazanavir se metaboliza y elimina principalmente en el hígado. No hay estudios, pero se espera que las concentraciones de atazanavir/ritonavir aumenten en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave ^{6,7}.

III. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

- La eficacia de atazanavir se demostró en un estudio abierto randomizado multicéntrico. El objetivo del estudio fue comparar la eficacia y seguridad de 300 mg/día de atazanavir en combinación con 100 mg/día de ritonavir frente a lopinavir/ritonavir 400/100 mg (cada régimen en combinación con tenofovir 300 mg y un nucleósido). El estudio incluyó pacientes previamente tratados con terapia antirretroviral (con falla virológica en dos o más esquemas de tratamiento ARV). La eficacia fue medida como diferencia de tiempo promedio en la reducción de carga viral en HIV y la seguridad evaluada incluyó niveles de lípidos plasmáticos hasta la semana 96. Los resultados a las 96 semanas muestran una eficacia virológica similar entre los regímenes de ATV/RTV y LPV/RTV. El regimen LPV/RTV resultó en un incremento significativo de colesterol total (+9%) y triglicéridos (+30%) en comparación con el regimen ATV/RTV. Se presentaron efectos adversos tales como, diarrea con ATV/RTV (3%) y LPV/RTV (13%), elevación de bilirrubina ATV/RTV (53%) y LPV/RTV (1%), que no implicaron discontinuación del tratamiento. El estudio concluye que un regimen de ATV/RTV 1 v/día demostró una eficacia y seguridad comparativa, con reducción significativa de colesterol total y triglicéridos y mejor tolerancia gastrointestinal, respecto a LPV/RTV 2 v/día en pacientes previamente tratados ¹³.
- Se conocen los resultados de dos ensayos clínicos fase III, aleatorizados, no ciegos, frente a lopinavir realizados sobre pacientes que ya habían sido tratados (no naive) con otros esquemas de TARGA. Sólo uno de ellos emplea la dosis de 300 mg de atazanavir potenciado con 100 mg de ritonavir ¹⁰.

- El ensayo clínico empleado para conseguir la autorización por parte de la FDA (n = 358) tiene un diseño de no inferioridad y en él se compara atazanavir a dosis de 300 mg potenciado con 100 mg de ritonavir, con 400 mg de lopinavir potenciado con 100 mg de ritonavir 2 veces al día (Lopinavir/ritonavir) y con la asociación de 400 mg de atazanavir más 1200 mg de saquinavir, durante 48 semanas, en los tres casos incluidos en regímenes de TARGA que contenían además tenofovir y un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido. Los pacientes tenían una carga viral T 1000 copias/mL y CD4+ T 50 células/ μ L, y habían fracasado al menos a dos esquemas previos de TARGA que contuviesen antirretrovirales de todos los grupos; la población del estudio se puede considerar como moderadamente pretratada. Se mide la respuesta virológica al tratamiento, de modo que la variable de valoración primaria es la diferencia promedio en cuanto al tiempo del cambio respecto al valor basal de ARN del virus a lo largo de 24 semanas: no hay diferencias en eficacia entre atazanavir potenciado con ritonavir y Lopinavir/ritonavir, mientras que los resultados de la combinación de atazanavir con saquinavir fueron inferiores. Un análisis del subgrupo de pacientes con más de 4 mutaciones que confieren resistencia a los IP, muestra que en estos pacientes el tratamiento con Lopinavir/ritonavir ofrece mejores resultados que el tratamiento con atazanavir más ritonavir ^{6,43}.
- En el otro ensayo clínico abierto multicéntrico, se enfrentó atazanavir a dosis de 400 mg 1 v/día (n =144) con Lopinavir/ritonavir 400/100 2 v/día (n = 146), ambos incorporados a un régimen de TARGA. Los 290 pacientes reclutados debían haber fracasado con un esquema terapéutico previo que contuviese un IP. Como variable de valoración primaria se mide la variación de la carga viral a las 24 semanas con respecto al inicio del tratamiento. A las 48 semanas, 35 % de pacientes con atazanavir y 53 % pacientes con LPV/r tuvieron en plasma menos de 50 copias/mL RNA HIV-1. La respuesta es favorable a Lopinavir/ritonavir -2,02 log₁₀ copias/mL frente a -1,59 log₁₀ copias/mL para atazanavir. El recuento de CD4+ también es favorable a Lopinavir/ritonavir (101 vs. 121 células/ μ L). El estudio concluye que atazanavir sin ritonavir no se recomienda en el tratamiento de pacientes previamente tratados ^{6,16,24}.
- Ensayos en pacientes naive (sin tratamiento previo): En tres ensayos clínicos comparativos, atazanavir (400 mg/día) administrado a dosis de 400 mg diarios durante 48 semanas presenta una eficacia similar a nelfinavir y efavirenz en cuanto a respuesta virológica e inmunológica (no ha supuesto diferencias tanto en el recuento de linfocitos CD4+ como en la carga viral), respecto al tratamiento de referencia en primera línea (efavirenz+lamivudina+zidovudina; nelfinavir + lamivudina + estavudina) ⁴³.
- Atazanavir sulfato es utilizado en conjunción con otros agentes antirretrovirales (ARV) para el tratamiento de HIV-1, esta indicación esta basada en marcadores específicos (respuesta inmune y virológica) obtenidos de estudios controlados en adultos con VIH durante 48 semanas quienes fueron pacientes NAIVE sin tratamiento ARV previo y estudios controlados de 24 semanas en pacientes adultos naive previamente tratados con ARVs ^{32,33,34}.
- La dosis recomendada es 400 mg 1 v/día en pacientes naive adultos infectados por VIH-1 sin tratamiento previo; para tratamiento de pacientes adultos previamente tratados, un régimen concomitante con ritonavir, de 300 mg 1 v/día de atazanavir y 100 mg 1 v/día de ritonavir junto a las comidas ^{32,33,34,35}. No hay datos suficientes para su recomendación en niños y adolescentes; posibilidad de kernícterus en menores de 3 meses ³⁰.

- En estudios fase II comparativos y combinados que involucraron pacientes NAIVE, atazanavir 1 v/día ha sido tan efectivo como Nelfinavir 2 a 3 v/día; cuando estos agentes fueron combinados con didanosina / estavudina o con lamivudina/ estavudina reducciones significativas en la carga viral fueron observadas hasta 48 semanas^{6,26,35}.
- En el estudio AI424-034 doble ciego, controlado y aleatorizado en pacientes NAIVE sin tratamiento previo al TARV, durante 48 semanas se utilizaron atazanavir 400 mg 1 v/día comparado con efavirenz 600 mg 1 v/día, en combinación con lamivudina (150 mg) mas zidovudina (300 mg) 2 v/día, se demuestra disminución de las respuestas virológicas favorables en los grupos de atazanavir y efavirenz, pero no existe diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos³⁶.
- En el estudio AI424-008 con 467 pacientes NAIVE sin tratamiento previo con ARV se compara al atazanavir en dosis de 400 y 600 mg 1 v/día y nelfinavir 1250 mg 2 v/día concomitantemente con otros ARV; si bien se reporta disminución de la carga viral e incremento de los CD4 no existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos comparados^{36,37}.
- En otro estudio con un total de 85 pacientes VIH previamente expuestos a ARV se combinó atazanavir 400 y 600 mg mas saquinavir 1200 mg comparado con ritonavir 400 mg mas saquinavir 400 mg 2 v/día, en un periodo de 24 semanas se reporta ligera eficacia en ritonavir/saquinavir 2 v/día tanto en fracaso virológico e incremento de CD4^{6,38}.
- Cepas VIH-1 con reducida sensibilidad a atazanavir pueden ser producidas in vitro así como cepas con reducida sensibilidad a atazanavir han emergido durante terapia con el fármaco , resultados de resistencia indican que el atazanavir presenta un perfil de resistencia distinto a los demás inhibidores de proteasa , cuando es utilizado en pacientes vírgenes de TARV algunos aislados que desarrollan resistencia al fármaco contienen una mutación única (150 L) y mantiene sensibilidad a otros inhibidores de pretasa^{30,39}.
- Resistencia al atazanavir se desarrolla cuando el fármaco es utilizado en pacientes previamente tratados a desarrollar mutaciones asociadas con sensibilidad reducida a múltiples inhibidores de proteasa, estas mutaciones confieren resistencia cruzada a otros inhibidores de proteasa³⁰.
- La lista modelo de Medicamentos esenciales de la OMS solo considera los siguientes ARV como inhibidores de proteasa para el tratamiento de pacientes VIH: indinavir, ritonavir, lopinavir+ritonavir, nelfinavir y saquinavir³.
- Según una revisión sistemática publicada en Cochrane Library en el 2005 se concluye que existen 5 ensayos clínicos controlados randomizados comparando la actividad de atazanavir solo o en combinación con otros ARV^{40,41,42,43,44}.

IV. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

- Atazanavir esta clasificado como categoría B de la FDA^{5,6,7}. Se ha reportado una malformación congénita de nueve embarazos expuestos en el tercer trimestre, asimismo, posible incremento de los niveles de bilirrubina indirecta conducentes a hiperbilirrubinemia en el feto^{6,30,45}. Concentraciones en la leche materna han sido reportadas entre 1 a 10%

de las concentraciones totales en el plasma materno ⁴. En lactantes es inconclusa su evidencia de ser utilizada evaluar riesgo beneficio de ser necesario.³⁰

- Atazanavir puede administrarse mediante una sola toma diaria, lo que puede suponer una ventaja en determinados pacientes que presenten dificultades de adherencia al tratamiento ^{5,7}.
- Atazanavir se metaboliza a través de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y además es un inhibidor de la enzima, por lo que no se debe administrar en combinación con medicamentos que se metabolizan por esta vía. El uso concomitante de omeprazol con atazanavir y ritonavir provoca un descenso en la biodisponibilidad de atazanavir, mediante un mecanismo desconocido. Esta circunstancia ha sido objeto de alertas de seguridad en varios países del mundo, incluido el nuestro, en la que se recomienda no asociar la combinación de antirretrovirales a omeprazol u otros inhibidores de la bomba de protones¹⁰. También se recomienda precaución con los anti-H2. Las principales interacciones medicamentosas encontradas se muestran en la tabla anexa ^{5,6,7,10,14,30,31}.

Detalle	Medicamentos
Contraindicado	a) Cisaprida, pimazida b) Alprazolam, Clonazepam, dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina, metisergida, midazolam, pimizida, triazolam
Importante	a) Amiodarona, lidocaina b) Amitriptilina, amlodipino, atorvastatina, claritromicina, clomipramina, diltiazem, disopiramida, esomeprazol, felodipino, imipramina, indinavir, irinotecan, lanzoprazol, pantoprazol, lofepramina, lovastatina, nevirapina, nifedipino, quinidina, rifampicina, sildenafil, simvastatina, tenofovir, trimipramina, verapamilo c) Omeprazol,
Moderada	a) Saquinavir, trazodona c) Fentanilo

Leyenda: a) Probable; b) Teórica; c) Establecida

- Los datos de seguridad de la posología de 300 mg diarios de atazanavir potenciado con ritonavir son limitados, ya que esta combinación únicamente se ha evaluado en un ensayo clínico donde se asocia con tenofovir, que disminuye las concentraciones plasmáticas de atazanavir, por lo que los pacientes del ensayo estuvieron expuestos a una menor cantidad de fármaco y por tanto el perfil de seguridad podría ser diferente.
- En todos los ensayos clínicos, los efectos adversos más frecuentes son: náuseas, dolor de cabeza e ictericia ²⁰. Los cuadros de ictericia e hiperbilirrubinemia, originados por una inhibición de la conjugación de la bilirrubina por parte del fármaco, son reversibles y no se han asociado a toxicidad hepática. La frecuencia de ictericia es mayor cuando atazanavir se asocia a ritonavir (15%). Hiperbilirrubinemia no conjugada (asintomático) es frecuente durante administración de atazanavir (hasta un 60%) y es dosis dependiente; es usualmente grado 1 o 2 y típicamente no se acompaña de elevación de enzimas hepáticas. ^{20,49}
- En el ensayo atazanavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir (AI424-045) las frecuencias respectivas de hiperbilirrubinemia fueron de 49% versus menos de 1%; de ictericia 16% versus 0% e ictericia conjuntival 16% versus 0%. La hiperbilirrubinemia esta asociada a una inhibición enzimática de la conjugación de la bilirrubina, sin embargo la producción de

la bilirrubina (hemólisis), su transporte (albúmina), su captación y liberación por parte de los hepatocitos no parece estar afectado por atazanavir.

- En los ensayos clínicos se ha puesto de manifiesto una menor alteración del metabolismo lipídico con atazanavir que con otros IP y con efavirenz: menor incremento del colesterol total, del colesterol LDL y de triglicéridos. No está probada una menor incidencia de lipodistrofia y de efectos cardiovasculares con atazanavir. Resultados de ensayos clínicos indican que la terapia con atazanavir no está asociada con incrementos clínicamente importantes en las concentraciones séricas de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad o triglicéridos.^{6,45,46}
- En el ensayo atazanavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir las frecuencias respectivas de variación de la colesterolemia total respecto del valor basal fueron de -8% versus +6%, el incremento de la tasa de colesterol LDL fue de -10% a +1% y la variación en la trigliceridemia -4% versus +30%. El uso de hipolipemiantes fue menos frecuente en el brazo atazanavir/lopinavir 8% versus 19% sin embargo los problemas de lipoatrofias y lipohipertrofias no fueron más frecuentes en el grupo atazanavir/ritonavir que en el grupo lopinavir/ritonavir.
- En el estudio AI424 - 007, lipodistrofia fue reportado en 2 a 9% de pacientes que tomaron atazanavir.; cuando se comparo con el nelfinavir este no fue considerado estadísticamente significativo ($p > 0.05$); significativas anomalías lipídicas no han sido reportados durante terapia de atazanavir en estudios clínicos controlados⁴⁹.
- La potencia de los ARV inhibidores de proteasa asociados al síndrome lipodistrófico asociado al VIH también denominado Síndrome anormal morfológico y metabólico asociado al VIH (HAMMAS) en orden descendente de potencia son Ritonavir, Lopinavir/Ritonavir, Amprenavir, Nelfinavir, Indinavir o Saquinavir y Atazanavir^{6,45,46}.
- Síndrome de Acidosis láctica ha sido reportado en asociación con terapia de atazanavir con otros ARV, en el estudio AI424-007, 2.6% de pacientes administrando atazanavir en combinación con didanosina y estavudina desarrollaron acidosis láctica (22.6 casos por 1000 paciente-año)²⁰.
- Estudios preclínicos pusieron de manifiesto un alargamiento del intervalo QT en pacientes tratados con atazanavir. Además, en un estudio clínico se observaron prolongaciones asintomáticas del intervalo PR. Por estos motivos, se debe tener precaución en pacientes con problemas de conducción cardíaca o que tomen concomitantemente otros fármacos que afecten a la misma^{6,710}.
- Estudios de farmacología animal han puesto en evidencia un riesgo de alargamiento del intervalo QT, y en un ensayo randomizado a doble ciego en individuos sanos reflejo un alargamiento del intervalo PR dosis dependiente; sin embargo en el transcurso de los ensayos clínicos no se ha demostrado ninguna alteración del intervalo QC, ni torsades de pointes, ni muerte súbita. En ensayos clínicos bloqueo de primer grado fue reportado en un 5.9% de pacientes con atazanavir y 5% de atazanavir /ritonavir^{30,46,47}. La literatura recomienda emplearse con prudencia en aquellos pacientes con problemas conocidos de la conducción cardíaca.
- Atazanavir se debe administrar con precaución en pacientes con problemas preexistentes en la conducción o cuando se administren medicamentos capaces de inducir

prolongaciones en la conducción, ya que atazanavir ha mostrado prolongaciones en el intervalo PR del electrocardiograma. Asimismo pacientes hemofílicos tipo A y B, ya que se han comunicado casos de aumentos de hemorragias, que incluyen enartrosis y hematomas de piel espontáneos ^{5,6,7,10,30,31}.

