

Resultados de una intervención de farmacovigilancia en pacientes con VIH/SIDA tratados con estavudina

Pharmacosurveillance regarding Colombian patients being treated with stavudine

Jorge E. Machado-Alba

Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Universidad Tecnológica de Pereira-Audifarma S.A. Pereira, Colombia. machado@utp.edu.co

Recibido 28 Mayo 2012/Enviado para Modificación 15 Noviembre 2012/Aceptado 5 Febrero 2013

RESUMEN

Objetivos Dado que la estavudina se ha asociado a toxicidad acumulativa e irreversible, se pretendió reducir la aparición de resultados negativos asociados al uso de estavudina mediante la notificación del riesgo a diferentes responsables de la atención sanitaria de pacientes con VIH/SIDA en Colombia

Métodos A partir de la base de datos de dispensación de medicamentos de Audifarma S.A a unos 4,5 millones de personas, se identificaron todos los usuarios de estavudina, se notificó el riesgo a los prestadores del servicio de salud y se recomendó la sustitución por zidovudina o tenofovir.

Resultados En 2010 se identificaron 1 410 pacientes en tratamiento antirretroviral, de los cuales 109 (7,5 %) recibían estavudina, distribuidos en 20 ciudades del país y atendidos por 19 instituciones diferentes. Tras la intervención se consiguió en 28 meses reducir su empleo en 94,6 %. El medicamento más empleado en la sustitución fue zidovudina.

Discusión Se consiguió exitosamente reemplazar estavudina siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, con lo cual se puede evitar la aparición de lipodistrofia y neuropatía periférica asociada a su empleo.

Palabras Clave: Estavudina, lipodistrofia, VIH, síndrome de lipodistrofia asociada a VIH, Colombia (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Objectives Reducing the occurrence of negative stavudine use-associated outcomes by reporting such risk to doctors responsible for the care of HIV/AIDS patients in Colombia as stavudine has been associated with cumulative and irreversible toxicity.

Methods All stavudine users were identified from Audifarma S.A. (drug suppliers) databases (covering about 4.5 million people). The risk was then reported to health service providers and the substitution of stavudine for zidovudine or tenofovir was recommended.

Results It was found that 1,410 patients registered in the afore mentioned databases were receiving antiretroviral therapy during 2010, of whom 109 (7.5 %) were receiving stavudine; these patients were living in 20 cities and being attended by 19 institutions. Stavudine use became reduced by 94.6 % during the 28 months following the intervention. Zidovudine was the most commonly used replacement drug. **Discussion** Stavudine was successfully replaced following World Health Organization recommendations aimed at preventing the occurrence of lipodystrophy and the peripheral neuropathy associated with its use.

Key Words: Stavudine, lipodystrophy, HIV, HIV-associated lipodystrophy syndrome, Colombia (*source: MeSH, NLM*).

El VIH/SIDA es una patología causada por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), definida actualmente como una pandemia mundial. A finales del 2011 se estimó que 34 millones de personas en el mundo presentaban la infección por VIH. Sólo en 2010 provocó 2,7 millones de muertes, muchas de las cuales ocurrieron en Latinoamérica (1). Esta patología ha venido en aumento en Colombia con aproximadamente 75620 casos de VIH/SIDA para el año 2011 (2).

El acceso de la terapia antirretroviral en países de ingresos medios aumentó de 400 000 en 2003 a 6 650 000 en 2010, resultando en un importante descenso en el número de personas que mueren por VIH/SIDA. Se aumentó la sobrevivencia de los pacientes y se contribuyó sustancialmente a la disminución en el número de personas que adquieren la infección por el virus (1,3). El uso de la terapia antirretroviral altamente activa (TARGA o HAART, en la sigla inglesa) ha alterado fundamentalmente la historia natural de la enfermedad, ya que esta terapia ha disminuido la progresión de la infección por VIH (4-7). Sin embargo, los medicamentos empleados no han resultado ajenos a problemas de seguridad y se han asociado a importantes efectos adversos que han obligado a los pacientes y las autoridades sanitarias a tomar decisiones frente a la continuidad de la terapia y la conveniencia del empleo de algunos de los fármacos (8).

