

**TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN
DE LA
INFECCIÓN POR CMV CON VALGANCICLOVIR EN
PACIENTES TRASPLANTADOS**

Normativa de Cobertura del
Fondo Nacional de Recursos

FONDO NACIONAL
DE RECURSOS

Diciembre 2008

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el Fondo Nacional de Recursos (FNR) ha iniciado un proceso de incorporación de medicamentos a su cobertura financiera, que incluyó patologías oncológicas y no oncológicas, en determinadas condiciones que se establecieron en la normativa correspondiente. Tal como ha ocurrido en otros casos, esa normativa de cobertura es revisada periódicamente a efectos de adecuarla a la evolución de la evidencia científica disponible, así como al contexto específico del sistema de salud de nuestro país.

La incorporación de medicamentos a un sistema de cobertura universal, como es el caso del FNR en Uruguay, requiere contar con estrategias bien definidas para el control de las indicaciones y la evaluación de los resultados. La aplicación de esas herramientas permite tomar decisiones fundamentadas, con parámetros objetivos para la cobertura y sostenibles a lo largo del tiempo. De esta forma se establece una relación estrecha entre la calidad, la equidad y la sustentabilidad.

Es fundamental que los médicos tratantes y las instituciones de asistencia conozcan y manejen este marco normativo en el que se basa la cobertura financiera del FNR. El correcto llenado de los formularios y el envío en tiempo y forma de los datos de seguimiento serán requisitos para el inicio y continuidad de los tratamientos.

Infección por el Citomegalovirus (CMV)

En receptores de trasplantes de órganos sólidos, la infección por CMV es la mayor causa de morbilidad y mortalidad infecciosa, con incidencia de infección y enfermedad por CMV que oscila entre 19-90% y 26-90%, respectivamente. En los pacientes infectados las consecuencias son: a) el desarrollo de síndromes clínicos (síndrome viral por CMV o enfermedad visceral por CMV), b) el aumento de la inmunosupresión del huésped generada por la infección por CMV, lo que favorece la ocurrencia de infecciones oportunistas y c) la injuria y/o rechazo del órgano trasplantado, con disminución de la supervivencia del injerto. El riesgo de infección y enfermedad por CMV en el trasplante de órgano sólido está determinado principalmente por el estado serológico para el CMV del receptor y del donante. La combinación de donante positivo y receptor negativo (D+/R-) es la situación de mayor riesgo, seguida de las situaciones de receptor positivo (D+/R+ y D-/R+). El otro factor que condiciona mayor riesgo de infección y enfermedad por CMV es la intensidad del tratamiento inmunosupresor, especialmente la administración de anticuerpos anti-linfocíticos. La profilaxis con antivirales de la enfermedad por CMV se puede realizar aplicando un criterio de profilaxis universal, de profilaxis selectiva o utilizando un tratamiento anticipado. La profilaxis con criterio universal consiste en la administración de antivirales en forma sistemática en los pacientes de moderado o alto riesgo durante 90 días, iniciando en los primeros 10 días del trasplante. La profilaxis selectiva se refiere a la utilización específica de profilaxis ante situaciones que determinen alto riesgo de enfermedad por CMV (ej. administración de inmunoglobulinas anti-linfocíticas, en un paciente

seropositivo o que recibió un órgano de un donante seropositivo para CMV). El tratamiento anticipado (preemptive en inglés) consiste en vigilar la presencia de CMV en sangre (mediante antigenemia o biología molecular) y aplicar un tratamiento con antivirales ante la positividad de las mismas, antes de que el paciente desarrolle síntomas de la infección. Varios ensayos clínicos randomizados han demostrado el beneficio de la profilaxis con antivirales (valaciclovir, ganciclovir y valganciclovir) en la prevención de la infección, de la enfermedad y de los efectos indirectos del CMV en los pacientes trasplantados de órganos sólidos. También se ha demostrado el beneficio del tratamiento anticipado con antivirales en la prevención de la enfermedad por CMV.