- Se ha reportado interacciones fito y farmacológicas de carácter contraindicado con la hierba de San Juan, incrementando riesgo de resistencia ARV y fracaso terapéutico; con cisaprida y pimozida incrementando el riesgo de arritmias, así como con BZD incrementa el riesgo de sedación y depresión respiratoria; con derivados de Ergot, incrementa el riesgo de vaso espasmo periférico e isquemia de extremidades y otros tejidos ^{49,50,51,52}.
- Rash ha ocurrido en pacientes con VIH tratados con atazanavir mas estavudina/lamivudina (incidencia menos del 20%), en otros ensayos clínicos (n= 1597) el tiempo promedio del inicio de rash fue 8 semanas después de la iniciación de atazanavir y la duración media fue 1.3 semanas. Rashes fueron usualmente de leves a moderados erupciones maculopapulares, aunque síndrome Stevens Jonson y eritema multiforme han sido reportados ⁴⁸.
- Efectos neurológicos: en un ensayo de 48 semanas con la combinación de Atazanavir 400 o 600 mg 1 v/día o nelfinavir 1250 mg 2 v/día mas estavudina/lamivudina en pacientes VIH no tratados (n=467) la incidencia de cefalea fue cerca del 25% en todos los grupos, la incidencia de síntomas neurológicos sistémicos (no especificados) fue también el mismo en cada grupo (cerca del 20%) ⁴⁹.

V. EVALUACIÓN FARMACOECONÓMICA

- No se han reportado estudios de costo efectividad con el tratamiento de Saquinavir en el tratamiento de HIV.
- En la siguiente tabla se considera el costo tratamiento/día y Costo tratamiento/mensual (usado como tratamiento crónico) de algunos IPs potenciados con ritonavir, considerando la dosis usual de mantenimiento en pacientes adultos ^{6,7,53}. Asimismo, se considera la proporción de costos entre estos tratamientos:

Medicamento	Dosis Diaria (mg) ^{6,7,53}	Nº de Tabletas	Costo/ unitario S/. ⁵⁴	Costo Ttto/día S/.	Costo Ttto/mes S/.	Costo ATV/Otro ttto. ARV
Lopinavir/ritonavir 133/33	400/100 (2 v/d)	6	3,010	18,60	541,80	610,05 (112.60 %)
Saquinavir 200 mg Ritonavir 100 mg	1000 100 (2 v/d)	10 2	2,00 2,415	24,830	744,90	406.95 (54.63 %)
Atazanavir 150 mg Ritonavir 100 mg	300 100	2 1	17,990 2,415	38,395	1151,85	

* Precios reportados en la L.P. N° 0001-2006-PAAG "ADQUISICION DE MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES"

- La diferencia incremental de costo mensual entre ATV/r y LPV/r es de S/. 610,05 (112,60 % mayor) por paciente y anual de S/. 7320,60 por paciente. La diferencia incremental de costo mensual entre ATV/r y SQV/r es de S/. 406.95 (54,63 % mayor) por paciente y anual de S/. 4883,40.

VI. DISPONIBILIDAD EN EL MERCADO FARMACÉUTICO

- El Atazanavir no se encuentra incluido en la 14^o Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos del MINSA.
- En el Perú, Atazanavir cuenta con 03 Registros Sanitarios vigentes a enero del 2007; se comercializa desde el año 2003 bajo la forma farmacéutica de cápsulas para administración por vía oral en la concentración de 100, 150 y 200 mg².

VII. CONCLUSIONES

- De acuerdo a la revisión realizada y a la evidencia encontrada se puede afirmar que el costo del tratamiento por paciente con atazanavir más ritonavir resulta entre 54.63 % y 112.60 % más caro que el tratamiento con otros IP. El costo del tratamiento anual con Atazanavir/r se incrementa en S/. 7320,60 en relación a Lopinavir/r y en S/. 4883,40 en relación a Saquinavir/r.
- El Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales incluye varios IP: nelfinavir, ritonavir, indinavir y lopinavir/ritonavir.
- Únicamente un ensayo clínico apoya la posología aprobada en la Unión Europea para atazanavir, en el mencionado ensayo atazanavir/ritonavir demuestra no ser inferior a lopinavir/ritonavir en pacientes pretratados. El tratamiento con ritonavir no es adecuado en pacientes que presenten más de 4 mutaciones a los IP.
- Atazanavir parece presentar una menor incidencia de alteraciones lipídicas que el resto de los IP, sin embargo la repercusión favorable de esta característica sobre la lipodistrofia y el riesgo de accidente cardiovascular no está demostrada. Atazanavir presenta la posología más favorable de todos los IP, una administración diaria, aunque son necesarias dos cápsulas para completar la dosis de 300 mg y los 100 mg de ritonavir.
- Atazanavir puede tener utilidad en pacientes pretratados (multiresistentes) con hiperlipemias severas debidas al tratamiento con un IP o en aquellos en los que la posología de una administración diaria tenga una repercusión muy grande en la adherencia al tratamiento. El hecho de que atazanavir no induzca resistencias a otros IP le otorga validez como esquema terapéutico de IP de primera línea en pacientes previamente tratados con otros grupos de antirretrovirales. Sin embargo, la menor eficacia observada en pacientes multiresistentes reduce su utilidad tras el fracaso con regímenes terapéuticos que contengan IP.
- Por las razones descritas anteriormente se considera que el medicamento atazanavir 150 mg cápsula:
 - a. No se encuentra justificada para el inicio del tratamiento en pacientes naive.
 - b. No se encuentra justificada para el tratamiento de pacientes con problemas cardiacos (principalmente enfermedades de la conducción cardiaca)
 - c. Se encuentra justificada para el Tratamiento de la infección HIV en pacientes adultos previamente tratados que cumplan con las tres condiciones siguientes:

- hayan fracasado a tratamiento antiretroviral previo, teniendo en cuenta que no se espera eficacia con atazanavir en aquellos pacientes con cepas virológicas multiresistentes a inhibidores de proteasas (>4 mutaciones)
- presenten hiperlipidemia, especialmente mixta
- no presenten enfermedad colestásica previa

VIII. RECOMENDACIONES

- La elección de la terapia en el TARGA debería tomar en cuenta la necesidad de equilibrar la eficacia, riesgo de efectos adversos, patrones de resistencia y el costo de tratamiento. Considerando que el tratamiento con Atazanavir actualmente se emplea en un reducido número de pacientes (25 pacientes - 0,4 % - reportados a Octubre del 2006), tiene un elevado costo, y existiendo otros IPs con eficacia y seguridad similar, se considera que dicho ARV debería ser adquirido bajo el sustento de la normativa sobre adquisiciones de medicamentos fuera del PNME para uso en pacientes con HIV previamente tratados que cumplan con los criterios especificados en el acápite último del rubro de conclusiones.

IX. BIBLIOGRAFIA

1. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponible en <http://www.whocc.no/atcddd/>. Accesado en Febrero del 2007.
2. Ministerio de Salud del Perú. Base de Datos PERUDIS. Accesado en Febrero del 2007.
3. Organización Mundial de la Salud. 14º Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, con acceso en http://www.who.int/medicines/publications/EML14_SP.pdf
4. Ministerio de Salud. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005, con acceso en http://www.minsa.gob.pe/infodigemid/degeco/PNME_2005.pdf
5. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2007. British Nacional Formulary Nº 52. Disponible en <http://www.bnf.org/bnf/bnf/current/openat/>. Accesado Febrero 2007.
6. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado Febrero 2007.
7. Thompson – Micromedex Drug Information for the Health Care Professional, Volume 1, USP DI 26th Edition, 2007.
8. Sistema electrónico de adquisiciones y contrataciones del Estado (SEACE), Accesado Febrero 2007 (<http://www.seace.gob.pe/>)
9. Ministerio de Salud del Perú. Base de Precios DEAUM. Accesado en Accesado Febrero 2007.
10. EMEA Public Statement, EMEA/CHMP/202649/2007 (<http://www.emea.eu.int>).
11. Cohen C, Nieto-Cisneros L, Zala C, Fessel WJ, Gonzalez-Garcia J, Gladysz A, McGovern R, Adler E, McLaren C; BMS AI424-043 Study Group. Comparison of atazanavir with lopinavir/ritonavir in patients with prior protease inhibitor failure: a randomized multinational trial. *Curr Med Res Opin.* 2005 Oct;21(10):1683-92.
12. Mobius U, Lubach-Ruitman M, Castro-Frenzel B, Stoll M, Esser S, Voigt E, Christensen S, Rump JA, Fatkenheuer G, Behrens GM, Schmidt RE. Switching to atazanavir improves metabolic disorders in antiretroviral-experienced patients with severe hyperlipidemia. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Jun 1;39(2):174-80.
13. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, Lichtenstein K, Rightmire A, Zanco S, Wilber R. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS.* 2005 Apr 29;19(7):685-94.
14. Feldt T, Oette M, Kroidl A, Gobels K, Leidel R, Sagir A, Kuschak D, Haussinger D. Atazanavir for treatment of HIV infection in clinical routine: efficacy, pharmacokinetics and safety. *Eur J Med Res.* 2005 Jan 28;10(1):7-10.
15. Grover SA, Coupal L, Gilmore N, Mukherjee J. Impact of dyslipidemia associated with Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) on cardiovascular risk and life expectancy. *Am J Cardiol.* 2005 Mar 1;95(5):586-91.
16. Anon. Boosted Reyataz comparable to Kaletra. *AIDS Patient Care STDS.* 2005 Jan;19(1):60.
17. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Delfraissy JF, Jemsek J, Rivero A, Rozenbaum W, Schrader S, Sension M, Vibhagool A, Thiry A, Giordano M. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004 Aug 15;36(5):1011-9.
18. Wood R, Phanuphak P, Cahn P, Pokrovskiy V, Rozenbaum W, Pantaleo G, Sension M, Murphy R, Mancini M, Kelleher T, Giordano M. Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004 Jun 1;36(2):684-92.

19. Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, Vincent I, Gerard L, Calvez V, Clavel F, Aboulker JP, Girard PM. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Jun;48(6):2091-6.
20. Murphy RL, Sanne I, Cahn P, Phanuphak P, Percival L, Kelleher T, Giordano M. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naive subjects: 48-week results. *AIDS*. 2003 Dec 5;17(18):2603-14.
21. Haas DW, Zala C, Schrader S, Piliero P, Jaeger H, Nunes D, Thiry A, Schnittman S, Sension M; Protocol AI424-009 Study Group. Therapy with atazanavir plus saquinavir in patients failing highly active antiretroviral therapy: a randomized comparative pilot trial. *AIDS*. 2003 Jun 13;17(9):1339-49.
22. Sanne I, Piliero P, Squires K, Thiry A, Schnittman S; AI424-007 Clinical Trial Group. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naive subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003 Jan 1;32(1):18-29.
23. Drusano GL, Bilello JA, Preston SL, O'Mara E, Kaul S, Schnittman S, Echols R. Hollow-fiber unit evaluation of a new human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor, BMS-232632, for determination of the linked pharmacodynamic variable. *J Infect Dis*. 2001 Apr 1;183(7):1126-9. Epub 2001 Mar 1.
24. RCP de Reyataz®. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Marzo de 2004. En <http://www.emea.eu.int> (consultado el 05/12/05).
25. UK Medicines Information Pharmacists Group. Atazanavir. New Medicines Profile, nº 04/15, December 2004. En: <http://www.ukmi.nhs.uk> (consultado el 05/12/05).
26. London HIV New Drugs Group. Atazanavir Update. Guidance Document, March 2004. En: <http://www.londonpharmacy.nhs.uk> (consultado el 05/12/05).
27. The British HIV Association. Clinical Guideline for Atazanavir, May 2004. En: <http://www.bhiva.org/consortium/Atazanavir.html> (consultado el 05/12/05).
28. Prescrire Redaction. Atazanavir (Reyataz) 7e inhibiteur de la protéase du HIV: un dossier encore insuffisant. *La Revue Prescrire* 2004;253:576-1-576-5.
29. Le Tiec C, et al. Clinical pharmacokinetics and summary of efficacy and tolerability of atazanavir. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 1035-50. (PubMed id:16176117)
30. American Society of Health- System Pharmacists. Drug Information. U.S.A. 2005
31. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11ª ed. Ed. McGraw – Hill Interamericana. 2006
32. Havlir DV, O'Marro SD. Atazanavir: new option for treatment of HIV infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1599-1604. (PubMed id:15156449)
33. Musial BL, et al. Atazanavir: a new protease inhibitor to treat HIV infection. *Am J Health-Syst Pharm* 2004; 61: 1365-74. (PubMed id:15287232)
34. Orrick JJ, Steinhart CR. Atazanavir. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1664-74. (PubMed id:15353575)
35. Swainston Harrison T, Scott LJ. Atazanavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2005; 65: 2309-36. (PubMed id:16266202)
36. Soni S: Atazanavir attains anti-HIV effects without altering lipid levels. *Inpharma* December 1 2001; 1316:7-8.
37. Sanne I, Piliero P, Wood R et al: Safety and antiviral efficacy of a once-daily HIV-1 protease inhibitor BMS-232632: 24 week results from a phase II clinical trial. Abstract of 40th ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy), September 2000; p 292, September 2000.
38. Haas D, Zala C, Schrader A et al: Once-daily atazanavir plus saquinavir favorably affects total cholesterol (TC) and fasting triglyceride (TG) profiles in patients failing prior PI therapy (trial AI424-009, Wk 24) (abstract LB-16). Abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. December 16-19, 2001; 1, December 16-19, 2001a.
39. Swainston Harrison T, Scott LJ. Atazanavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2005; 65: 2309-36. (PubMed id:16266202)
40. Squires K, Lazzarin A. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*.2004. Vol 36; 5: 1011-9.
41. Taburet AM, Piketty C,. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004. Vol 48; 6: 2091- 6.
42. Wood R, Phanuphak P Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2004. Vol 36; 2 : 684-92
43. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research: Atazanavir, accesado en enero 2007 (<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/pdf>)
44. Sanne I, Piliero P, Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naive subjects. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2003. Vol 32; 1 : 18-29