En especial, la estavudina se ha asociado a toxicidad acumulativa e irreversible que la OMS considera inaceptable para los pacientes que viven con VIH, en particular neuropatía periférica (hasta en 17,1 % de pacientes, con una incidencia de 12,1 casos/100 personas año) y lipodistrofia (alrededor de 7,3 % de pacientes, con una incidencia de 4,6 casos/100 personas año) (8-13). El síndrome lipodistrófico puede asociarse con lipoatrofia o hipertrofia afectando el tejido adiposo subcutáneo, principalmente en la mitad superior

del cuerpo y con trastornos metabólicos, dislipidemia, alteraciones en la tolerancia periférica a la glucosa y resistencia a la insulina. El rol de la estavudina se ha demostrado claramente *in vitro* e *in vivo* al inducir una disfunción mitocondrial severa e incrementar el estrés oxidativo conjuntamente con inflamación grasa que lleva a una pérdida de ésta (10,14,15).

La eficacia del tratamiento antirretroviral ha transformado al VIH de una enfermedad invariablemente fatal, a una patología crónica tratable; sin embargo, la falta de adherencia ha aparecido como la mayor barrera para alcanzar el éxito terapéutico, en alguna medida asociada a la toxicidad de los medicamentos antirretrovirales que llevan a que el paciente abandone la terapia (16). En Colombia, ha sido publicada la amplia diversidad de esquemas antirretrovirales utilizados por los pacientes con el diagnóstico de VIH/SIDA, encontrándose que la estavudina se empleaba en alrededor del 15,8 % de los casos entre 2008 y 2009 (17,18). Un trabajo hecho por este grupo de investigación halló en una muestra de 510 pacientes colombianos que la lipodistrofia asociada a estavudina estaba presente en 4,1 % y la neuropatía periférica en 1,4 % de los casos (19).

Las intervenciones que se hagan para reducir el riesgo de la aparición de problemas relacionados con los medicamentos pueden ayudar a garantizar que el empleo de los mismos sea más seguro, logrando que se reduzcan costos de atención a causa de las reacciones adversas (RAM) presentadas y se reduzca la morbilidad y mortalidad asociada con el empleo de los fármacos. Ante la importante prevalencia del uso de estavudina en el país y a consecuencia la solicitud del Programa Conjunto de las Naciones Unidas (ONUSIDA) en el año 2009 de recomendar a los diferentes programas de tratamiento del VIH/SIDA que reemplacen este fármaco por otros asociados con menor toxicidad irreversible como zidovudina y tenofovir entre otros, nos dimos en la tarea de identificar los pacientes que estaban empleando estavudina entre 2010 y 2012 para comunicar el riesgo a sus médicos tratantes con el fin de que tomaran decisiones frente al manejo de cada caso en particular.

MÉTODOS

Audifarma S.A es un operador logístico que se encarga de la dispensación institucional de medicamentos a diferentes clientes que prestan servicios de salud en Colombia. Actualmente dispensa alrededor de 1,5 millones de fórmulas al mes a aproximadamente 4,5 millones de usuarios del país. Toda la información sobre la dispensación de medicamentos es almacenada sobre una plataforma LINUX en una base de datos POSTGRESQL y utilizando

el aplicativo DELPHI para Windows se obtiene una serie de estadísticas por cliente institucional (por ejemplo Empresas Promotoras de Salud–EPS o Instituciones Prestadoras de Servicios-IPS) por ciudad, por usuario y por medicamento.

En el Departamento de farmacoepidemiología de dicha empresa, se revisan diariamente las estadísticas generadas en búsqueda de medicamentos que podrían relacionarse en casos específicos con resultados negativos asociados al empleo de la medicación (RNM) que incluyen problemas de necesidad, efectividad y seguridad. A partir de la base de medicamentos almacenada, empleando la herramienta Business Object sobre una plataforma en Oracle se obtuvieron las estadísticas desde 1 de enero de 2010 hasta 29 de febrero de 2012, discriminadas por cliente institucional (IPS y EPS), por ciudad, por usuario y por medicamento (estavudina en cápsulas de 30 mg y 40 mg y suspensión oral 1mg/ml).

A partir de enero de 2010 se inició la tarea de la búsqueda sistematizada de los pacientes objetivo. El caso identificado fue documentado y socializado mediante correspondencia escrita por correo electrónico o llamadas telefónicas con los responsables de la prestación del servicio para que la información llegase directamente al médico prescriptor y todos ellos pudiesen tomar decisiones frente al posible problema identificado. Habitualmente, los prestadores de los servicios de salud hacen la revisión de cada caso con su equipo de trabajo, considerando la pertinencia del reporte y tomando decisiones que pueden implicar la modificación de la prescripción, incrementar las medidas de control que apoyen en la valoración del riesgo a que está sujeto el paciente, o la incorporación en un programa de seguimiento fármaco terapéutico. Finalmente realimentan al equipo de farmacovigilancia con las medidas tomadas.

