



TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS CON VALGANCICLOVIR

- *Pacientes con trasplantes de órganos sólidos.*
- *Retinitis a citomegalovirus en pacientes con infección VIH.*

Realizada: Diciembre 2008
Primera revisión: Junio 2015
Segunda revisión: Julio 2018
Tercera revisión: Febrero 2020
Cuarta revisión: Agosto 2021

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN CON VALGANCICLOVIR DE INFECCIONES POR CITOMEGALOVIRUS

*Pacientes con trasplantes de órganos sólidos.
Retinitis a citomegalovirus en pacientes con infección
VIH*



**NORMATIVA DE COBERTURA
DEL FONDO NACIONAL DE RECURSOS**

**FONDO NACIONAL
DE RECURSOS**

**Realizada: Diciembre 2008
Primera revisión: Junio 2015
Segunda revisión: Julio 2018
Tercera revisión: Febrero 2020
Cuarta revisión: Agosto 2021**

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN CON VALGANCICLOVIR DE INFECCIONES POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES TRASPLANTADOS

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1o de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N° 16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto costo, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.

Fondo Nacional de Recursos

18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso

Tel: 2901 4091 - Fax: 2902 0783

C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.

Email: fnr@fnr.gub.uy

www.fnr.gub.uy

Fondo Nacional de Recursos, Febrero 2020. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (FNR): “TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE INFECCIONES POR CITOMEGALOVIRUS CON VALGANCICLOVIR”. Montevideo, Uruguay – Fondo Nacional de Recursos, Montevideo. Febrero 2020.



Contenido

INTRODUCCIÓN.....	6
Infección por el Citomegalovirus (CMV).....	6
Infección por CMV en trasplante de órganos sólidos	7
Retinitis por CMV en pacientes con infección VIH	8
Valganciclovir	9
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR	10
1. Profilaxis y tratamiento de la infección por CMV en pacientes trasplantados de órganos sólidos.	10
1. A. Profilaxis de la enfermedad por CMV en trasplantes.....	10
Criterios de inclusión	10
a) Profilaxis universal	10
b) Profilaxis selectiva.....	10
c) Tratamiento anticipado	11
1. B. Tratamiento de la enfermedad por CMV en trasplantes.....	11
a) Tratamiento del síndrome viral por CMV.....	11
b) Tratamiento de otras formas de enfermedad por CMV.....	11
2. Tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con infección VIH.	12
Criterios de inclusión	12
Criterios de exclusión.....	12
Criterios a ser discutidos en forma individualizada por equipo técnico médico en el Fondo Nacional de Recursos	12
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO.....	13
I. Valganciclovir en el trasplante de órganos sólidos.....	13
Esquema de administración.....	13
Profilaxis de enfermedad por CMV	13
Ajuste de la dosis de profilaxis de acuerdo al filtrado glomerular.....	14
Tratamiento anticipado y de enfermedad por CMV	14
Ajuste de la dosis de profilaxis de acuerdo al filtrado glomerular.....	14
II. Valganciclovir en la retinitis por CMV en pacientes con infección por VIH	14
Esquema de administración.....	14
Tratamiento de inducción de la retinitis por CMV en pacientes VIH positivos.....	14
Tratamiento de mantenimiento de la retinitis por CMV	15
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	16
Evaluación técnica de las solicitudes	16
Requisitos del trámite de autorización	16
Estudios necesarios para la autorización	17
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	19
BIBLIOGRAFIA	20

INTRODUCCIÓN

En el marco del Sistema Nacional Integrado de Salud, el Ministerio de Salud Pública ha iniciado un proceso de incorporación de medicamentos a la cobertura universal de salud. Los medicamentos de alto costo son financiados a través del FNR, de acuerdo con normativas de cobertura financiera elaboradas para cada caso.

La normativa 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, 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, el envío en tiempo y forma de los datos de seguimiento son requisitos imprescindibles en el inicio y continuidad de los tratamientos.

Esta normativa fue elaborada por el equipo técnico del FNR, según la metodología general establecida, a partir de las recomendaciones de la Comisión Técnico Asesora creada por el artículo 10 de la Ley 16.343, con base en la revisión bibliográfica de la evidencia disponible y de las recomendaciones internacionales sobre indicaciones y políticas de cobertura.

Infección por el Citomegalovirus (CMV)

El CMV es un virus de la familia Herpes. Infecta al ser humano y luego de la adquisición (primo-infección) se mantiene en el organismo en forma latente. En los pacientes inmunosuprimidos, especialmente en los pacientes trasplantados y en los individuos infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) en etapas avanzadas, el CMV se puede reactivar y determinar infecciones graves con compromiso de órganos diana.