Producto 3: Fichas y Expedientes Técnicos para la adquisición de medicamentos, material médico y reactivos empleados en el diagnóstico y/o tratamiento de VIH/SIDA y TB MDR

45. Segerer S, Bogner J, Walli R, et al: Hyperlipidemia under treatment with proteinase inhibitors. *Infection* 1999; 27(2):77-81.
46. Currier J: Pathogenesis and epidemiology of metabolic abnormalities. HIV/AIDS Update. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/441490> (cited 11/15/03), September 19, 2002.
47. INVIMA Grupo de Farmacovigilancia. 2005. Reporte de problemas relacionados con Antirretrovirales. Boletín de Farmacovigilancia No. 8, versión nov. 2005. [Consulta enero 2007]. <http://www.invima.gov.co/version1/farmacovigilancia/BOLETIN.pdf>
48. UNAIDS. 2006. Situación De la Epidemia de SIDA 2006. Resumen Mundial. [En línea] [Consulta Febrero 2007]
49. Hennessy M, Kelleher D, Spiers JP et al: St. John's Wort increases expression of P-glycoprotein: implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53(1):75-82.
50. Anon: Public Health Advisory: Risk of drug interactions with St. John's wort and indinavir and other drugs. Food and Drug Administration, Rockville, MD, Feb 10, 2000. Available at: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/sjwort.htm>.
51. Moore LB, Goodwin B, Jones SA et al: St. John's Wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(13):7500-7502.
52. Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D et al: Indinavir concentrations and St John's Wort. *Lancet* 2000; 355:547-548.
53. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resource – limited settings: towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2006
54. MINSA. L.P. N°0001-2006-PAAG "Adquisición de medicamentos antirretrovirales. Lima. 2006
55. Maria Luisa Montes, Federico Pulido, Carlos Barros, Emilia Condes, Rafael Rubio, Concepcion Cepeda, Fernando Dronza, Antonio Antela, Jose Sanz, Enrique Navas, Pilar Miralles, Juan Berenguer, Susana Perez, Angeles Zapata, Juan J. Gonzalez-Garcia, Jose Ma Peña, J. J. Vazquez and Jose R. Arribas. Lipid disorders in antiretroviral-naive patients treated with lopinavir/ritonavir-based HAART: frequency, characterization and risk factors. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2005) 55, 800–804

INFORME TECNICO (4)

MEDICAMENTO: ABACAVIR 300 MG TABLETA

I. INTRODUCCIÓN

La epidemia del VIH/SIDA se ha convertido en uno de los problemas de Salud Pública más importantes en el mundo, no solo por la carga de enfermedad que representa para las personas sino por su trascendencia social, económica cultural y por la complejidad de su epidemiología frente al reto que representa su prevención y control³².

Según el reporte mundial 2006 (ONUSIDA), en el mundo existe un total de 38,6 millones (33,4 – 46,0 millones) de personas que viven con el VIH. Se estima que un total de 4,1 millones (3,4 – 6,2 millones) de nuevas infecciones ocurrieron en el mundo en ese mismo año y que 2,8 millones (2,4 – 3,3 millones) de muertes obedecieron a esta infección³³.

En América Latina, en el año 2005, se estimó que un total de 1,6 millones de personas vivían con el VIH y que aparecieron 140 000 nuevos casos, siendo la prevalencia en el orden de 0,6 % en la población general, en promedio. Asimismo, ocurrieron un total de 59 000 fallecimientos en la región a causa del virus del SIDA³³.

Las estimaciones de la morbilidad y mortalidad de la infección por VIH en el mundo (2003 y 2005) se resumen en el siguiente cuadro³³:

Región	Personas que viven con VIH	Nuevos casos	Prevalencia adultos (%)	Muertes por SIDA
América Latina				
2005	1,6 millones (1,2 – 2,4 millones)	140 000 (100 000 – 420 000)	0,5 (0,4 – 1,2)	59 000 (47 000 – 76 000)
2003	1,4 millones (1,1 – 2,0 millones)	130 000 (95 000 – 310 000)	0,5 (0,4 – 0,7)	51 000 (40 000 – 67 000)
Total Mundial				
2005	38,6 millones (33,4 – 46,0 millones)	4,1 millones (3,4 – 6,2 millones)	1,0 (0,9 – 1,2)	2,8 millones (2,4 – 3,3 millones)
2003	36,2 millones (31,4 – 42,9 millones)	3,9 millones (3,3 – 5,8 millones)	1,0 (0,8 – 1,2)	2,6 millones (2,2 – 3,1 millones)

En el Perú, en el año 1983, se identificaron los primeros casos de SIDA. Según reportes de la Dirección General de Epidemiología (MINSa) a diciembre del año 2005 se habían notificado un total de 17 863 casos de SIDA y 24 018 infecciones por VIH. El número de casos de SIDA notificados como fallecidos desde 1986 – 2005 fueron 6 468 personas. El total de fallecidos durante el año 2005 fue de 356. El 71.5 % de los casos notificados en 22 años de epidemia pertenecen al Departamento de Lima y la Provincia Constitucional del Callao y el 29% al resto del país.³⁴

El objetivo del tratamiento antiretroviral es reducir al máximo la carga viral en plasma y durante el mayor tiempo posible, este se debe iniciar antes de que la lesión del sistema inmunológico sea irreversible. Es preciso valorar la relación entre la necesidad de tratamiento farmacológico precoz

y el riesgo de toxicidad, por lo que se requiere compromiso y una estricta adhesión al tratamiento durante muchos años.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida es producido por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El desarrollo de drogas antiretrovirales (ARVs) está íntimamente ligado al conocimiento del ciclo biológico del virus, actuando las drogas en diferentes momentos del mismo: 1) Inhibidores de la fusión; 2) Inhibidores de la transcriptasa reversa; 3) Inhibidores de la proteasa; 4) Inhibidores de la integrasa³⁵

Los tipos de principios activos que se utilizan para el tratamiento de la infección por VIH pueden clasificarse de la siguiente manera^{35, 36}:

1. Inhibidores análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa: zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), didanosina (ddI), estavudina (d4T), abacavir (ABC) y zalcitabina.
2. Inhibidores no análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa: nevirapina (NVP), delavirdina y el efavirenz (EFV).
3. Inhibidores de la proteasa: indinavir (IDV), ritonavir, nelfinavir (NFV), lopinavir (LPV), amprenavir, atazanavir (ATV) y saquinavir (SQV).
4. Inhibidores análogos nucleótidos de la transcriptasa inversa: tenofovir
5. Inhibidores de la fusión: enfuvirtida.

Los esquemas de tratamiento para pacientes que inician tratamiento por primera vez comprenden las siguientes alternativas⁶³:

Esquema de elección			
2 ITRN		1 ITRNN	
1ra elección	Alternativas	1ra elección	2da elección
AZT + 3TC	D4T + 3TC1	EFV	NVP
Si Hb ≥ 10	Si Hb <10		

Otras alternativas en función del paciente y previa evaluación del comité de expertos: didanosina, abacavir y tenofovir. No se recomienda la combinación de los ITRN d4T + ddi, y se considera una combinación inaceptable el uso de d4T + AZT⁶³.

La terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA) está asociada a una mejoría en el pronóstico de la enfermedad. Estos regímenes consisten en tres o más medicamentos, a menudo con diferentes esquemas de dosis, requerimientos de alimentación y efectos adversos. La combinación de tres o cuatro fármacos reduce la aparición de resistencias; estas combinaciones deben tener actividad aditiva o sinérgica, mientras se asegure que su toxicidad no sea aditiva.

Según la Organización Mundial de la Salud se debe tener en cuenta una serie de aspectos al seleccionar los regímenes antirretrovirales, como por ejemplo, la potencia del medicamento, efectos secundarios, necesidad de monitorización mediante pruebas de laboratorio, posibilidad de mantener futuras opciones terapéuticas, observancia del tratamiento, enfermedades concomitantes, embarazo o la posibilidad de embarazo, la posibilidad de infección por cepas de virus con sensibilidad reducida a uno o varios antirretrovirales, disponibilidad y costo entre otros. Es importante tener en consideración la asociación de otras condiciones de morbilidad, como depresión, complicaciones cognitivas, motoras o de conducta. Todos esos factores pueden contribuir a fallos en el cumplimiento del TARGA³⁷.

La resistencia cruzada es muy común entre los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITRNNs) y también se observa con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITRNs) y entre los inhibidores de la proteasa IPs, lo que podría desarrollar un serio problema en el futuro (Vella 1997).

En la población general, las tasas de las personas que no cumplen con cualquier régimen médico varía de 15%-93%, con tasas promedio estimada de 50% (Sackett 1979, Ickovics 1997, Singh 1996). Desafortunadamente, los beneficios completos de la terapéutica con TARGA pueden requerir un cumplimiento casi perfecto (Friedland 1999). Sin la supresión sostenida de la replicación viral, las cepas virales resistentes a las drogas pueden desarrollarse más fácilmente (Gallant 2000). La monitorización de pacientes con regímenes conteniendo inhibidor de proteasa (IP), mostraron que el tomar los medicamentos de forma irregular, el no cumplimiento del régimen y otras causas de dosificaciones por debajo de la dosis óptima, llevaron a un dramático rebote de la carga viral suprimida anteriormente (Katzenstein 1997). Esto puede llevar a un fallo en el tratamiento y limitar las opciones para terapias alternativas antirretrovirales, debido a resistencia cruzada entre las drogas para el VIH (Hirsch 1998).

Se recomienda que los esquemas de primera línea para adultos y adolescentes con VIH contengan 2 INTIs más 1 INNTI ^{37,56}. Esta recomendación se basa en la evidencia clínica disponible. Los esquemas basados en la combinación de 2 INTIs más 1 INNTI son eficaces, son generalmente menos costosos que otros esquemas, tienen formulaciones genéricas, frecuentemente se encuentran disponibles en combinaciones a dosis fija y no requieren cadena de frío. Además, permiten preservar los IPs para esquemas de segunda línea ³⁷.

El abacavir está incluido en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud³ y no se encuentra dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente⁴.

En el Perú, Abacavir se comercializa bajo la forma farmacéutica de tabletas de 300 mg y solución oral de 100 mg/5 ml, existiendo a febrero del 2007, 11 Registros Sanitarios disponibles: 07 monofármacos (06 en tabletas y 01 en solución) y 04 en combinaciones a dosis fija con otros ARVs².

II. ASPECTOS GENERALES FARMACOLÓGICOS

Alternativas del PNME ⁴ :	Zidovudina 300 mg Tableta, Lamivudina 150 mg Tableta, Estavudina 40 mg Tableta, Didanosina 400 mg Tableta
ATC ¹	J05AF06 Abacavir
DCI ¹	ABACAVIR
DDD ¹	0.6 g vía oral
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS ³	Si está incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Febrero 2007

Abacavir es un Inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa (INTI). Es un potente inhibidor selectivo del VIH-1 y VIH-2, incluyendo aislados de VIH-1 con una sensibilidad reducida a

zidovudina, lamivudina, zalcitabina, didanosina o nevirapina. Abacavir es metabolizado intracelularmente a su fracción activa, carbovir 5'-trifosfato (TP). Los estudios in vitro han demostrado que su mecanismo de acción en relación con el VIH consiste en la inhibición de la enzima transcriptasa inversa del VIH, lo cual da lugar a la terminación de la cadena y a la interrupción del ciclo de replicación viral. Abacavir muestra sinergia in vitro en combinación con nevirapina y zidovudina. Ha demostrado ser aditivo en combinación con didanosina, zalcitabina, lamivudina y estavudina^{7,35,36}.

Abacavir está indicado en terapia de combinación antirretroviral para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). La demostración del beneficio del tratamiento con Abacavir se basa principalmente en los resultados de los estudios realizados con un régimen dos veces al día en pacientes adultos no tratados previamente administrado en combinación con por lo menos otros dos antirretrovirales. Abacavir requiere una mínima cantidad de tabletas (una píldora dos veces al día); la combinación de abacavir con zidovudina y lamivudina puede darse como una sola tableta dos veces al día. Abacavir puede administrarse con o sin alimentos. La dosificación recomendada para adultos y adolescentes mayores de 12 años es 600 mg por día.

Abacavir presenta una biodisponibilidad oral del 83%. La administración conjunta con alimentos retrasa la absorción y disminuye la C_{max}, pero no modifica el área bajo la curva (AUC). Atraviesa la barrera hematoencefálica en un 30-44%. Se une a proteínas plasmáticas en un 49%. Presenta un metabolismo a nivel hepático, pero no a nivel del citocromo P450, por lo que presenta mínimas interacciones con otros medicamentos, incluidos antirretrovirales inhibidores de proteasa. El 2% de la dosis administrada se excreta por vía renal^{6,7}.

En función de los resultados de las pruebas in vitro y de las principales vías metabólicas conocidas de abacavir, la posibilidad de que tengan lugar interacciones con otros medicamentos en las que esté implicado abacavir, mediadas por el citocromo P450, es baja. El P450 no desempeña una función principal en el metabolismo de abacavir y abacavir no inhibe el metabolismo mediado por la CYP 3A4. También se ha demostrado in vitro que abacavir no inhibe las enzimas CYP 3A4, CYP2C9 o CY2D6 a concentraciones clínicamente relevantes. En los estudios clínicos no se ha observado inducción del metabolismo hepático. Por lo tanto, la posibilidad de que existan interacciones con inhibidores de proteasas (IPs), antirretrovirales y otros medicamentos metabolizados por las principales enzimas P450, es escasa. Los estudios clínicos han demostrado que no se dan interacciones clínicamente significativas entre abacavir, zidovudina y lamivudina. Inductores enzimáticos potentes como rifampicina, fenobarbital y fenitoína pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de abacavir por su acción sobre las UDPglucuroniltransferasas⁵⁷.

La resistencia a abacavir se desarrolla relativamente despacio in vitro e in vivo, precisando múltiples mutaciones para alcanzar un incremento de ocho veces en la CI₅₀ sobre el virus de tipo salvaje, el cual puede ser un nivel clínicamente importante. Los aislados resistentes a abacavir pueden mostrar también una sensibilidad reducida a lamivudina, zalcitabina y/o didanosina, pero permanecen sensibles a zidovudina y estavudina.

No es probable la aparición de resistencias cruzadas entre abacavir e inhibidores de proteasa (IPs) o inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI). Se ha demostrado una sensibilidad reducida a abacavir en aislados clínicos de pacientes con replicación viral no controlada tratados previamente con otros inhibidores análogos de nucleósidos y resistentes a ellos. No es probable que los aislados clínicos con tres o más mutaciones asociadas a INTI sean sensibles a abacavir.

III. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

- Abacavir está considerado como el INTI más potente disponible actualmente, reduciendo la carga viral (CV) del VIH en 1,5-2,0 log cuando se estudió como monoterapia.
- La eficacia clínica de abacavir se ha evaluado en estudios realizados con pacientes naïve (no tratados), en los que se combinó con lamivudina y zidovudina, con inhibidores de proteasa o con una terapia cuádruple en combinación con efavirenz, lamivudina y zidovudina. También se han realizado estudios en pacientes previamente tratados con otros antirretrovirales.
- El estudio CNA 3005 fue un estudio de fase III, controlado, doble ciego y multicéntrico, comparativo frente a inhibidor de proteasa en pacientes naïve con recuentos de ARN viral de 10.000 copias/mL y CD4 100 células/mm³, con un seguimiento de 48 semanas: El esquema Abacavir+Zidovudina+Lamivudina fue administrado a 282 pacientes y 280 pacientes recibieron Indinavir+Zidovudina+Lamivudina. Se evaluó la carga viral al cabo de 16 semanas y cada 8 semanas. A las 48 semanas la combinación con abacavir mostró eficacia antiviral comparable al régimen con un inhibidor de proteasa, con un porcentaje similar de pacientes de ambos grupos con carga viral inferior a 400 copias/mL (abacavir 51% vs indinavir 51%; diferencia no significativa; IC = 95%. Sin embargo, indinavir fue más efectivo en pacientes con carga viral basal >100.000 copias/mL, en los cuales se alcanzaron valores inferiores a 50 copias/mL (45% vs 31%, respectivamente). No se observaron diferencias significativas en cuanto al incremento del recuento de células CD4 que fue similar en ambos grupos⁴².
- El estudio CNA 2007 evaluó abacavir en combinación con los antirretrovirales amprenavir + efavirenz como terapia de rescate en pacientes pretratados en los cuales la terapia con un inhibidor de proteasa fue ineficaz. La respuesta al tratamiento combinado fue superior en pacientes que no habían recibido terapia previa con análogos no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) y en pacientes con carga viral <40.000 copias/mL al inicio del estudio.
- Estudios realizados en pacientes con lipodistrofia inducida por inhibidor de proteasa y con baja carga viral (<400 copias/mL) se observó que la sustitución del inhibidor de proteasa por un esquema de abacavir + nevirapina + adefovir + hidroxiurea durante 24 semanas mantenía la carga viral y mejoraba la lipodistrofia.
- Pacientes no tratados previamente (NAIVE).- En adultos tratados con abacavir en combinación con lamivudina y zidovudina, la proporción de pacientes con niveles indetectables de carga viral (< 400 copias/ml) fue del 70%, aproximadamente (análisis de pacientes con intención de ser tratados a las 48 semanas) con el correspondiente incremento de las células CD4. Un estudio clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo en adultos ha comparado la combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina con la combinación de indinavir, lamivudina y zidovudina. Debido a la elevada proporción de interrupciones prematuras del tratamiento (el 42% de los pacientes interrumpieron el tratamiento aleatorio en la semana 48), no se pueden extraer conclusiones definitivas relativas a la equivalencia entre los regímenes de tratamiento en la semana 48. Aunque se observó un efecto antiviral similar entre los regímenes que contenían abacavir e indinavir en términos de proporción de pacientes con una carga viral indetectable (≤400 copias/ml; análisis de la población con intención de tratar (ITT), 47% frente al 49%; como análisis de

la población tratada (AT) 86% frente a 94%, para las combinaciones con abacavir e indinavir, respectivamente) los resultados favorecieron la combinación con indinavir, particularmente en el subgrupo de pacientes con una elevada carga viral (>100.000 copias/ml a nivel basal, ITT 46% frente a 55%, AT 84% frente a 93% para abacavir e indinavir, respectivamente).

- El estudio CNA30024⁵⁸, estudio clínico multicéntrico, doble ciego, controlado, evaluó 654 pacientes infectados por el VIH, no tratados previamente con terapia antirretroviral, los cuales fueron asignados aleatoriamente para recibir abacavir 300 mg dos veces al día ó zidovudina 300 mg dos veces al día, ambos en combinación con lamivudina 150 mg dos veces al día y efavirenz 600 mg una vez al día. La duración del tratamiento doble ciego fue de al menos 48 semanas. En la Población con Intención de Tratar (ITT), el 70% de los pacientes en el grupo del abacavir, en comparación con el 69 % de los pacientes en el grupo de zidovudina, alcanzaron una respuesta virológica de ARN VIH-1 plasmático < 50 copias/ml en la semana 48 (punto estimado para la diferencia del tratamiento: 0,8; 95 %IC - 6,3; 7,9). En el análisis por protocolo, la diferencia entre ambos brazos de tratamiento fue más evidente (88 % de los 12 pacientes en el grupo de abacavir, en comparación con el 95% de los pacientes del grupo de la zidovudina (punto estimado para la diferencia del tratamiento: -6,8; 95%IC -11,8; -1,7). Sin embargo, ambos análisis eran compatibles con una conclusión de no-inferioridad entre ambos grupos.
- En un estudio con 20 pacientes infectados por el VIH que recibían 300 mg de abacavir dos veces al día, con una única toma de 300 mg en las 24 horas previas al período de muestreo, la media geométrica de la vida media terminal del carbovir-TP intracelular en el estado de equilibrio fue de 20,6 horas, en comparación con la media geométrica de la vida media plasmática de abacavir en este estudio de 2,6 horas. Se espera que la cinética intracelular de 600 mg de abacavir administrados una vez al día sea similar. Estos datos apoyan el empleo de 600 mg de abacavir una vez al día para el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH. Adicionalmente, se ha demostrado la eficacia de abacavir administrado una vez al día en un estudio clínico pivotal (CNA30021)^{57,59}.
- Pacientes tratados con anterioridad: (NO NAIVE).- En adultos moderadamente expuestos a terapia antirretroviral, la adición de abacavir al tratamiento de combinación antirretroviral, proporcionó modestos beneficios en cuanto a la reducción de la carga viral (mediana del cambio 0,44 log₁₀ copias/ml a las 16 semanas). En pacientes previamente tratados intensamente con INTI, la eficacia de abacavir es muy escasa. El grado de beneficio como parte de una nueva combinación dependerá de la naturaleza y duración del tratamiento anterior que podría haber seleccionado variantes del VIH-1 con resistencia cruzada a abacavir.
- Se ha investigado el régimen de tratamiento de una vez al día de abacavir y lamivudina en un estudio de 48 semanas, multicéntrico, doble-cego, controlado (CNA30021)^{57,59} con 770 adultos infectados por el VIH, no tratados previamente. Estos fueron principalmente pacientes infectados por el VIH asintomáticos (CDC estado A). Fueron asignados aleatoriamente para recibir 600 mg de abacavir (ABC) una vez al día ó 300 mg de abacavir dos veces al día, ambos en combinación con 300 mg de lamivudina una vez al día y 600 mg de efavirenz una vez al día. Se observó un éxito clínico similar en ambos regímenes (punto estimado para la diferencia de tratamiento: -1,7; 95% IC -8,4; 4,9). De estos resultados, se puede concluir con un 95% de confianza, que la diferencia real no es mayor de un 8,4% a favor del régimen de dos veces al día. Esta diferencia potencial es

suficientemente pequeña para concluir la no-inferioridad del régimen de abacavir una vez al día respecto al régimen de abacavir dos veces al día.

- La incidencia total de fallo virológico (carga viral > 50 copias/ml) fue baja y similar en ambos grupos de tratamiento de una vez y dos veces al día (10% y 8% respectivamente). En el pequeño tamaño de muestra utilizado para los análisis genotípicos, hubo una tendencia hacia mayor grado de mutaciones asociadas a INTI en el régimen de abacavir una vez al día frente a dos veces al día. Debido a los limitados datos obtenidos de este estudio, no se pueden extraer conclusiones firmes. Datos a largo plazo con abacavir utilizado como régimen una vez al día (durante 48 semanas) son limitados.
- En el estudio CAL30001⁶⁰, 186 pacientes con fallo virológico tratados con anterioridad fueron asignados aleatoriamente y recibieron tratamiento con la combinación a dosis fija de abacavir/lamivudina (combinación a dosis fija) una vez al día o abacavir 300 mg dos veces al día más lamivudina 300 mg una vez al día, ambos en combinación con tenofovir y un IP o un INNTI durante 48 semanas. Los resultados indican que el grupo tratado con abacavir/lamivudina no fue inferior al grupo tratado con abacavir dos veces al día, basado en reducciones similares del ARN del VIH-1 medido como el área bajo la curva medio menos el basal (AAUCMB, -1,65 log₁₀ copias/ml versus 1,83 log₁₀ copias/ml respectivamente, 95% IC -0,13; 0,38). Las proporciones de ARN del VIH-1 < 50 copias/ml (50% frente a 47%) y < 400 copias/ml (54% frente a 57%) fueron también similares en cada grupo (población ITT). No obstante, estos resultados deben interpretarse con precaución ya que en este estudio sólo se incluyeron pacientes tratados previamente de forma moderada, con desequilibrio entre ambos grupos en relación con la carga viral basal.
- En el estudio ESS30008⁶¹, 260 pacientes con supresión virológica en un régimen terapéutico en primera línea con abacavir 300 mg más lamivudina 150 mg, ambos administrados dos veces al día y un IP o un INNTI, fueron asignados aleatoriamente para continuar este régimen o cambiar a abacavir/lamivudina (combinación a dosis fija), más un IP o un INNTI durante 48 semanas. Los datos a las 48 semanas indicaron que el grupo tratado con abacavir/lamivudina (CDF) fue asociado con un similar resultado virológico (no-inferior) comparado con el grupo tratado con abacavir más lamivudina, basado en las proporciones de individuos con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml (81% y 82% respectivamente, 95% IC). El estudio concluye que la combinación a dosis fija de abacavir/lamivudina 1 v/día no fue inferior a abacavir más lamivudina 2 v/día, ambos en esquemas conteniendo 1 INNTI o 1 IP en el periodo de 48 semanas.
- Las revisiones sistemáticas publicadas no establecen una mejor evidencia relacionadas con una mejor eficacia y seguridad para alguna de las combinaciones. Las guías de práctica clínica mencionan recomendaciones de la práctica, precisando que la elección se determina no solo por evidencia directa de la eficacia clínica comparativa, sino por la tolerancia y la toxicidad, la presencia de la co-morbilidad, el desarrollo de la resistencia viral, y consideraciones más pragmáticas tales como cantidad de tabletas y adherencia a la terapia. Se reconoce que ninguno de los regímenes disponibles suprimen el virus en forma definitiva, pero disminuye la carga viral hasta hacerla indetectable. Una consideración adicional es el deseo de 'preservar' los regímenes antirretrovirales más activos para "tratamiento posterior" en el curso de la terapia.

- La mayoría de los ensayos de abacavir ha usado la dosis de 300mg dos veces al día en combinación con por lo menos dos agentes antirretrovirales adicionales. Esta formulación se ha estudiado en varios escenarios clínicos diferentes: (1) como terapia inicial; (2) como suplente de un inhibidor del proteasa simplificando un régimen antiretroviral que está suprimiendo la replicación viral con éxito; (3) como intensificación de un régimen antiretroviral que esta fracasando; y (4) como parte de la terapia del rescate en los pacientes con rebote viral después de numerosos regímenes antirretrovirales.
- Se ha estudiado la eficacia antiretroviral de Abacavir en terapia combinada en tres ensayos controlados aleatorizados que involucran pacientes sin tratamiento previo NAIVE ^{41,42,43}.
- En un estudio clínico aleatorizado incluyó pacientes naive VIH en tratamiento con tres INTIs (ABC+ZDV+3TC) vs dos INTI (ZDV+3TC) durante 48 semanas, con la opción de añadir ABC u otros agentes al faltar los esquemas a las 16 semanas. En la semana 16, el 75% de los pacientes en el brazo de ABC tenían cargas virales indetectables vs. 35% en el brazo de dos INTIs (p <0.001); 74% de pacientes en el brazo de ABC mantuvieron la supresión en la semana 48 ⁴¹.
- En un estudio clínico se comparó la potencia de la terapia con tres INTIs (ABC+3TC+ZDV) versus esquemas basados en IPs, aleatorizó a 562 pacientes naive con ABC + IDV-placebo o IDV+ABC-placebo durante 48 semanas. Todos los pacientes también recibieron Combivir (AZT+3TC). Cuando se evaluó la eficacia antiretroviral no se tomó en cuenta la carga viral inicial de los pacientes, ABC+2NRTI fue equivalente a IDV+2NRTI: 51% de cada grupo tenían carga viral <400 copias/mL a las 48 semanas. Los pacientes con una carga viral >100,000 copias/mL tuvieron mejor respuesta con indinavir (45%) versus abacavir (31%) ⁴².
- Un ensayo aleatorizado de diseño abierto comparó ABC con IDV, acompañado con ZDV+3TC, para estudiar la eficacia en la reducción de la carga viral y la adhesión al esquema en 329 pacientes naive. Este estudio encontró una mejor adhesión con ABC (95%) versus IDV (72% vs. 45%, p=0.001), así como una relación de dosis-respuesta directa entre la adhesión y la probabilidad de que la carga viral sea <400copias/mL a las 48 semanas ⁴³.
- En un estudio de intensificación se aleatorizó a 185 pacientes con cargas virales detectables (encima de 400copias/mL) en esquemas dobles y triples con abacavir o con placebo más su terapia del fondo estable durante 48 semanas. Los pacientes que recibieron abacavir tuvieron más probabilidad que aquéllos en el grupo placebo de que su carga viral sea menor de 400 copias/mL a las 48 semanas (25% vs. 5% p,<0.001). Sin embargo sólo el 13% de pacientes en el brazo de Abacavir tenían CV <50copias/mL (vs. 0% de pacientes en grupo placebo). Aquí, también, la magnitud de la carga viral inicial jugó un rol importante, en el brazo de Abacavir, el 41% de pacientes con un CV básica <5000copias/mL tenían un CV <400copias/mL en la semana 48, vs. 9% de pacientes con un CV>5000copias/mL ⁴⁴.
- Tres ensayos sugieren que el esquema triple incluyendo dos INTIs + ABC es superior a la dos INTIs en pacientes NAIVE; es posiblemente equivalente a los esquemas triples conteniendo IPs en pacientes NAIVE con carga viral inicial pequeña o mediana; y es modestamente exitoso para potenciar un esquema que esta fracasando.