El trabajo contó con el aval de las instituciones prestadoras de servicios y del departamento de fármaco epidemiología de la empresa dispensadora de los medicamentos y se enmarca en la categoría de investigación sin riesgo, según la resolución No. 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

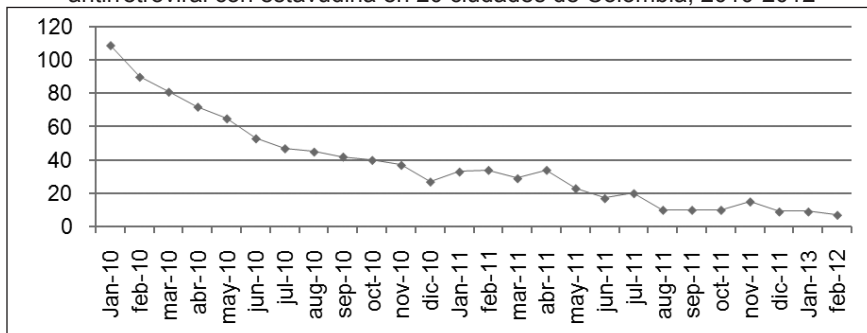
RESULTADOS

De una base de datos de 4,5 millones de afiliados que corresponde aproximadamente al 9 % de la población afiliada al régimen contributivo del

país se identificaron 1 410 pacientes en tratamiento antirretroviral en enero de 2010 y 1 960 en febrero de 2012. Una búsqueda específica arrojó que en 2010 un total de 109 pacientes estaban utilizando estavudina como parte de su esquema antirretroviral (7,5 % de los pacientes) distribuidos por presentación farmacéutica así: cápsulas 40 mg (n=84, 77 % de los usuarios), cápsulas 30 mg (n=23, 21,1 %) y solución oral (n=2, 1,8 %), mientras que en 2012 solo quedaban 7 pacientes (0,4 %). El porcentaje de reducción estimado en el uso de estavudina entre 2010 y 2012 fue de 94,6 %.

Las ciudades con mayor número de pacientes manejados con estavudina fueron Barranquilla (n=16, 14,7 % de los usuarios), Cartagena (n=15, 13,8 %), Bogotá (n=12,8, 11,7 %), Bucaramanga (n=12, 11,0 %), Manizales (n=9, 8,3 %), Pereira (n=6, 5,5 %), Cali (n=4, 3,7 %), Medellín (n=3, 2,8 %) y Villavicencio (n=3, 2,8 %). Los restantes pacientes estuvieron distribuidos en otras 11 ciudades diferentes del país y representaron el 24,8 % de los casos. Los pacientes estaban siendo atendidos por 19 diferentes prestadores de servicios de salud en todo el país.

Figura 1. Evolución del número de pacientes que reciben tratamiento antirretroviral con estavudina en 20 ciudades de Colombia, 2010-2012



En enero de 2010 se le dispensó estavudina a 48 pacientes y en promedio durante ese mismo año se le entregó a 43 personas por mes. Para el año 2011 el promedio se redujo a 20 pacientes mensuales; y para el año 2012 se llegó a sólo 7 casos en el mes de febrero (Figura 1) distribuidos en sólo 5 ciudades diferentes (Cali, Cartago, Girardot, Medellín y Pereira).

Los directores médicos y científicos de las instituciones prestadoras de servicios de salud responsables de la atención de estos pacientes enviaron las recomendaciones a los médicos que hacían la atención directa para que

evaluaran cada caso y tomaran la decisión del cambio. Posteriormente notificaron al departamento de fármaco epidemiología de la empresa dispensadora de los medicamentos cuando se llevaba a cabo el reemplazo de estavudina. El antirretroviral más empleado para la sustitución fue zidovudina.

DISCUSIÓN

La problemática asociada al uso de los medicamentos y los efectos indeseables que estos pueden generar ha sido ampliamente discutida y seguida por los responsables de la Farmacovigilancia en el mundo entero. Ante una alerta y recomendación emitida por ONUSIDA es de esperar que los diferentes actores responsables de la atención sanitaria la acojan y beneficien a sus pacientes de los resultados obtenidos tras largos análisis de seguridad de los fármacos (8-15).