Valganciclovir

El Valganciclovir es una pro-droga del ganciclovir. Luego de la absorción, el valganciclovir es convertido en ganciclovir, un análogo sintético de la guanosina que inhibe la síntesis de ADN viral. El valganciclovir determina una buena biodisponibilidad de ganciclovir (aprox. 60%) y determina niveles plasmáticos y tisulares similares a los alcanzados con ganciclovir intra-venoso. El valganciclovir oral ha sido tan efectivo como el ganciclovir intra-venoso en el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con SIDA. El valganciclovir oral (900 mg/día en una dosis) mostró similar eficacia que el ganciclovir oral (1000 mg tres veces por día) para la profilaxis de la enfermedad por CMV en pacientes seronegativos que recibieron un trasplante de un órgano sólido de un donante seropositivo para CMV (Am J Transplantation 2004;4:611-20). El valganciclovir oral ha sido similarmente eficaz que el ganciclovir oral o intravenoso para el tratamiento anticipado de la infección por CMV en pacientes trasplantados de órganos sólidos.

A. INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

Las indicaciones cubiertas por el FNR son las siguientes:

I) Profilaxis de la Enfermedad por CMV en Trasplantes

Profilaxis y Tratamiento anticipado de la infección por CMV en pacientes trasplantados de órganos sólidos.

Existen otra variedad de situaciones en las que se utiliza el Valganciclovir; **éstas no están contempladas dentro de las indicaciones que cubrirá el Fondo Nacional de Recursos.**

Criterios de inclusión

A) Profilaxis universal

Las solicitudes de tratamiento deben cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- Trasplante de órgano sólido (Hígado, Corazón, Pulmón, Reno-páncreas).

- Serología (Ig G) pre-trasplante positiva para CMV o el paciente presenta serología negativa y recibe un órgano de un donante con serología positiva.

Notas: 1) para la profilaxis universal en los pacientes trasplantados renales, la realización de profilaxis con Valaciclovir es la primera opción.

2) en los pacientes que se realice profilaxis universal, luego de finalizada la misma, se debe mantener una actitud activa para la detección de infección o enfermedad tardía por CMV.

3) en los pacientes seropositivos para CMV (D+/R+ o D-/R+), la monitorización y el eventual tratamiento anticipado, siempre que la monitorización se pueda realizar adecuadamente (semanalmente el primer mes y luego quincenal hasta finalizar el tercer mes), es una estrategia igualmente efectiva y costo-efectiva.

B) Profilaxis selectiva

Las solicitudes de tratamiento deben cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- Trasplante de órgano sólido (Riñón, Hígado, Corazón, Pulmón, Reno-páncreas).
- Riesgo moderado o alto de Enfermedad por CMV (Serología (Ig G) pre-trasplante positiva para CMV o el paciente presenta serología negativa y recibe un órgano de un donante con serología positiva) y no está recibiendo profilaxis anti-CMV.
- Se inicia tratamiento con Inmunoglobulinas anti-linfocíticas mono o policlonales durante más de 6 días para tratamiento de rechazo.

C) Tratamiento anticipado

Las solicitudes de tratamiento deben cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- Trasplante de órgano sólido (Riñón, Hígado, Corazón, Pulmón, Reno-páncreas).
- Paciente presenta serología (Ig G) pre-trasplante positiva para CMV o el paciente que presenta serología negativa y recibe un órgano de un donante con serología positiva.
- Antigenemia positiva (> 20 células $CMV^+/10^5$ leucocitos, antígeno pp65) o Biología molecular positiva en plasma o sangre total para CMV (> 2000 copias/ml).

D) Tratamiento de la Enfermedad por CMV

- Síndrome viral por CMV:
las solicitudes de tratamiento deben cumplir los siguientes criterios:
 - Trasplante de Riñón
 - Síndrome Viral por CMV
 - Ausencia de compromiso visceral.