- Hay tres ensayos aleatorizados, de abacavir como reemplazo de inhibidores de la proteasa en esquemas estables con tres drogas supresoras. Los tres ensayos mostraron tasas elevadas de supresión viral continua en pacientes asignados aleatoriamente a esquemas con abacavir; el estudio de Martínez mostró la eficacia de abacavir para igualar a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (efavirenz y nevirapine), cuando se usaba para simplificar los esquemas terapéuticos con IPs ^{45,46,47}.
- Tres estudios retrospectivos examinaron el uso de abacavir en pacientes previamente tratados con varios esquemas de tratamiento antiretroviral, los cuales experimentaron incremento en la carga viral “de rebote” con su régimen actual (terapia de rescate). Khanna ⁴⁸ y Tenorio ⁵⁰ mostraron una pobre supresión de la carga viral en pacientes previamente tratados. Moyle ⁴⁹, por lo contrario, estudió pacientes NAIVE que fracasaron a esquemas basados en INNTI + IPs; al 58% de ellos se les administró terapia de rescate con efavirenz y abacavir, demostrando una CV < 500 copias/mL a las 24 semanas, con 97 células CD4 en promedio. En un estudio abierto de un solo brazo de ABC+ZDV+3TC en pacientes NAIVE que experimentaron rebote en la carga viral con terapia con dos INTIs, Henry et al demostraron supresión viral ligeramente exitosa a las 48 semanas, con mayor probabilidad de fracaso en los pacientes con una carga viral alta al inicio del estudio.
- Dos estudios prospectivos de diseño abierto, examinaron nuevos usos de abacavir: Kirkland ⁵² encontró una tasa elevada de supresión viral en pacientes NAIVE tratados con ABC+ZDV+3TC dos veces al día, en pacientes recluidos en los cuales se observaba la administración en forma directa (DOT). Chapuis ⁵³ trató a 41 pacientes NAIVE con infección temprana (anticuerpos positivos, conteo promedio de CD4 en 756/mm³ y carga viral promedio en 28,000 copias/mL) durante 72 semanas con esquemas de dos medicamentos, esquema de un INTI + IP (abacavir + amprenavir), encontrando que el 70% de los pacientes disminuyeron su carga viral a un valor < 50 copias/mL.
- La Organización Mundial de la Salud (OMS), recomienda conservar los regímenes que incluyen inhibidores de la proteasa (IP), usando primeramente aquellos basados en las combinaciones de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) y de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI) ^{24,37}. El resumen de los regímenes recomendados se muestra en la tabla adjunta:

Régimen	Consideraciones en el embarazo	Principales toxicidades
ZDV/3TC mas EFV ^a o NVP ^a	Sustituir NVP por EFV en mujeres embarazadas	- ZDV- relacionado con anemia - EFV-asociado a síntomas del SNC - Posible teratogenicidad del EFV - NVP-relacionado con hepatotoxicidad y rash severo
ZDV/3TC/ABC ^a	ABC datos de seguridad limitados	- ZDV-relacionado con anemia - ABC síndrome de hipersensibilidad
ZDV/3TC ^b mas RTV potenciando a un IP o NFV	LPV/r datos de seguridad limitada NFV: datos de seguridad dan más soporte	- ZDV-relacionado con anemia - NFV-asociado a diarreas - IDV-relacionado con nefrolitiasis - IP-relacionado con efectos adversos a nivel metabólico

a. ZDV/3TC es la recomendación inicial para el duo de INTIs, basados en su eficacia, toxicidad, experiencia clínica y disponibilidad de formulaciones a dosis fijas. Otros duos de INTIs incluyen d4T/3TC, d4T/ddI y ZDV/ddI dependiendo de las preferencias de cada país. ZDV/d4T nunca deben usarse juntos debido a que antagonizan entre sí.

b. RTV-PI incluye IDV/r, LPV/r, y SQV/r.

IV. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

No se recomienda el uso de abacavir durante el embarazo. No se ha demostrado el uso seguro de abacavir en el embarazo humano. Se ha demostrado que tiene lugar transferencia placentaria de abacavir y/o sus metabolitos relacionados en animales ^{6,7}.

En ratas, apareció toxicidad en el embrión en desarrollo y en el feto, pero no así en conejos. No se pudo establecer el potencial teratogénico de abacavir a partir de estudios en animales. Abacavir y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas en periodo de lactancia. Es de esperar que éstos también se excreten en la leche humana, aunque esto no ha sido confirmado. No se dispone de datos sobre la seguridad de abacavir cuando se administra a niños menores de tres meses. Se recomienda que las madres no amamenten a sus hijos mientras estén en tratamiento con abacavir ⁷.

En los estudios toxicológicos preclínicos, el tratamiento con abacavir demostró incrementar el peso del hígado en ratas y monos. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho. No existe evidencia a partir de los estudios clínicos de que abacavir sea hepatotóxico. Además, en el hombre no se ha observado autoinducción del metabolismo de abacavir o inducción del metabolismo de otros fármacos metabolizados en el hígado.

Se observó una leve degeneración del miocardio en el corazón de ratones y ratas tras la administración de abacavir durante dos años. Las exposiciones sistémicas resultaron equivalentes a 7 – 24 veces la exposición sistémica esperada en humanos. No se ha determinado la relevancia clínica de este hallazgo ^{6,7}.

Hipersensibilidad: En los estudios clínicos, aproximadamente el 5% de los individuos que recibieron abacavir desarrollaron una reacción de hipersensibilidad. En estudios clínicos realizados con abacavir 600 mg una vez al día, la tasa de hipersensibilidad comunicada permaneció dentro del rango establecido para abacavir 300 mg dos veces al día. Alguna de estas reacciones de hipersensibilidad representó un riesgo para la vida y produjo la muerte a pesar de las precauciones tomadas.

A continuación se presentan signos y síntomas de reacción de hipersensibilidad identificados a partir de estudios clínicos o de seguimiento de farmacovigilancia tras la comercialización

6,7,32,35,37,57

Tejido/ Órgano	Reacciones
Cutáneos	Erupción (generalmente maculopapular o urticariforme)
Tracto gastrointestinal	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, úlceras bucales
Tracto respiratorio	Disnea, tos, dolor de garganta, síndrome de distress respiratorio en el adulto, fallo respiratorio
Otros	Fiebre, letargo, malestar, edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia
Neurológicos/Psiquiátricos	Cefalea, parestesias
Hematológicos	Linfopenia
Hepáticos/Pancreáticos	Pruebas de función hepática elevadas, hepatitis, fallo hepático
Musculoesqueléticos	Mialgia, raramente miolisis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada
Urológicos	Creatinina elevada, fracaso renal

La erupción (81% frente a 67% respectivamente) y las manifestaciones gastrointestinales (70% frente a 54% respectivamente) se presentaron con más frecuencia en niños que en adultos. Al inicio se pensó que algunos pacientes con reacciones de hipersensibilidad presentaban gastroenteritis, enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o una afección de tipo gripal. Este retraso en el diagnóstico de hipersensibilidad dio lugar a que se continuase el tratamiento o volviera a tratarse con abacavir, conduciendo a reacciones de hipersensibilidad más graves o muerte. Generalmente, los síntomas aparecieron en las primeras seis semanas (mediana de tiempo de aparición de 11 días) de tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia. No se han identificado factores de riesgo que puedan predecir la aparición o gravedad de la hipersensibilidad a Abacavir, no obstante es probable que el tratamiento intermitente pueda incrementar el riesgo de desarrollar sensibilización y, por lo tanto, de que tengan lugar reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas.

En el caso de otros muchos acontecimientos adversos comunicados, no está claro si están relacionados con Abacavir, con el amplio número de medicamentos utilizados en el tratamiento de la infección por VIH o si son consecuencia del proceso de la enfermedad.

Con el uso de análogos de nucleósidos se han comunicado casos de acidosis láctica, a veces mortales, normalmente asociada a hepatomegalia grave y esteatosis hepática. La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia.

Disfunción mitocondrial: Se ha demostrado in vitro e in vivo que los análogos de nucleótido y nucleósido causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos in útero y/o post-parto a análogos de nucleósido. Los principales acontecimientos adversos notificados son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia).

Estos acontecimientos son a menudo transitorios. Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertensión, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto in utero a análogos de nucleótido o de nucleósido, incluso los niños VIH negativo, debe someterse a un seguimiento clínico y de laboratorio, y en caso de signos o síntomas relevantes debe ser minuciosamente investigada una posible disfunción mitocondrial.

Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales nacionales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Se ha comunicado la aparición de pancreatitis, pero la relación causal con el tratamiento con Abacavir es incierta.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Abacavir en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Abacavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Los pacientes con hepatitis B o C crónicas tratados con terapia antirretrovírica combinada tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antivírico concomitante para hepatitis B o C, deberá considerarse las interacciones probables. En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, es mayor la frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser controlados de acuerdo a la práctica estándar. Se espera que las concentraciones plasmáticas se eleven sustancialmente en estos pacientes, por lo que no se recomienda el empleo de abacavir en pacientes con alteración hepática moderada a menos que se estime necesario. Abacavir está contraindicado en pacientes con alteración hepática grave.

No se debe administrar Abacavir a pacientes con enfermedad renal en fase terminal.

Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada, en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario⁵⁷.

V. EVALUACIÓN FARMACOECONÓMICA

MEDICAMENTO	FF	Dosificación	Precio Unitario ⁶²	Nro tab	Costo Ttto día	Costo Tto mes
INTIs:						
ABACAVIR 300 mg	Tab	300mg/12h	S/. 2.49	2	S/. 4.96	148.80
DIDANOSINA 400 mg	Tab	400mg/24h	S/. 2.06	1	S/. 2.06	61.80
ESTAVUDINA 40 mg	Tab	40mg/12h	S/. 0.135	2	S/. 0.27	8.10
ESTAVUDINA 30 mg *	Tab	30mg/12h	S/. 1.42	2	S/. 2.84	85.20
LAMIVUDINA 150 mg	Tab	150mg/12h	S/. 0.23	2	S/. 0.46	13.80
ZIDOVUDINA 300 mg *	Tab	300mg/12h	S/. 0.76	2	S/. 1.52	45.60
INNTIs:						
EFAVIRENZ 200 mg *	Tab	600mg/24h	S/. 1.22	3	S/. 3.66	109.80
EFAVIRENZ 600 mg	Tab	600mg/24h	S/. 1.43	1	S/. 1.43	42.90
NEVIRAPINA 200 mg	Tab	200-400mg/24h	S/. 0.245	2	S/. 0.49	14.70
IPs:						
INDINAVIR 400 mg *	Tab	800mg/8h	S/. 0.76	6	S/. 4.56	136.80
LOPINAVIR + RITONAVIR 133.3 mg/33.3mg	Tab	400/100mg/12h	S/. 3.01	6	S/. 18.06	541.80
NELFINAVIR 250 mg *	Tab	1250mg/12h	S/. 1.95	10	S/. 19.50	585.00
RITONAVIR 100 mg	Tab	100mg/12h	S/. 2.415	2	S/. 4.83	144.90
SAQUINAVIR 200 mg	Tab	1000mg/12h	S/. 2.00	10	S/. 20.00	600.00

Fuentes:

⁶² Precios reportados en la L.P. N° 0001-2006-PAAG "ADQUISICION DE MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES"

* Precios de la II Negociación conjunta de precios de ARVs en los países de Sudamérica (cambio: 3.30)

EVALUACION DEL COSTO DE ESQUEMAS RECOMENDADOS POR LA OMS

MEDICAMENTOS DEL ESQUEMA: 01 + 02 + 03 + 04	Costo 1/día	Costo 2/día	Costo 3/día	Costo 4/día	VALOR ESQUEMA POR DIA (S/.)	VALOR ESQUEMA MENSUAL (S/.)	Variación de costo Mensual
ZDV + 3TC + NVP	1.52	0.46	0.49	0	2.47	74.10	100%
ZDV + 3TC + EFV	1.52	0.46	1.43	0	3.41	102.30	+ 28.20 38.06 %
ZDV + 3TC + ABC	1.52	0.46	4.96	0	6.94	208.20	+134.10 180.97 %
ZDV + 3TC + IDV + RTV	1.52	0.46	4.56	4.83	11.37	341.10	+267.00 360.32 %
ZDV + 3TC + NFV	1.52	0.46	19.50	0	21.48	644.40	+ 570.30 769.64 %
ZDV + 3TC + LP + RTV	1.52	0.46	18.06	0	20.04	601.20	+527.10 711.34 %

- La diferencia incremental de costo entre el esquema de tratamiento que incluye abacavir con respecto al esquema de menor costo es de S/. 134.10 mensual y S/. 1609.20 anual (180,97 % mayor).

VI. DISPONIBILIDAD EN EL MERCADO FARMACÉUTICO

- El Abacavir está incluido en la 14^a Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS (2005)³, pero no se encuentra en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales⁴
- En el Perú, el principio activo Abacavir se registra a partir del año 2000 y se comercializa en la concentración de 300 mg bajo la forma farmacéutica de comprimidos, tabletas y tabletas recubiertas. y 100 mg/5ml para administración por vía oral. Actualmente, se encuentran 11 registros sanitarios vigentes autorizados por la DIGEMID (07 monofármacos y 04 combinaciones a dosis fijas)²
- Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa registrados en el Perú se presentan en el siguiente cuadro:²

Medicamento	Nº Registros Sanitarios	Observaciones
Didanosina	21 (19 tabletas y 02 soluciones)	04 Nacionales
Lamiduvina	48 (39 tabletas y 03 soluciones)	14 Nacionales
Estavudina	28 (27 tabletas y 01 polvo para solución)	13 Nacionales
Zidovudina	45 (37 tabletas, 07 soluciones, 01 inyectable)	22 Nacionales
Abacavir	11 (10 tabletas, 01 solución)	11 Importados

Leyenda: Tabletas = comprimidos, tabletas, cápsulas; Soluciones = jarabes, emulsiones, soluciones (para administración por vía oral).

- El Abacavir se reporta en el informe de precios de medicamentos que se hace a la DIGEMID. Las entidades que reportaron compras en el año 2006 fueron ESSALUD y el MINSA⁹.

VII. CONCLUSIONES

- Abacavir constituye un nuevo antirretroviral inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa). En estudios en los que se evaluó en combinación con zidovudina y lamivudina (3 INTI) ha mostrado una eficacia comparable a una terapia combinada con inhibidor de proteasa en pacientes naive. En pacientes previamente tratados y pacientes con carga viral >100.000 copias/mL la eficacia ha sido inferior. La eficacia de Abacavir se basa principalmente en resultados de estudios realizados en pacientes adultos no tratados previamente, empleando un régimen de Abacavir 300 mg dos veces al día en combinación con zidovudina y lamivudina.
- Abacavir es un medicamento que no se encuentra considerado en el PNME vigente y sí en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS.
- El perfil de seguridad de abacavir limita su utilización en pacientes con infección por HIV. La reacción de hipersensibilidad a abacavir constituye el efecto adverso más grave descrito en un 3% de los pacientes tratados, con una mortalidad de 1/10.000 pacientes tratados.
- Los esquemas terapéuticos ARVs que incluyen abacavir resultan por lo menos un 181 % más costoso que el régimen de menor costo recomendado por la OMS.

- Por las razones descritas anteriormente, se considera que el medicamento abacavir 300 mg tabletas:
 - a. No se encuentra justificado para el inicio del tratamiento en pacientes naive.
 - b. No se encuentra justificado para el tratamiento de pacientes previamente tratados con una carga viral elevada.
 - c. No se encuentra justificada en regímenes de intensificación en pacientes que experimentan falla terapéutica con incremento “de rebote” en la carga viral
 - d. Se encuentra justificada para el uso en pacientes adultos previamente tratados que cumplan con los siguientes criterios:
 - Experimenten reacciones adversas severas (ej: anemia por zidovudina, neuropatía por lamivudina o didanosina) que obliguen al retiro de alguno de los medicamentos de los esquemas de tratamiento, en las condiciones en la que se encuentren contraindicados todos los esquemas que incluyen a medicamentos incluidos en el PNME
 - Posean una carga viral considerada como leve a moderada.
 - Pueda proveerse monitoreo estrecho de las reacciones adversas severas que posee abacavir.
 - Hayan fracasado a tratamiento antiretroviral previo, teniendo en cuenta que no se espera eficacia con abacavir en aquellos pacientes con cepas virológicas multiresistentes a INTI inversa y en forma cruzada con los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

VIII. RECOMENDACIONES

- Se recomienda la inclusión de Abacavir en el PNME para uso en pacientes con HIV que cumplan con los criterios especificados en el último acápite del rubro de conclusiones. Este medicamento debe considerarse para uso con restricciones en el PNME.