A pesar de importantes avances logrados en la eliminación del uso de estavudina, este proceso ha sido desigual, lográndose su sustitución en muchos países de altos ingresos, pero siendo aún deficiente en aquellos de ingresos bajos y medios. En la India, algunos expertos consideraron la recomendación y comenzaron a reducir el uso de este medicamento por su potencial toxicidad a largo plazo, sustituyéndolo por tenofovir. En Kenia esta transición se está llevando más lentamente, a pesar de que las guías de tratamiento antirretroviral fueron revisadas prontamente, pero algunos reportes indicaron que el uso de estavudina allí se asociaba con baja toxicidad lo que llevó a que no se hiciera el cambio como se esperaba. En respuesta, las autoridades sanitarias decidieron revisar los protocolos nacionales para asistir mejor a los médicos en la evaluación de sus pacientes con VIH/SIDA. Sin embargo, si se logró la transición de todos los pacientes pediátricos a esquemas con zidovudina o abacavir (1).

En Malawi, los fondos financieros insuficientes han retardado la sustitución de estavudina y se ha priorizado esta sólo en aquellos pacientes coinfectados con tuberculosis, embarazadas y pacientes con lipodistrofia. En Mozambique, se inició el cambio en junio de 2010 y seis meses después el 90,0 % de los adultos y 65,0 % de niños pasaron efectivamente a regímenes con zidovudina. La selección de este fármaco como molécula preferida se soportó en consideraciones logísticas y financieras, incluido el bajo precio al compararlo con tenofovir. Sin embargo, dada la evidencia de anemia asociada al empleo de zidovudina, las autoridades sanitarias mejoraron la capacidad de los laboratorios para garantizar su detección (1).

La proporción de pacientes hallada en este trabajo que empleaban estavudina como parte de su esquema antirretroviral es similar a lo reportado para las Américas en 2011 y que estaba alrededor del 4,0 %. El porcentaje de reducción de su uso en esta cohorte de pacientes (94,6 %) se encuentra entre los más significativos reportados y que varían entre reducciones de sólo el 2,0 % en Malawi y Zimbabwe, 6,0 % en Etiopia, 10,0 % en China y Camerún, 21,0 % en Kenia, 25,0 % en Ucrania, 51,0 % en Sur África hasta el 89,0 % en Uganda y 91,0 % en Mozambique (1).

Resultados como los obtenidos con este tipo de intervenciones que van desde la notificación del riesgo hasta lograr la sustitución de un fármaco que se puede relacionar con importantes resultados negativos asociados a la medicación justifican la búsqueda activa de los casos, el seguimiento y acompañamiento a los responsables de la atención sanitaria de los pacientes con la infección por VIH/SIDA.

Se considera que también los operadores logísticos quienes hacen la dispensación de los medicamentos pueden velar por el adecuado uso de estos, participando más allá del simple almacenamiento, provisión o entrega oportuna y llegando a garantizar que la información adecuada sobre nuevas disposiciones y alertas de los fármacos hechas por las autoridades sanitarias lleguen a los directos responsables de la prescripción con el fin de tomar decisiones oportunamente.

En este caso los resultados han sido bastante alentadores y el éxito logrado en la sustitución conseguirá que se presenten menos reportes de lipodistrofia, neuropatía periférica o dislipidemia en nuestro país, puesto que se logró una adecuada articulación entre los diferentes actores involucrados en la cadena del medicamento, partiendo de quien emitió la recomendación, pasando por el departamento de Farmacoepidemiología del dispensador de los antirretrovirales, hasta los médicos que la acogieron rápidamente lo cual refuerza la importancia de los programas de Farmacovigilancia que se emprendan (12-14,20,21) ▪

Agradecimientos: El trabajo recibió financiación de la Universidad Tecnológica de Pereira y Audifarma S.A.