En los pacientes con infección VIH, el riesgo de enfermedad visceral por CMV aumenta a medida que progresa el deterioro inmunológico y es muy alto en pacientes con recuentos de CD4 menores de 50 células/mm³.

Infección por CMV en trasplante de órganos sólidos

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 entre 19-90% y 26-90%, respectivamente.

En los pacientes infectados las consecuencias son: a) desarrollo de enfermedad (síndrome viral por CMV o enfermedad visceral por CMV), b) aumento de la inmunosupresión del huésped generada por la infección por CMV, lo que favorece la ocurrencia de infecciones oportunistas, y c) la injuria 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 (anticuerpos de tipo IgG contra CMV) del receptor y del donante para el CMV. 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 enfermedad por CMV.

Los 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.

Retinitis por CMV en pacientes con infección VIH

La retinitis por CMV es la enfermedad más frecuente por CMV en los pacientes VIH positivos. Previo a la etapa de tratamiento antirretroviral altamente efectivo, 30% de los pacientes en etapa SIDA desarrollaban retinitis por CMV, siendo la causa más frecuente de ceguera en estos pacientes. El tratamiento antirretroviral (TARV) ha determinado una disminución de 70 a 80% en su frecuencia.

Las formas severas de retinitis pueden determinar disminución de la visión por compromiso de la mácula y del nervio óptico y desprendimiento de retina. Los casos no tratados o que no responden al tratamiento pueden evolucionar a la ceguera con compromiso ocular bilateral y a compromiso del sistema nervioso central (meningitis-encefalitis) y extra-neurológico (esofagitis, colitis, neumonitis).

El diagnóstico se establece mediante el examen del fondo de ojo por un oftalmólogo. El examen realizado por un profesional con experiencia tiene una especificidad muy alta y el valor predictivo positivo es próximo a 95%. La detección de CMV por PCR en sangre o en LCR, son prácticamente confirmatorias, pero la positividad en sangre es 70%. La punción y obtención de material (humor acuoso o vítreo) para búsqueda de CMV u otros microorganismos es raramente necesaria y se reserva para los casos dudosos.

El tratamiento de la retinitis por CMV se realiza en dos etapas, una inicial de inducción de 2-3 semanas y posteriormente otra de mantenimiento o profilaxis secundaria. El tratamiento de mantenimiento es necesario debido a la muy alta frecuencia de recaída o progresión si el estado inmunológico no se logra mejorar con el TARV. En los pacientes que recuperan inmunidad en forma sostenida, la profilaxis secundaria se puede suspender.

Los ensayos clínicos han mostrado que el tratamiento de inducción con ganciclovir intravenoso, foscarnet intravenoso y cidofovir intravenoso son equivalentes en cuanto a la efectividad para controlar la retinitis y en retrasar la progresión. El tratamiento de inducción debe seguirse de un tratamiento de mantenimiento hasta que el paciente recupere su estado inmunitario o progrese bajo el mismo. Las opciones de mantenimiento pasan por las mismas drogas administradas en forma intravenosa o valganciclovir por vía oral.

Valganciclovir

El valganciclovir es una pro-droga del ganciclovir. Luego de la absorción, el valganciclovir es convertido en ganciclovir, un análogo sintético de la guanósina que inhibe la síntesis de ADN viral.

Determina una buena biodisponibilidad de ganciclovir (aproximadamente 60%) y determina niveles plasmáticos y tisulares similares a los alcanzados con ganciclovir intravenoso.

Vía oral ha sido tan efectivo como el ganciclovir intravenoso en el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con SIDA. El valganciclovir (900 mg v/o cada 12 horas durante 3 semanas) demostró ser equivalente al ganciclovir intravenoso (5 mg/Kg cada 12 horas durante 3 semanas) en el tratamiento de inducción de la retinitis por CMV en pacientes VIH positivos; pero dicho estudio no incluyó pacientes con retinitis severa y sólo 24% tenían retinitis de la zona 1. Por tal motivo, la mayoría de los autores mantienen la recomendación de asociar tratamiento intra-ocular o realizar inducción con ganciclovir intravenoso cuando la retinitis es severa (dentro de las 1500 micras desde el borde del disco óptico o 3000 micras desde el centro de la fóvea). Para los pacientes con lesiones periféricas chicas, el tratamiento con monoterapia con valganciclovir es habitualmente suficiente.