IX. BIBLIOGRAFIA

1. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponible en <http://www.whocc.no/atcddd/>
2. Ministerio de Salud del Perú. Base de Datos PERUDIS. Accesado en Febrero del 2007.
3. Organización Mundial de la Salud. 14° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, con acceso en http://www.who.int/medicines/publications/EML14_SP.pdf
4. Ministerio de Salud. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005, con acceso en http://www.minsa.gob.pe/infodigemid/degeco/PNME_2005.pdf
5. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2005. British National Formulary Nº 50. Disponible en <http://www.bnf.org/bnf/bnf/current/openat/>. Accesado Noviembre 2007.
6. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en febrero del 2007
7. Thompson – Micromedex Drug Information for the Health Care Professional, Volume 1, USP DI 26th Edition, 2007.
8. Sistema electrónico de adquisiciones y contrataciones del Estado (SEACE), accesado en noviembre del 2005 en <http://www.seace.gob.pe/>
9. Ministerio de Salud del Perú. Base de Precios DEAUM. Accesado en Febrero del 2007.
10. EMEA Public Statement, EMEA/CHMP/202649/2004, 21 December 2004 (<http://www.emea.eu.int>).
11. Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, y cols. Abacavir/Combivir (ABC/COM) is comparable to Indinavir/Combivir in HIV-1-infected antiretroviral therapy naïve adults: preliminary results of a 48-week open label study (CNA3014). Program and abstracts of The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 8-11, 2001; Buenos Aires, Argentina. Abstract 63.
12. Staszewski S, Keiser P, Gathe J, y cols. Comparison of antiviral response with abacavir/Combivir to indinavir/Combivir in therapy-naive adults at 48 weeks (CNA3005). Program and abstracts of the 39th

Producto 3: Fichas y Expedientes Técnicos para la adquisición de medicamentos, material médico y reactivos empleados en el diagnóstico y/o tratamiento de VIH/SIDA y TB MDR

- Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; San Francisco, California; September, 26-29, 1999. Abstract 505.
13. Ruane P, Parenti D, Hesselthaler S, y cols. The PI-sparing compact quad regimen of Combivir (COM)/abacavir (ABC)/efavirenz (EFV) is potent and well-tolerated in antiretroviral therapy (ART) naïve subjects with high viral loads: 24-week data. Program and abstracts of The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 8-11, 2001; Buenos Aires, Argentina. Abstract 221.
 14. ANON: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. United States Department of Health and Human Services. Rockville, MD, USA. 2005. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>; Accesado en Febrero del 2007.
 15. Blatt SP et al. Total lymphocyte count as a predictor of absolute CD4+ count and CD4+ percentage in HIV-infected persons. JAMA 1993 Feb 3;269(5):622-6
 16. French N, Mujugira A, Nakiyingi J, Mulder D, Janoff EN, Gilks CF. Immunological and clinical staging in HIV-1-infected Ugandan adults are comparable and provide no evidence of rapid progression but poor survival with advanced disease. J AIDS 1999;22:509-516
 17. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 'AIDS epidemic update -- December 2001.' Available at: http://www.unaids.org/epidemic_update/report_dec01/index.html
 18. AIDS Drug Policy. Ministry of Health Brazil. Available at http://www.aids.gov.br/assistencia/aids_drugs_policy.htm
 19. Improving access to antiretroviral therapy in Latin America. reference to Argentina program. Family Health International. Available at <http://www.fhi.org/en/aids/impact/iohiv/ioh11/ioh16.html>
 20. Djomad G, Roels T, Chorba T, Diomandé F, Nkengasong J, Monga B, Maurice C, Wiktor SZ. HIV/AIDS Drug Access Initiative: Preliminary report covering the period August 1998-March 2000. Ministère de la Santé, Programme National de Lutte contre le SIDA/MST/TUB, République de Côte d'Ivoire, May 2000. Disponible en www.unaids.org/publications/documents/care/UNAIDS_DAI/cote_ivoire_drug_access_initiative.doc accesado en Febrero del 2007
 21. Source: Laurent C, Diakhaté N, Ngom Gueye NF, Touré MF, Sow PS, Faye MA, Gueye M, Lanièce I, Touré Kane TC, Liégeois F, Vergne L, Mboup S, Badiane S, Ndoye I, Delaporte E. The Senegalese government HAART initiative: an 18- month follow- up study of feasibility, effectiveness, adherence, toxicity and viral resistance. [Abstract and Poster 460-W] 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, Washington, USA, February 24 - 28, 2002.
 22. d'Adesky A-C, HIV meds come to rural Haiti, The AmFAR Treatment Insider, October-November 2001 2(5):5-8. Disponible en: <http://199.105.91.6/treatment/HIV+/insidermenu.html>.
 23. S. Pujari, E. Naik, A. Patel, and S. Bhagat. Safety, Tolerability, and Efficacy of Nevirapine-Based HAART amongst Antiretroviral Naïve HIV-1-Infected Patients in India. Paper presented at the 9th Retrovirus Conference, Washington State Convention and Trade Center, Seattle, February 24th-28th 2002. Disponible en www.retroconference.org
 24. WHO. 'Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: Guidelines for a public health approach'. WHO 2002.
 25. National Health and Medical Research Council of Australia. How to use the evidence: assessment and application of scientific evidence. Available at: <http://www.nhmrc.gov.au/publications/pdf/cp69.pdf>
 26. Gilbert, PB et al. Virologic and Regimen Termination Surrogate End Points in AIDS Clinical Trials. JAMA 2001; 285: 777-784
 27. Skowron, G. Base Line CD4 Cell Count, Not Viral Load, Correlates with Virologic Suppression Induced by Potent Antiretroviral Therapy. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome 2001; 28: 313-319
 28. Hill, AM et al. Meta-Analysis of Antiretroviral Effects on HIV-1 RNA, CD4 Cell Count and Progression to AIDS or Death. Antiviral Therapy 1998; 3: 139-145.
 29. Babiker A et al. Human immunodeficiency virus type I RNA level and CD4 count as prognostic markers and surrogate end points: a meta-analysis. AIDS Research and Human Retroviruses 2000; 16: 1123-1133.
 30. Carpenter, CCJ et al. Antiretroviral Therapy in Adults: Updated Recommendations of the International AIDS Society – USA Panel (Consensus Statement). JAMA: 2000; 283: 381-390
 31. Gallant, JE. Strategies for Long-term Success in the Treatment of HIV Infection. JAMA 2000; 283: 1329-1334
 32. INVIMA Grupo de Farmacovigilancia. 2005. Reporte de problemas relacionados con Antirretrovirales. Boletín de Farmacovigilancia No. 8, versión nov. 2005. <http://www.invima.gov.co/version1/fármaco-vigilancia/BOLETIN.pdf>
 33. UNAIDS/WHO. Informe Mundial de la epidemia del SIDA. Mayo. 2006
 34. MINSA. Análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú - Bases epidemiológicas para la prevención y el control. Dirección General de Epidemiología. Lima. 2006
 35. American Society of Health- System Pharmacists. Drug Information. U.S.A. 2005
 36. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11ª ed. Ed. McGraw – Hill Interamericana. 2006
 37. WHO. Safe and Effective Use of Antiretroviral Treatments in Adults with particular reference to resource limited settings. WHO/HSI/2000.04
 38. Rutherford, GW et al. Three- or Four- versus Two-Drug Antiretroviral Maintenance Regimens for HIV Infection. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 1, 2002

39. Darbyshire, J et al. (AZT) versus AZT plus didanosine (ddI) versus AZT plus zalcitabine (ddC) in HIV Infected Adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue I, 2002
40. Jordan et al. Systematic review and meta-analysis of evidence for increasing numbers of drugs in antiretroviral combination therapy. *BMJ* 2002;324: 1-10
41. Spreen B, Greenberg S, Lafon S, Clumeck N, Peters B, Fischl M, Rubio R, Gould J, Boone G, West M. Ziagen (abacavir, ABC, 1592) combined with 3TC & ZDV is highly effective and durable through 48 weeks in HIV-1 infected antiretroviral-therapy-naive subjects (CNA3003). In: 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 1999 Jan 31-Feb 4 1999; 1999.
42. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, Raffi F, Gathe J, Brotas V, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *Jama* 2001;285(9):1155-63.
43. Jordan J, P. Cahn, and A. Vibhagool for the CNA3014 Study Team. Predictors of Adherence and Efficacy in HIV-1-Infected Patients Treated with Abacavir/Combivir (ABC/COM) or Indinavir/Combivir (IDV/COM): Final 48-Week Data from CNA3014. In: 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002 Feb 24-29, 2002; Seattle, WA; 2002.
44. Katlama C, Clotet B, Plettenberg A, Jost J, Arasteh K, Bernasconi E, et al. Intensification of stable background therapy with abacavir in antiretroviral therapy experienced patients: 48-week data from a randomized, double-blind trial. *HIV Med* 2001;2(1):27-34.
45. Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, Gerstoft J, Staszewski S, Montaner J, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *Aids* 2001;15(12):1517-26.
46. Katlama C, Clumeck N, Fenske S, Mallolas J, Lefeuvre A, Beauvais L. Use of Trizivir to simplify therapy in HAART-experienced patients with long-term suppression of HIV-RNA: TRIZAL study (AZL30002)--24 week results. In: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2001 Feb 4-8, 2001; Chicago, IL; 2001.
47. Martinez I, D. Podzamczar, E. Ribera, P. Domingo, H. Knobel, D. Dalmau, M. Riera, E. Pedrol, L. Force, J. Llibre, F. Segura, C. Richart, C. Cortes, M. Javaloyas, M. Aranda, and J. M. Gatell. Switching Protease Inhibitors to Nevirapine (NEV), Efavirenz (EFA) or Abacavir (ABA): A Randomized, Multicenter, Open-Label, Simplification Trial. In: 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002 Feb 24-28, 2002; Seattle, WA; 2002.
48. Khanna et al. Salvage therapy with abacavir plus a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and a protease inhibitor in heavily pre-treated HIV-1 infected patients. *Swiss HIV Cohort Study. AIDS* 2000;14:791-799.
49. Moyle et al. Salvage therapy with abacavir plus efavirenz or nevirapine in HIV-1-infected persons with previous nucleoside analogue and protease inhibitor use. *AIDS* 2000;14:1453-1454.
50. Tenorio AR, Irlanda IE, Narkiewicz E, Smith KY, Kessler HA, Sha BE. Efficacy and safety of the combination of efavirenz and abacavir in HIV-1-infected patients failing antiretroviral therapy. *Aids* 2000;14(10):1470-1.
51. Henry K, Wallace RJ, Bellman PC, Norris D, Fisher RL, Ross LL, et al. Twice-daily triple nucleoside intensification treatment with lamivudine- zidovudine plus abacavir sustains suppression of human immunodeficiency virus type 1: results of the TARGET Study. *J Infect Dis* 2001;183(4):571-8.
52. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, Paar D, Gensler T, Graham NM, et al. Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naive, incarcerated patients with HIV infection taking directly observed treatment. *Clin Infect Dis* 2002;34(4):511-8.
53. Chapuis A, Rizzardini G.P., Pantaleo G., Lazzarin A., McDade H., Spreen W., Steel H., Vafdis I., Meylan P., Bart P.A., Meuwly J.Y., Corbataux J.M., Weibon C., Graziosi C., Chave J.P., Gallant S. Combination Ziagen (abacavir/ABC)/amprenavir(141, APV-USAN) therapy in HIV-1 infected antiretroviral naive subjects with CD4+ counts>400 cells/microliter and plasma HIV-1 RNA>5000 copies/mL. In: 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 1999 Jan 31-Feb 4, 1999; 1999.
54. Staszewski S, Katlama C, Harrer T, Massip P, Yeni P, Cutrell A, et al. A dose-ranging study to evaluate the safety and efficacy of abacavir alone or in combination with zidovudine and lamivudine in antiretroviral treatment-naive subjects. *Aids* 1998;12(16):F197-202.
55. ANON. Abacavir "les risques limitent l'utilité. *La Revue Prescrire* 2000;20(203):103-106.
56. Ministerio de Salud. R.M. N° 311-2005/MINSA. Se aprueba la Norma Técnica N° 004-MINSA/DGSP-V.02: Norma Técnica para el tratamiento antiretroviral de gran actividad – TARGA en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Lima. 2005.
57. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research: Abacavir, accedido en febrero 2007 (<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/pdf>)
58. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, Gerstoft J, Buendia CB, Brand JD, Brothers CH, Hernandez J, Castillo SA, Bonny T, Lanier ER, Scott TR; CNA30024 Study Team. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*. 2004 Oct 1;39(7):1038-46.
59. Moyle GJ, DeJesus E, Cahn P, Castillo SA, Zhao H, Gordon DN, Craig C, Scott TR; Ziagen Once-Daily in Antiretroviral Combination Therapy (CNA30021) Study Team. Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults: results of the Ziagen Once Daily in Antiretroviral Combination Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Apr 1;38(4):417-25

Producto 3: Fichas y Expedientes Técnicos para la adquisición de medicamentos, material médico y reactivos empleados en el diagnóstico y/o tratamiento de VIH/SIDA y TB MDR

60. Lamarca A, Clumeck N, Plettenberg A, Domingo P, Fu K, Craig C, Zhao H, Watson M, Gordon D, Scott T. Efficacy and safety of a once-daily fixed-dose combination of abacavir/lamivudine compared with abacavir twice daily and lamivudine once daily as separate entities in antiretroviral-experienced HIV-1-infected patients (CAL30001 Study). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006 Apr 15;41(5):598-606.
61. Sosa N, Hill-Zabala C, Dejesus E, Herrera G, Florance A, Watson M, Vavro C, Shaefer M. Abacavir and lamivudine fixed-dose combination tablet once daily compared with abacavir and lamivudine twice daily in HIV-infected patients over 48 weeks (ESS30008, SEAL). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Dec 1;40(4):422-7
62. MINSA. L.P. N°0001-2006-PAAG "Adquisición de medicamentos antirretrovirales. Lima. 2006
63. MINSA. Resolución Ministerial N° 311-2005/MINSA. Se aprueba la Norma Técnica N° 004-MINSA/DGSP-V.02: "Norma Técnica para el Tratamiento Antiretroviral de Gran Actividad – TARGA en Adultos Infectados por el virus de la Inmunodeficiencia Humana"

INFORME TECNICO (05)

MEDICAMENTO: ESTAVUDINA/LAMIVUDINA/NEVIRAPINA **40/150/200 MG TABLETAS VIA ORAL**

I. INTRODUCCIÓN

La epidemia del VIH/SIDA se ha convertido en uno de los problemas de Salud Pública más importantes en el mundo, no solo por la carga de enfermedad que representa para las personas sino por su trascendencia social, económica cultural y por la complejidad de su epidemiología frente al reto que representa su prevención y control²³.