Conflictos de interés: Ninguno

REFERENCIAS

1. WHO-UNAIDS. Epidemic update and health sector progress towards universal access. WHO, UNICEF, UNAIDS. Progress Report 2011: Global HIV/AIDS response. [Internet]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502986_eng.pdf. Consultado: marzo 2012
2. Ministerio de Protección Social. Seguimiento de la Declaración de compromiso sobre el VIH/SIDA. Informe UNGASS-2012. Colombia 2012: 6-93. [Internet]. Disponible en: [http://www.unaids.org/en/dataanalysis/monitoringcountryprogress/progressreports/2012countries/ce_CO_Narrative_Report\[1\].pdf](http://www.unaids.org/en/dataanalysis/monitoringcountryprogress/progressreports/2012countries/ce_CO_Narrative_Report[1].pdf). Consultado: abril 2012.
3. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, et al. International AIDS Society-USA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA. 2010; 304(3):321-33.
4. Hammer SM. Management of Newly Diagnosed HIV Infection. N Engl J Med. 2005; 353: 1702-1.
5. Wegbreit J, Bertozzi S, DeMaria L, Padian N. "Effectiveness of HIV Prevention strategies in resource-poor countries: tailoring the intervention to the context. AIDS. 2006; 20:1217-35.
6. Clavel F, Hance A. Review article medical progress HIV Drug resistance. N Engl J Med. 2004; 350:1023-35.
7. Ministerio de Protección Social. Guía para el manejo del VIH/SIDA basada en la Evidencia. Colombia; 2006. p.p. 245-57.
8. WHO. Rapid Advice. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. 2009. [Internet]. Disponible en: http://www.who.int/hiv/pub/arv/rapid_advice_art.pdf. Consultado: abril 2012.
9. Anwikar SR, Bandekar MS, Smrati B, Pazare AP, Tatke PA, Kshirsagar NA. HAART induced adverse drug reactions: a retrospective analysis at a tertiary referral health care center in India. Int J Risk Saf Med. 2011; 23(3):163-9.
10. Caron-Debarle M, Boccara F, Lagathu C, Antoine B, Cervera P, Bastard JP, Vigouroux C, Capeau J. Adipose tissue as a target of HIV-1 antiretroviral drugs. Potential consequences on metabolic regulations. Curr Pharm Des. 2010;16(30):3352-60.
11. Menezes CN, Maskew M, Sanne I, Crowther NJ, Raal FJ. A longitudinal study of stavudine-associated toxicities in a large cohort of South African HIV infected subjects. BMC Infect Dis. 2011; 11:244.
12. Han SH, Zhou J, Saghayam S, Vanar S, Phanuphak N, Chen YM, *et al*; TREAT Asia HIV Observational Database. Prevalence of and riskfactors for lipodystrophy among HIV-infected patients receiving combinedantiretroviral treatment in the Asia-Pacific region: results from the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD). Endocr J. 2011; 58(6):475-84.
13. Villarroya F, Domingo P, Giralt M. Drug-induced lipotoxicity: lipodystrophy associated with HIV-1 infection and antiretroviral treatment. Biochim Biophys Acta. 2010; 1801(3):392-9.
14. Hammond E, McKinnon E, Nolan D. Human immunodeficiency virus treatment-induced adipose tissue pathology and lipotrophy: prevalence and metabolic consequences. Clin Infect Dis. 2010; 51(5):591-9.
15. Villarroya F, Domingo P, Giralt M. Lipodystrophy associated with highly active anti-retroviral therapy for HIV infection: the adipocyte as a target of anti-retroviral-induced mitochondrial toxicity. Trends Pharmacol Sci. 2005; 26:88-93.
16. Atkinson M, Petrozzino J. An Evidence-Based Review of Treatment-Related Determinants of Patients' Nonadherence to HIV Medications. AIDS Patient Care STDS. 2009; 23:903-14.
17. Machado-Alba J, Alzate A. Patrones de prescripción de antirretrovirales en 997 pacientes colombianos. Biomédica. 2008; 28:78-86.

18. Machado J, Gonzalez D, Vidal X. Effectiveness of antiretroviral treatment in patients from Pereira and Manizales. *Rev. salud pública (Bogotá)*. 2011; 13(3):492-503.
19. Machado-Alba J, Vidal X. Effectiveness of antiretroviral treatment in Colombia. *Rev Panam Salud Pública*. 2012;32(5):360–7.
20. Mehta SA, Ahmed A, Kariuki BW, Said S, Omasete F, Mendillo M, et al. Implementation of a validated peripheral neuropathy screening tool in patients receiving antiretroviral therapy in Mombasa, Kenya. *Am J Trop Med Hyg*. 2010; 83(3):565-70.
21. Jacob SM, Kalyanasundaram AP, Ramesh Kumar E, Anitha D, Hemalatha R. HIV-lipodystrophy more Prevalent in Women than Men in Tamil Nadu, India. *J AIDS Clinic Res*. 2012; 3:143.