Para el tratamiento de mantenimiento se usa valganciclovir (900 mg v/o por día). El mantenimiento se prolonga por lo menos por 3 a 6 meses y se suspende si hay buena respuesta y mejoría de la situación inmunológica.

La profilaxis secundaria se debe reinstalar si se produce un descenso de los linfocitos CD4 a menos de 100 cel/ μ l.

El tratamiento de la retinitis debe ir acompañado por el inicio del TARV en los pacientes que no lo estaban recibiendo o por la adecuación del mismo en los que la retinitis esté traduciendo un fallo de dicho tratamiento.

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.

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.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

Las indicaciones cubiertas por el FNR para valganciclovir son las siguientes:

1. Profilaxis y tratamiento de la infección por CMV en pacientes trasplantados de órganos sólidos.

1. A. Profilaxis de la enfermedad por CMV en trasplantes

Criterios de inclusión

a) Profilaxis universal

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

- Trasplante de órgano sólido (hígado, corazón, pulmón*, riñón, reno-páncreas).
- Serología (IgG) 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.
4. *Para trasplante pulmonar se contempla paciente con serología positiva y recibe órgano de donante negativo (D- R+).

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 IgG) 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.
- Recibe tratamiento con inmunoglobulinas anti-linfocíticas mono o policlonales durante más de 6 días en la inducción de la inmunosupresión o en el 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 (IgG) 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 (carga viral $>1500-2000$ copias/mL).

1. B. Tratamiento de la enfermedad por CMV en trasplantes

a) Tratamiento del síndrome viral por CMV

Las solicitudes de tratamiento deben cumplir los siguientes criterios:

- Trasplante de órgano sólido (riñón, hígado, corazón, pulmón, reno-páncreas).
- Síndrome viral por CMV
- Ausencia de compromiso visceral.

Nota: El diagnóstico de síndrome viral por CMV requiere:

1. Uno o más de los siguientes criterios: 1) Fiebre $>38^{\circ}$ C, 2) Astenia nueva o progresión de astenia previa, 3) Leucopenia (neutropenia), 4) $\geq 5\%$ de linfocitos atípicos, 5) Trombocitopenia, 6) Elevación de transaminasas hepáticas (>2 veces el límite normal); y
2. Demostración de CMV en sangre por antigenemia o biología molecular.

b) Tratamiento de otras formas de enfermedad por CMV

Las solicitudes de tratamiento deben cumplir los siguientes criterios:

- Trasplante de órgano sólido (riñón, hígado, corazón, pulmón, reno-páncreas).
- Enfermedad con compromiso visceral leve, uni-visceral (hepatitis leve, compromiso digestivo).

Notas: para las otras formas sintomáticas de enfermedad por CMV (enfermedad con compromiso visceral moderado a severo, compromiso pulmonar, del sistema nervioso central o multi-visceral), el tratamiento deberá ser realizado con ganciclovir intravenoso (5-10 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 intravenosa.

2. Tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con infección VIH.

Criterios de inclusión

- Infección VIH diagnosticada por ELISA y técnica confirmatoria.
- Retinitis por CMV:
 - Diagnóstico de retinitis realizado por médico oftalmólogo, con características clínicas altamente sugestivas de retinitis por CMV (lesiones blanquecinas, confluentes y diseminadas, exudados blanco amarillentos con hemorragias perivasculares).
 - IgG positiva en sangre para CMV.
 - En caso de IgG negativa para CMV o manifestaciones atípicas en el fondo de ojo, se considera como confirmatorio:
 - PCR positivo para CMV en sangre periférica o en el LCR, o
 - PCR positivo para CMV en humor vítreo.
- En los casos moderados a severos (definidos por compromiso bilateral, compromiso de la zona 1 de la retina uni o bilateral, compromiso de zona 2 bilateral) sólo se incluye el tratamiento de mantenimiento, debiendo haber recibido previamente tratamiento de inducción con ganciclovir intravenoso y/o ganciclovir intra-vítreo, durante un mínimo de 2 semanas.
- En los casos leves, se incluye además el tratamiento de inducción con valganciclovir. El mismo puede ser realizado desde el inicio (en esta situación se realizará por 3 semanas) o luego de un tratamiento de inducción inicial con ganciclovir intravenoso o intra-vítreo, siempre que haya sido menores a 3 semanas.

Criterios de exclusión

- Reacción adversa severa previa a ganciclovir o valganciclovir.
- Pacientes con niveles de neutrófilos menores a $500/\text{mm}^3$, hemoglobina menor a 8 g/dL o plaquetas menores a $25.000/\text{mm}^3$, previo al inicio del tratamiento.
- Insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina menor a 10 mL/min .
- Enfermedades psiquiátricas severas, drogo-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.