Nota: El diagnóstico de Síndrome Viral por CMV requiere:

- a) uno o más de los siguientes criterios: 1) Fiebre $> 38^\circ C$, 2) Astenia nueva o progresión de astenia previa, 3) Leucopenia (neutropenia), 4)

- ≥ 5% de linfocitos atípicos, 5) Trombocitopenia, 6) Elevación de trans-aminasas hepáticas (>2 veces el límite normal); y
- b) demostración de CMV en sangre por Antigenemia o Biología Molecular.

- Nota: para las otras formas sintomáticas de Enfermedad por CMV (síndrome viral por CMV en otros trasplantes diferentes del renal o enfermedad con compromiso visceral), el tratamiento deberá ser realizado con Ganciclovir intra-venoso (5-6 mg/Kg cada 12 horas) y se analizará caso a caso la cobertura de la continuación del tratamiento oral con Valganciclovir luego de una fase de inducción intra-venosa.

Criterios de exclusión

- Reacción adversa severa previa a Ganciclovir o Valganciclovir.
- Pacientes con niveles de neutrófilos menores a 500/ml o plaquetas menores a 25.000, previo al inicio del tratamiento.
- Insuficiencia Renal con clearance de creatinina (Cl Cr) menor a 10 ml/min.
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga-dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.
- Embarazo.

Criterios a ser discutidos en forma individualizada por equipo Técnico Médico en el Fondo Nacional de Recursos:

- Pacientes que presenten un único criterio de exclusión.
- Pacientes trasplantados renales, en los que se plantee la profilaxis con criterio de profilaxis universal y no toleren o presenten contraindicaciones para Valaciclovir.

B. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

Valganciclovir

Uso como profilaxis universal en los pacientes seronegativos receptores de trasplante de órganos sólidos diferentes de riñón de un donante seropositivo para CMV.

Uso como profilaxis selectiva en los pacientes seronegativos receptores de trasplante de órganos sólidos de un donante seropositivo o en los receptores seropositivos para CMV que no están recibiendo profilaxis y requieren tratamiento para rechazo con Inmunoglobulinas anti-linfocíticas mono o policlonales durante más de 6 días.

Uso como tratamiento anticipado en los pacientes asintomáticos que presentan Antigenemia positiva o resultado de Biología Molecular positivo para CMV.

Uso como tratamiento del síndrome viral por CMV en trasplantados renales.

Esquema de administración:

Profilaxis: 900 mg/día en una toma por día, durante 90 días, iniciando dentro de los 10 días del trasplante.

Ajuste en Insuficiencia Renal: CI Cr \geq 60 ml/min: 900 mg/d

CI Cr 40-59 ml/min: 450 mg/d

CI Cr 25-39 ml/min: 450 mg/48 hs.

CI Cr 10-24 ml/min: 450 mg/2 veces por semana

CI Cr < 10 ml/min: no recomendado

Tratamiento Anticipado y Síndrome Viral por CMV en Trasplante Renal:
1800 mg/día en dos tomas, durante 3 semanas o una hasta semana después de negativización de la antigenemia o de la biología molecular.

C. AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

En todos los pacientes se tomará en cuenta además de su infección por el CMV, una valoración integral que incluya: edad, comorbilidades, calidad de vida y pronóstico. Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente.

1. Evaluación técnica de las solicitudes

La autorización de tratamientos por parte del FNR se hará basándose en la evaluación técnica de las solicitudes, requiriéndose para ello el envío de la documentación que se especifica más adelante.

2. Requisitos del trámite de autorización

Envío de la solicitud

Las solicitudes de tratamiento o prevención de la infección por el CMV con Valganciclovir serán enviadas al FNR, en donde se estudiará la pertinencia de la indicación en función de la presente normativa, verificándose además el cumplimiento de los aspectos administrativos necesarios para dar curso a la misma.

Indicación

La indicación del tratamiento o prevención de la infección por el CMV, constituye una etapa indisoluble del tratamiento integral del paciente trasplantado, en consecuencia es responsabilidad directa del equipo tratante y de la institución asistencial que da cobertura al paciente. El formulario de solicitud debe ser firmado por el médico tratante, identificado con su número de cédula de identidad.