Según el reporte mundial 2006 (ONUSIDA), en el mundo existe un total de 38,6 millones (33,4 – 46,0 millones) de personas que viven con el VIH. Se estima que un total de 4,1 millones (3,4 – 6,2 millones) de nuevas infecciones ocurrieron en el mundo en ese mismo año y que 2,8 millones (2,4 – 3,3 millones) de muertes obedecieron a esta infección²⁴.

En América Latina, en el año 2005, se estimó que un total de 1,6 millones de personas vivían con el VIH y que aparecieron 140 000 nuevos casos, siendo la prevalencia en el orden de 0,6 % en la población general, en promedio. Asimismo, ocurrieron un total de 59 000 fallecimientos en la región a causa del virus del SIDA²⁴.

Las estimaciones de la morbilidad y mortalidad de la infección por VIH en el mundo (2003 y 2005) se resumen en el siguiente cuadro²⁴:

Región	Personas que viven con VIH	Nuevos casos	Prevalencia adultos (%)	Muertes por SIDA
América Latina				
2005	1,6 millones (1,2 – 2,4 millones)	140 000 (100 000 – 420 000)	0,5 (0,4 – 1,2)	59 000 (47 000 – 76 000)
2003	1,4 millones (1,1 – 2,0 millones)	130 000 (95 000 – 310 000)	0,5 (0,4 – 0,7)	51 000 (40 000 – 67 000)
Total Mundial				
2005	38,6 millones (33,4 – 46,0 millones)	4,1 millones (3,4 – 6,2 millones)	1,0 (0,9 – 1,2)	2,8 millones (2,4 – 3,3 millones)
2003	36,2 millones (31,4 – 42,9 millones)	3,9 millones (3,3 – 5,8 millones)	1,0 (0,8 – 1,2)	2,6 millones (2,2 – 3,1 millones)

En el Perú, en el año 1983, se identificaron los primeros casos de SIDA. Según reportes de la Dirección General de Epidemiología (MINSa) a diciembre del año 2005 se habían notificado un total de 17 863 casos de SIDA y 24 018 infecciones por VIH. El número de casos de SIDA notificados como fallecidos desde 1986 – 2005 fueron 6 468 personas. El total de fallecidos durante el año 2005 fue de 356. El 71.5 % de los casos notificados en 22 años de epidemia pertenecen al Departamento de Lima y la Provincia Constitucional del Callao y el 29% al resto del país.²⁵

El objetivo del tratamiento antiretroviral es reducir al máximo la carga viral en plasma y durante el mayor tiempo posible, este se debe iniciar antes de que la lesión del sistema inmunológico sea irreversible. Es preciso valorar la relación entre la necesidad de tratamiento farmacológico precoz

y el riesgo de toxicidad, por lo que se requiere compromiso y una estricta adhesión al tratamiento durante muchos años.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida es producido por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El desarrollo de drogas antiretrovirales (ARVs) está íntimamente ligado al conocimiento del ciclo biológico del virus, actuando las drogas en diferentes momentos del mismo: 1) Inhibidores de la fusión; 2) Inhibidores de la transcriptasa reversa; 3) Inhibidores de la proteasa; 4) Inhibidores de la integrasa:²⁶

Los tipos de principios activos que se utilizan para el tratamiento de la infección por VIH pueden clasificarse de la siguiente manera^{26,27}:

1. Inhibidores análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa: zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), didanosina (ddI), estavudina (d4T), abacavir (ABC) y zalcitabina.
2. Inhibidores no análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa: nevirapina (NVP), delavirdina y el efavirenz (EFV).
3. Inhibidores de la proteasa: indinavir (IDV), ritonavir, nelfinavir (NFV), lopinavir (LPV), amprenavir, atazanavir (ATV) y saquinavir (SQV).
4. Inhibidores análogos nucleótidos de la transcriptasa inversa: tenofovir
5. Inhibidores de la fusión: enfuvirtida.

Los esquemas de tratamiento para pacientes que inician tratamiento por primera vez comprenden las siguientes alternativas³²:

Esquema de elección			
2 ITRN		1 ITRNN	
1ra elección	Alternativas	1ra elección	2da elección
AZT + 3TC	D4T + 3TC1	EFV	NVP
Si Hb ≥ 10	Si Hb <10		

Otras alternativas en función del paciente y previa evaluación del comité de expertos: didanosina, abacavir y tenofovir. No se recomienda la combinación de los ITRN d4T + ddi, y se considera una combinación inaceptable el uso de d4T + AZT³².

La terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA) está asociada a una mejoría en el pronóstico de la enfermedad. Estos regímenes consisten en tres o más medicamentos, a menudo con diferentes esquemas de dosis, requerimientos de alimentación y efectos adversos. La combinación de tres o cuatro fármacos reduce la aparición de resistencias; estas combinaciones deben tener actividad aditiva o sinérgica, mientras se asegure que su toxicidad no sea aditiva.

Según la Organización Mundial de la Salud se debe tener en cuenta una serie de aspectos al seleccionar los regímenes antirretrovirales, como por ejemplo, la potencia del medicamento, efectos secundarios, necesidad de monitorización mediante pruebas de laboratorio, posibilidad de mantener futuras opciones terapéuticas, observancia del tratamiento, enfermedades concomitantes, embarazo o la posibilidad de embarazo, la posibilidad de infección por cepas de virus con sensibilidad reducida a uno o varios antirretrovirales, disponibilidad y costo entre otros. Es importante tener en consideración la asociación de otras condiciones de morbilidad, como depresión, complicaciones cognitivas, motoras o de conducta. Todos esos factores pueden contribuir a fallos en el cumplimiento del TARGA²⁸.

La resistencia cruzada es muy común entre los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITRNNs) y también se observa con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa

(ITRNs) y entre los inhibidores de la proteasa IPs, lo que podría desarrollar un serio problema en el futuro (Vella 1997).

En la población general, las tasas de las personas que no cumplen con cualquier régimen médico varía de 15%-93%, con tasas promedio estimada de 50% (Sackett 1979, Ickovics 1997, Singh 1996). Desafortunadamente, los beneficios completos de la terapéutica con TARGA pueden requerir un cumplimiento casi perfecto (Friedland 1999). Sin la supresión sostenida de la replicación viral, las cepas virales resistentes a las drogas pueden desarrollarse más fácilmente (Gallant 2000). La monitorización de pacientes con regímenes conteniendo inhibidor de proteasa (IP), mostraron que el tomar los medicamentos de forma irregular, el no cumplimiento del régimen y otras causas de dosificaciones por debajo de la dosis óptima, llevaron a un dramático rebote de la carga viral suprimida anteriormente (Katzenstein 1997). Esto puede llevar a un fallo en el tratamiento y limitar las opciones para terapias alternativas antirretrovirales, debido a resistencia cruzada entre las drogas para el VIH (Hirsch 1998).

La adherencia se define como el grado al cual el paciente puede seguir las instrucciones médicas. Varios factores influyen en la adherencia como la combinación de medicamentos, los cuales son difíciles de tomar debido al número de tabletas o restricciones por la alimentación; los costos de tratamiento, dificultades en el acceso a servicios de salud y la falta de disponibilidad de medicamentos en las áreas más remotas. Debido a que la erradicación del virus de la inmunodeficiencia humana no es probable con los tratamientos actuales y la interrupción del tratamiento es desaconsejable, el tratamiento para VIH es de por vida, algunos estudios han demostrado que la adherencia a los medicamentos prescritos por largo periodos de tiempo es pobre. Por lo tanto la adherencia al tratamiento es un factor crítico para el éxito de los esquemas HAART, existen varios estudios que documentan que es necesario niveles altos de adherencia para asegurar niveles máximos y durables para la supresión del virus ⁹. *Las presentaciones a dosis fijas de los medicamentos mejoran la adherencia al tratamiento al disminuir el número de tabletas que ingiere el paciente* ¹⁰. La no adherencia al tratamiento antiviral puede ocasionar rebote de los niveles virales y la presencia de concentraciones subóptimas del medicamento el desarrollo rápido de resistencia antibacteriana.

La piedra angular en la construcción de un esquema de tratamiento efectivo de segunda línea por falla terapéutica es el componente Inhibidor de Proteasa (IP). Es crítico para el éxito de la supresión virológica y duración de la respuesta, maximizar la potencia del IP. Por esta razón, un potenciador de IP como ritonavir se recomienda como la base del régimen de segunda línea. La OMS recomienda que si LPV/r no es una opción (ausencia de cadena de frío), las alternativas serían SQV/r, ATV/r y FPV/r. La combinación IDV/r es efectiva pero la incidencia de nefrolitiasis y el requerimiento de ingesta de líquido diario hacen esta elección menos atractiva ^{4,11,37}.

La combinación de estavudina/lamivudina/nevirapina no está incluida en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud ¹ y no se encuentra dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente ².

En el Perú, el medicamento estavudina/lamivudina/nevirapina se comercializa bajo la forma farmacéutica de tabletas en la concentración de 40/150/200 mg, existiendo a febrero del 2007, 04 Registros Sanitarios disponibles ³.

II. ASPECTOS GENERALES FARMACOLÓGICOS

Alternativas del PNME:	Estavudina 150 mg tabletas Lamivudina 200 mg tabletas Nevirapina 40 mg tabletas
ATC ¹	J05AF04 Estavudina J05AF05 Lamivudina J05AG01 Nevirapina
DCI ¹	Estavudina / Lamivudina / Nevirapina
DDD ¹	
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales OMS ³	No está incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Febrero 2007

- La nevirapina es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa. A diferencia de los análogos de los nucleótidos, para ser activa no necesita de una fosforilación. Su acción es unirse a la transcriptasa inversa e inactivar la enzima de una manera no competitiva, lamivudina y estavudina son inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa. ^{11,12,13}
- La estavudina se absorbe rápidamente con alimentos, alcanza 86.4% de biodisponibilidad, concentración máxima 1h después de su administración, Vd de 0.5L/kg, se distribuye en el espacio extravascular, 1-1.6 de tiempo de vida media, pobre unión a proteínas plasmáticas, no se conoce claramente el metabolismo y cerca del 40% se excreta a nivel renal. La lamivudina Se absorbe rápidamente después de una administración oral, se distribuye en el espacio extravascular, presenta un volumen de distribución independiente de la dosis y que no es relacionado con el peso corporal; volumen de distribución es igual a 1.3L/kg, menos del 36% se une a proteínas plasmáticas, en el metabolismo el 5.6% genera un metabolito: transulfóxido; presenta una biodisponibilidad de 66% en niños y 87% en adultos, tiempo de vida media 2 horas en niños y 5-7 horas en adulto, se elimina sin cambios a nivel renal. La nevirapina se absorbe rápidamente: no es afectado por los alimentos, se distribuye ampliamente, cruza la placenta y se excreta en la leche materna, cerca del 60% se une a proteínas plasmáticas alcanza su concentración máxima a las 4 horas, se metaboliza extensamente a nivel hepático, los metabolitos son primariamente eliminados en orina, un pequeño porcentaje del fármaco es excretado en heces. ^{11,12,13}
- Un ensayo randomizado evaluó la bioequivalencia entre la presentación de una sola tableta con lamivudina/nevirapina/estavudina y la administración en tabletas separadas de los mismos principios activos en sujetos sanos luego de un periodo libre de medicamentos por 19 días, encontraron que los parámetros farmacocinéticos eran comparables, los autores concluyen que ambos tratamientos son bioequivalentes en lo que respecta a la absorción. ¹⁴
- Un ensayo clínico evaluó la bioequivalencia de la combinación a dosis fijas de lamivudina/estavudina y nevirapina en comparación a la administración separada de los mismos medicamentos en voluntarios sanos. Encontraron que ambas formas de administración eran bioequivalentes en los parámetros farmacocinéticos evaluados (C_{max} , T_{max} , AUC_{0-t} , $t_{1/2}$ y $AUC\%$) y concluyen que ambas formulaciones son bioequivalentes. ¹⁵

III. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

- Se identificó un estudio clínico en el que evaluó la eficacia de la combinación a dosis fijas de nevirapina, lamivudina, estavudina (3TC/d4T/NVP) en el tratamiento de VIH en pacientes infectados. En el estudio se incluyeron 101 pacientes; en la semana 24 de tratamiento disminuyó el RNA viral $3.6 (0.7) \log_{10}$ copias/mL ($P < 0.001$, IC 95 %), el 80% de los pacientes tuvo RNA viral < 400 copias/mL en el análisis de intención para tratar, el recuento medio de CD4 en la semana 24 fue de $155.1 \text{ células/mm}^3$, el aumento promedio fue de 96.5 células/mL ($P < 0.001$). El 12 % de pacientes desarrolló erupciones en la piel y el 7 % hepatotoxicidad. Los autores concluyen que la combinación a dosis fijas de 3TC/d4T/NVP es segura y efectiva para el incremento de los recuentos de CD4 y la supresión del RNA viral en la semana 24 de tratamiento en pacientes con infección por el VIH.¹⁷
- Un ensayo clínico multicéntrico evaluó la efectividad de la combinación a dosis fijas de 3TC/d4T/NVP en pacientes adultos con infección por VIH. Se incluyeron 60 pacientes en el estudio con duración de 24 semanas. Se evaluó el recuento de CD4 y el ARN viral y se encontró que luego de 24 semanas de tratamiento el RNA viral era < 400 copias/mL en el 80% de los pacientes, el recuento de células CD4 aumentó en un 83 células/uL . La adherencia al tratamiento fue del 99%. Los autores concluyen que la combinación a dosis fijas de nevirapina, lamivudina y estavudina es eficaz para el tratamiento de la infección de VIH.¹⁶
- Se identificó un ensayo clínico multicéntrico a partir de una revisión sistemática de la Base de Datos Cochrane conducido en 14 países, con un total de 1216 pacientes naive. Se encontró que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la eficacia entre nevirapina y efavirenz cuando se usan en combinación con lamivudina y estavudina (IC = 95 %). No hubo diferencia estadística significativa entre la administración de dosis 1 vez/día o dosis 2 veces/día (IC = 95 %).²¹
- En un estudio de cohortes observacional a largo plazo se evaluaron los registros de 6861 pacientes con HIV/SIDA con un esquema de tratamiento de 3TC/d4T/NVP en dosis fija, en un periodo de 18 meses. Se empleó el método Kaplan – Meier y factores asociados con el cociente de proporción de riesgo y muerte para evaluar la supervivencia. El estudio reporta resultados positivos en términos de eficacia y seguridad de 3TC/d4T/NVP en combinación a dosis fija.³⁰
- Un estudio randomizado, abierto y multicéntrico incluyó 1216 pacientes asignados a esquemas con nevirapina 400 mg 1 v/día, nevirapina 200 mg 2 v/ día, efavirenz 600 mg 1 v/ día, o nevirapina (400 mg) y efavirenz (800 mg) 1 v/día, más estavudina y lamivudina durante 48 semanas. La falla del tratamiento ocurrió en el 43,6%, 43,7%, 37,8% y 53,1% respectivamente. No hubo diferencias significativas entre los grupos de estudio en relación a las concentraciones plasmáticas de HIV-1 RNA menor a 50 copias/mL a las 48 semanas ($p=0,193$) o el incremento de células CD4 ($p=0,800$). Nevirapina más efavirenz estuvieron asociados con mayor frecuencia de efectos adversos, y nevirapina 1 v/día con mayor toxicidad hepatobiliar. Ocurrieron 25 fallecimientos, 2 atribuible a nevirapina. El estudio concluye que la terapia antiretroviral con nevirapina o efavirenz muestra similar eficacia utilizados en esquemas triples con estavudina y lamivudina (INTIs)³¹.