PROTOSCOLOS DE TRATAMIENTO

I. Valganciclovir en el trasplante de órganos sólidos

- Uso como profilaxis universal en los pacientes seronegativos receptores de trasplante de órganos sólidos 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 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 de la enfermedad por CMV en trasplantados de órganos sólidos.

Esquema de administración

Profilaxis de enfermedad por CMV

- 450 mg/día, durante 90 días, iniciando dentro de los 10-14 días del trasplante, en pacientes de riesgo bajo o intermedio (R+ para CMV, sin o con un factor de riesgo asociado), en trasplante renal, cardíaco y hepático. (*)
- 900 mg/día, durante 90 días, iniciando dentro de los 10 a 14 días del trasplante en pacientes de riesgo elevado:
 - R - para CMV que recibe órgano de donante positivo
 - R + para CMV en las siguientes circunstancias:
 - a) trasplante asociado de riñón y páncreas
 - b) dos o más de los siguientes: rechazo agudo tratado con altas dosis de corticoides, anticuerpos anti-CD3 (OKT3), anticuerpos anti-CD52 (alemtuzumab) o globulinas anti-linfocíticas por 6 días o más). (*)

Trasplante pulmonar

D+R - 900 mg/día hasta 12 meses de tratamiento iniciando dentro de los 10 a 14 días del trasplante

D+ R+, D- R+ 900 mg/día durante 180 días iniciando dentro de los 10 a 14 días del trasplante

En trasplante pulmonar para la situación de rechazo agudo bajo tratamiento con prednisona a dosis mayores e iguales a 1mg/kg/día o bolos de metilprednisolona, se extiende tratamiento por 1 a 3 meses

Ajuste de la dosis de profilaxis de acuerdo al filtrado glomerular

- Cl Cr \geq 60 mL/min: 450 mg/d o 900 mg/d según corresponda (ver *)
- Cl Cr 40-59 mL/min: 450 mg/d
- Cl Cr 25-39 mL/min: 450 mg/48 hs.
- Cl Cr 10-24 mL/min: 450 mg/2 veces por semana
- Cl Cr < 10 mL/min: no recomendado

Tratamiento anticipado y de enfermedad por CMV

- 1800 mg/día en dos tomas, durante 3 semanas o hasta una semana después de negativización de la antigenemia o de la PCR para CMV en sangre.

Ajuste de la dosis de profilaxis de acuerdo al filtrado glomerular

- Cl Cr \geq 60 mL/min: 1800 mg/d, en dos tomas diarias de 900 mg
- Cl Cr 40-59 mL/min: 900 mg/d, en dos tomas diarias de 450 mg
- Cl Cr 25-39 mL/min: 450 mg/d
- Cl Cr 10-24 mL/min: 450 mg cada 48 hs.
- Cl Cr < 10 mL/min: no recomendado

II. Valganciclovir en la retinitis por CMV en pacientes con infección por VIH

- Uso en el tratamiento de la retinitis por CMV en la fase de inducción del tratamiento, por un período máximo de 3 semanas.
- Uso en el tratamiento de la retinitis por CMV en la fase de mantenimiento, por un período mínimo de 3 meses y hasta que se cumplan las condiciones para suspender el mantenimiento.

Esquema de administración

Tratamiento de inducción de la retinitis por CMV en pacientes VIH positivos

- 1800 mg/día, en dos tomas diarias de 900 mg, hasta completar 3 semanas totales de tratamiento de inducción.

Tratamiento de mantenimiento de la retinitis por CMV

- 900 mg/día en una toma diaria, iniciando a continuación del tratamiento de inducción.

Suspensión del mantenimiento

El tratamiento se suspenderá en las siguientes situaciones:

- Falla del tratamiento
- Luego de 3 meses de tratamiento efectivo, si se cumplen los siguientes criterios:
 - más de 3 meses de tratamiento de la retinitis con buena respuesta,
 - ausencia de actividad de las lesiones en el examen del fondo de ojo,
 - mejoría de la situación inmunológica como respuesta al TARV con conteo de linfocitos CD4 mayor a 100 cel/ μ l y carga viral menor a 1000 copias/mL.

Nota: Falla de tratamiento: desarrollo de áreas de retinitis nuevas de un tamaño de por lo menos 750 micras o desplazamiento mayor a 750 micras del borde de progresión de las lesiones previas en un frente de progresión mayor a 750 micras de extensión.

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 el prestador integral en la cual se asiste el paciente.

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.