Documentación necesaria

- **Fotocopia de Cédula de Identidad** del paciente.

- **Fotocopia del Carné de Asistencia vigente** si se trata de un beneficiario de ASSE - MSP.
- **Hoja de Identificación del paciente.**

La Hoja de Identificación es un formulario preimpreso, cuyo modelo es aportado por el FNR y en donde deben ser llenados los datos identificatorios del paciente, el tipo de cobertura, el tratamiento solicitado, el nombre del médico responsable de dicho tratamiento y el aval de la institución de origen (Director, Director Médico, Director Técnico, etc.). Deberá incluir de manera visible uno o más números telefónicos en los cuales el paciente o quien éste designe pueda ser ubicado.
- **Hoja de consentimiento informado.**

El trámite de solicitud debe acompañarse del consentimiento informado del paciente a los efectos de la realización del acto médico. Este consentimiento será recabado por el médico tratante en un modelo de consentimiento aportado por el FNR. Deberá constar en el mismo la firma del médico y del paciente. Para el caso de pacientes menores de edad o incapaces, el consentimiento será firmado por sus padres, tutores o curadores.
- **Formulario de Solicitud de Tratamiento.**

Los datos médicos que justifican la indicación del tratamiento deben ser recogidos en el Formulario de Solicitud. Se trata de un modelo aportado por el FNR y que contiene datos sobre las condiciones del paciente y la patología de la cual surge la indicación del tratamiento solicitado. El FNR registrará en su base de datos la información de este formulario por lo cual es imprescindible registrar en forma completa todos los ítems consignados en los casilleros correspondientes. Cualquier omisión en su llenado será causal de devolución de la solicitud.
- **Historia Clínica.**

La misma debe ser completa y claramente legible, destacando los principales eventos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

El envío de esta historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

3. Paraclínica necesaria para la autorización

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, los que deberán ser enviados al FNR:

- En las solicitudes para tratamiento anticipado o para tratamiento de Síndrome Viral por CMV, informes resultados de Antigenemias para CMV o de estudios de Biología Molecular positivo para CMV.
- Hemograma completo.
- Crasis sanguínea.
- Funcional y enzimograma hepático completo.
- Glucemia.
- Radiología de Tórax.
- Evaluación del medio interno y funcionalidad renal.
 - Creatininemia.
 - Azoemia
 - Ionograma.
 - Examen de orina.

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar, actualizar y/o ampliar los estudios paraclínicos.

En caso que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

D. SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

1. Autorizado el tratamiento Valganciclovir en las condiciones establecidas, el FNR emitirá autorización al IMAE y/o a la Institución de origen del paciente, en base a la cual se entregará la dosis de tratamiento autorizada, a través de los mecanismos que considere pertinentes.
2. Continuación del tratamiento autorizado. La autorización inicial habilitará la entrega de la medicación para el curso total del tratamiento. Ante suspensión o cambio y a la finalización del tratamiento deberá enviarse al FNR el formulario correspondiente.
3. Todas las modificación o suspensiones y al final el tratamiento se deberá enviar el formulario diseñado para ese propósito (Finalización o Modificación de Tratamiento de la Infección por CMV) acompañado de la documentación correspondiente. Es obligación de la institución declarar las complicaciones o los efectos adversos del tratamiento en caso de que hayan ocurrido.
4. Criterios de suspensión del tratamiento:
 - Intolerancia al tratamiento.
 - Efectos Adversos severos.
5. El FNR podrá implementar actividades de auditoría, seguimiento y control técnico – administrativo de este tratamiento al igual que de los actos que financia, incluyendo consultas directas a los pacientes tratados, control de historias clínicas y otras que entienda pertinentes para el cumplimiento de sus fines.

6. Todos los formularios referidos en la presente normativa se encuentran disponibles en la página web del FNR www.fnr.gub.uy

Las Instituciones que no cumplan con el envío de la información requerida en esta normativa, podrán quedar excluidas de nuevos tratamientos hasta tanto no regularicen la información pendiente.