IV. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

- La nevirapina tiene los siguientes efectos adversos descritos erupción, síndrome de *Stevens-Johnson* y raramente, necrólisis epidérmica tóxica; hepatitis o ictericia; náusea, vómitos, dolor abdominal, diarrea, cefalea, somnolencia, fatiga, fiebre; reacciones de hipersensibilidad (pueden incluir reacciones hepáticas y erupción); también se ha descrito anafilaxia, angioedema, urticaria.¹¹
- La estavudina se encuentra asociada a los siguientes efectos adversos: neuropatía periférica (relacionada con la dosis, véase después); pancreatitis; náusea, vómitos, diarrea, estreñimiento, anorexia, malestar abdominal; dolor torácico; disnea; cefalea, mareo, insomnio, cambios de humor; astenia, dolor músculo esquelético; síntomas similares a la gripe, erupción y otras reacciones alérgicas; linfadenopatía; neoplasias; aumento de enzimas hepáticas y amilasas séricas; neutropenia, trombocitopenia.¹³
- Los efectos adversos descritos con lamivudina son: náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal; tos; cefalea, fatiga, insomnio; malestar, fiebre, erupción, alopecia, enfermedades musculares; síntomas nasales; neuropatía periférica descrita; raramente hepatitis (hay que retirar); neutropenia, anemia, trombocitopenia y aplasia de células rojas; acidosis láctica; se ha descrito aumento de enzimas hepáticas y de amilasas séricas.¹²
- Un ensayo clínico evaluó la seguridad de la combinación a dosis fijas de nevirapina, estavudina y lamivudina en pacientes adultos con infección por HIV, incluyeron 60 pacientes en el estudio y se presentaron 5 reacciones adversas severas las cuales fueron urticaria, aumento de las enzimas hepáticas y neuropatía periférica.¹⁶
- Un estudio clínico evaluó la seguridad de la combinación a dosis fijas de nevirapina/lamivudina/estavudina en pacientes con infección por VIH, incluyeron 101 pacientes en el estudio de los cuales el 20% tuvo reacciones adversas y el 15% fue retirado del estudio debido a los efectos adversos presentados; los efectos adversos presentados fueron el eritema maculopapular difuso, hepatotoxicidad, neuropatía periférica e hiponatremia severa.¹⁷

V. EVALUACIÓN FARMACOECONÓMICA

Para la evaluación de costos de tratamiento se considera un primer cuadro con el listado de precios unitarios de ARVs inhibidores de transcripción inversa nucleosídicos y no nucleosídicos; incluye el costo tratamiento/día y tratamiento/mes. En el segundo cuadro se hace una comparación de los costos de esquemas de tratamiento de primera línea para pacientes naive considerando el tratamiento para un mes.

COSTOS DE LA COMBINACION NEVIRAPINA/LAMIVUDINA/ESTAVUDINA EN COMPARACION CON LAS PRESENTACIONES INDIVIDUALES DE INTIs E INNTIs

MEDICAMENTO	FF	Dosificación	Precio Unitario ²⁹	Nro tab	Costo Ttto día	Costo Tto mes
INTIs:						
ABACAVIR 300 mg	Tab	300mg/12h	S/. 2.49	2	S/. 4.96	148.80
DIDANOSINA 400 mg	Tab	400mg/24h	S/. 2.06	1	S/. 2.06	61.80
ESTAVUDINA 40 mg	Tab	40mg/12h	S/. 0.135	2	S/. 0.27	8.10
ESTAVUDINA 30 mg *	Tab	30mg/12h	S/. 1.42	2	S/. 2.84	85.20
LAMIVUDINA 150 mg	Tab	150mg/12h	S/. 0.23	2	S/. 0.46	13.80
ZIDOVUDINA 300 mg *	Tab	300mg/12h	S/. 0.76	2	S/. 1.52	45.60
INNTIs:						
EFAVIRENZ 200 mg *	Tab	600mg/24h	S/. 1.22	3	S/. 3.66	109.80
EFAVIRENZ 600 mg	Tab	600mg/24h	S/. 1.43	1	S/. 1.43	42.90
NEVIRAPINA 200 mg	Tab	200-400mg/24h	S/. 0.245	2	S/. 0.49	14.70
Combinación en dosis fija						
ESTAVUDINA 40 mg / LAMIVUDINA 150 mg / NEVIRAPINA 200 mg	Tab	40/150/200mg/12h	S/. 0.567	2	S/.1.134	34.02

²⁹ Precios reportados en la L.P. N° 0001-2006-PAAG "ADQUISICION DE MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES"

* Precios de la II Negociación conjunta de precios ARVs en los países de Sudamérica (cambio: 3.30)

EVALUACION DEL COSTO DE ESQUEMAS RECOMENDADOS POR LA OMS

MEDICAMENTOS ESQUEMA: 01 + 02 + 03	DEL	Costo 1/día	Costo 2/día	Costo 3/día	VALOR ESQUEMA POR DIA (S/.)	VALOR ESQUEMA MENSUAL (S/.)	Variación de costo mensual
ZDV + 3TC + NVP		1.52	0.46	0.49	2.47	74.10	117.81 %
ZDV + 3TC + EFV		1.52	0.46	1.43	3.41	102.30	200.71 %
ZDV + 3TC + ABC		1.52	0.46	4.96	6.94	208.20	511.99 %
d4T + 3TC + NVP		0.27	0.46	0.49	1.22	36.60	7.58 %
d4T + 3TC + EFV		0.27	0.46	1.43	2.16	64.80	90.48 %
ABC + 3TC + NVP		4.96	0.46	0.49	5.91	177.30	421.16 %
d4T/3TC/NVP (dosis fija)					1.134	34.02	

- La combinación a dosis fija de estavudina/lamivudina/nevirapina representa la opción de menor costo comparado a los esquemas de tratamiento para pacientes naive, y comparado con los costos de principios activos en medicamentos separados es S/. 2.58 mayor por tratamiento/mes/paciente.

VI. DISPONIBILIDAD EN EL MERCADO FARMACÉUTICO

- El medicamento Estavudina 40 mg / Lamivudina 150 mg / Nevirapina 200 mg no está incluido en la 14^a Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS (2005) ¹, y no se encuentra en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales ²

- En el Perú, el medicamento Estavudina 40 mg / Lamivudina 150 mg / Nevirapina 200 mg se registra a partir del año 2001 bajo la forma farmacéutica de tabletas para administración por vía oral. Actualmente, se encuentran 04 registros sanitarios vigentes autorizados por la DIGEMID, de dicha combinación a dosis fija ³
- Los inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la transcriptasa reversa registrados en el Perú se presentan en el siguiente cuadro: ³

Medicamento	Nº Registros Sanitarios	Observaciones
Didanosina	21 (19 tabletas ^a y 02 soluciones)	04 Nacionales
Lamiduvina	48 (39 tabletas y 03 soluciones)	14 Nacionales
Estavudina	28 (27 tabletas y 01 polvo para solución)	13 Nacionales
Zidovudina	45 (37 tabletas, 07 soluciones, 01 inyectable)	22 Nacionales
Abacavir	11 (10 tabletas, 01 solución)	11 Importados
Nevirapina	16 (14 tabletas, 02 soluciones)	04 Nacionales
Efavirenz	27 (27 tabletas)	07 Nacionales
Estavudina/Lamivudina /Nevirapina ^b	04 (04 tabletas)	04 Importados
Estavudina/Lamivudina /Nevirapina ^c	03 (04 tabletas)	03 Importados

Leyenda:

a) Tabletadas = comprimidos, tabletas, cápsulas; Soluciones = jarabes, emulsiones, suspensiones, soluciones (para administración por vía oral).

b) Concentración: 40/150/200 mg

c) Concentración: 30/150/200 mg

VII. CONCLUSIONES

- La combinación a dosis fija de nevirapina/lamivudina/estavudina es un medicamento que no se encuentra considerado en el PNME vigente y no está incluida en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Actualmente tiene 04 registros sanitarios vigentes en la presentación de 200/150/40 mg.
- La adherencia es un factor importante para el éxito en el tratamiento de la infección por VIH, por lo tanto, al disminuir la ingesta del número de tabletas contribuye a mejorar la adherencia al tratamiento por parte del paciente.
- La combinación a dosis fijas de estavudina/lamiduvina/nevirapina 40/150/200 mg es efectiva para el tratamiento de pacientes adultos con infección por VIH, asimismo su perfil de seguridad es similar a la administración de dichos medicamentos en forma separada.
- La combinación a dosis fija de estavudina/lamivudina/nevirapina representa la opción de menor costo comparado a los esquemas de tratamiento para pacientes naive. Esta

combinación a dosis fija tiene un costo similar que con los principios activos en medicamentos separados.

- Por las razones descritas anteriormente, se considera que la combinación a dosis fija del medicamento estavudina/lamiduvina/nevirapina 40/150/200 mg *tabletas* se encuentra justificada para el tratamiento NAIVE en pacientes adultos con infección por VIH como medida para mejorar la adherencia al tratamiento.

VIII. RECOMENDACIONES

- Se recomienda la inclusión del medicamento estavudina/lamiduvina/nevirapina 40/150/200 mg *tabletas* en el PNME para uso en pacientes con HIV como medida para mejorar la adherencia al tratamiento.

IX. BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14.
2. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
4. USP DI 2005- Thompson MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 124 expires 8/2005
5. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de proveedores SISMED-DEAUM.
6. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2005. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>.
7. Carpenter D, Kelly W, Barrow A. Pharmacist's Drug Handbook. Springhouse Corporation. 2001.
8. Talbot M. HIV infection. Clin Evid 2004 April.
9. Paterson DL. et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes patients with HIV infection Annals of Internal Medicine, 2000; 133:21-30.
10. Escobar I. et al. Factors affecting patient adherence to highly active antiretroviral therapy Annals of Pharmacotherapy, 2003;37:775-781.
11. Drugdex Evaluations. Nevirapina. Micromedex. Accesado Febrero 2007.
12. Drugdex Evaluations. Lamivudine. Micromedex. Acesado Febrero 2007.
13. Drugdex Evaluations. Stavudine. Micromedex. Accesado Febrero 2007.
14. Narang V, Lulla A, Malhotra G, Purandare S. A Combined-Formulation Tablet of Lamivudine/Nevirapine/Stavudine: Bioequivalence compared with concurrent administration of Lamivudine, Nevirapine and Stavudine in healthy Indian subjects. J Clin Pharm 2005;45:265-274.
15. Gogtay J, Manek V, Nayak V, Dasgupta A, et al. A pharmacokinetic evaluation of lamivudine, stavudine and nevirapine given as a fixed dosed combination pill versus three drugs given separately in healthy human volunteers. Sixth International Congress on Drug Therapy in HIV infection.
16. Laurent C, Kovanfack C, Koulla-Shiro S, Nkoué Nathalie, et al. Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine and lamivudine in HIV-1 infected adults in Cameroon: open label multicentre trial. Lancet 2004;364:29-34.
17. Anekthananon T, Ratanasuwon W, Techasathit W, Sonjai Areeaue. Safety and efficacy of a simplified fixed-dose combination of stavudine, lamivudine and nevirapine for the treatment of advanced HIV- Infected patients: a 24 week study.
18. International Drug Price Indicator Guide. 2004. Accesado en Febrero 2006 en <http://erc.msh.org/>
19. American Society of Health- System Pharmacists. Drug Information. U.S.A. 2005
20. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11ª ed. Ed. Mac Graw – Hill Interamericana. 2006

Producto 3: Fichas y Expedientes Técnicos para la adquisición de medicamentos, material médico y reactivos empleados en el diagnóstico y/o tratamiento de VIH/SIDA y TB MDR

21. Siegfried NL, Van Deventer PJ, Mahomed FA, Rutherford GW. Stavudine, lamivudine and nevirapine combination therapy for treatment of HIV infection and AIDS in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD004535.
22. National Library of Medicine. HIV/AIDS Information. U.S.A. disponible en: <http://sis.nlm.nih.gov/hiv.html>
23. INVIMA Grupo de Farmacovigilancia. 2005. Reporte de problemas relacionados con Antirretrovirales. Boletín de Farmacovigilancia No. 8, versión nov. 2005. [http://www.invima.gov.co/version1/farmacovigilancia/BOLETIN version Mayo112005.pdf](http://www.invima.gov.co/version1/farmacovigilancia/BOLETIN%20version%20Mayo112005.pdf)
24. UNAIDS/WHO. Informe Mundial de la epidemia del SIDA. Mayo. 2006
25. MINSA. Análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú - Bases epidemiológicas para la prevención y el control. Dirección General de Epidemiología. Lima. 2006
26. American Society of Health- System Pharmacists. Drug Information. U.S.A. 2005
27. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11ª ed. Ed. McGraw – Hill Interamericana. 2006
28. World Health Organization. Safe and Effective Use of Antiretroviral Treatments in Adults with particular reference to resource limited settings. WHO/HSI/2000.04
29. MINSA. L.P. N°0001-2006-PAAG "Adquisición de medicamentos antirretrovirales. Lima. 2006
30. Calmy A, Pinoges L, Szumilin E, Zachariah R, Ford N, Ferradini L; Medecins Sans Frontieres. Generic fixed-dose combination antiretroviral treatment in resource-poor settings: multicentric observational cohort. *AIDS.* 2006 May 12;20(8):1163-9
31. F Van Leth, P Phanuphak, K Ruxrungtham, E Baraldi, S Miller, P Cahn, UG Lallo, I P Westhulzen, D Malan, M Johnson, B Santos, F Mulcahy, R Wood, G Levi, G Reboledo, K Squires, I Cassetti, D Petit, F Raffl, C Katlama, R Murphy, A Horban, J Dam, E Hassink, R Leeuwen, P Robinson, F Wit, J Lange. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2 NN Study. *THE LANCET.* Vol 363. April 17, 2004: 1253-63
32. MINSA. Resolución Ministerial N° 311-2005/MINSA. Se aprueba la Norma Técnica N° 004-MINSA/DGSP-V.02: "Norma Técnica para el Tratamiento Antiretroviral de Gran Actividad – TARGA en Adultos Infectados por el virus de la Inmunodeficiencia Humana"