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, en consecuencia es responsabilidad directa del equipo tratante y del prestador integral 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.
 - Formulario de inicio de trámite.

El formulario de inicio de trámite es un formulario preimpreso, cuyo modelo es aportado por el FNR y en donde deben ser llenados los datos identificatorios del paciente y de contacto, datos del referente, datos del prestador de salud, prestación solicitada.

- 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.

Estudios necesarios para la autorización

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

Estudios para todas las solicitudes:

- Hemograma completo
- Funcional y enzimograma hepático completo
- Radiología de tórax
- Evaluación del medio interno y funcionalidad renal
 - Creatininemia
 - Azoemia

Estudios en trasplantados de órganos sólidos

- En las solicitudes para tratamiento anticipado o para tratamiento de síndrome viral por CMV, informes de resultados de antigenemias para CMV o de estudios de carga viral CMV en sangre

Estudios en retinitis por CMV

- Fotografía panorámica de retina e informe escrito de la evaluación oftalmológica del fondo de ojo.
- Serología VIH
- Informe actualizado (menos de tres meses) de carga viral para VIH.
- Informe reciente (menos de tres meses) de estudio de la población linfocitaria que incluya conteo de CD4.

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.

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. Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en formulario on -line la solicitud de dosis posteriores para el próximo mes a través del Sistema María, teniendo la obligación de declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que lleven a la discontinuación del tratamiento.
3. En el caso de trasplante de órgano sólido deberá incluirse:
 - a. Para profilaxis enviar valor de creatininemia actualizada.
 - b. Para tratamiento enviar valor de creatiniemia actualizada, antigenemia o biología molecular en plasma o sangre total para CMV.
4. En el caso de la retinitis por CMV en pacientes VIH+ deberá incluirse:
 - a. Evaluación oftalmológica con fotografía panorámica de retina impresa al mes y a los 3 meses de iniciado el tratamiento.
 - b. Información actualizada respecto al plan de TARV que recibe el paciente.
 - c. A partir del segundo mes adjuntar resultados de carga viral y población linfocitaria.

Ante suspensión o cambio y a la finalización del tratamiento deberá enviarse al FNR el formulario correspondiente.
5. Criterios de suspensión del tratamiento:
 - Fracaso del tratamiento
 - Intolerancia al tratamiento
 - Efectos adversos severos
6. 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.

7. 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.

BIBLIOGRAFIA

1. Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Conti D, et al. Preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in cytomegalovirus antibody-positive renal transplant recipients. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995;123:18-26.
2. Winston D, Wirin D, Shaked A, et al. Randomised comparison of ganciclovir and high-dose acyclovir for long-term cytomegalovirus prophylaxis in liver-transplant recipients. *Lancet* 1995;346:69-74.
3. Gane E, Saliba F, Valdecasas GJ, et al. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. *Lancet.* 1997;350:1729-33. Erratum in: *Lancet* 1998;351:454.
4. Badley AD, Seaberg EC, Porayko MK, et al. Prophylaxis of cytomegalovirus infection in liver transplantation: a randomized trial comparing a combination of ganciclovir and acyclovir to acyclovir. *NIDDK Liver Transplantation Database. Transplantation* 1997; 64:66-73.
5. Flechner SM, Avery RK, Fisher R, et al. A randomized prospective controlled trial of oral acyclovir versus oral ganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998;66:1682-8.
6. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, et al, Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1462-70.
7. Singh N, Paterson DL, Gayowski T, et al. Cytomegalovirus antigenemia directed pre-emptive prophylaxis with oral versus I.V. ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: a randomized, controlled trial. *Transplantation* 2000;70:717-22.
8. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, et al. Pre-emptive therapy of CMVpp65 antigen positive renal transplant recipients with oral ganciclovir: a randomized, comparative study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1899-908.
9. Winston DJ, Busutil RW. Ranzomized controlled trial of oral ganciclovir versus oral acyclovir after induction with intravenous ganciclovir for long-term profphylaxis of cytomagelovirus disease in cytomgalovirus-seropositive liver transplant recipients. *Trasplantation* 2003;75:229-233.

10. Paya C, Humar A, Dominguez E, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4:611-20.
11. Winston DJ, Busutil RW. Randomized controlled trial of sequential intravenous and oral ganciclovir versus prolonged intravenous ganciclovir for long-term prophylaxis of cytomegalovirus disease in high-risk cytomegalovirus-seronegative liver transplant recipients with cytomegalovirus-seropositive donors. *Transplantation* 2004;77:305-8.
12. Kalil A, Levitsky J, Lyden E, et al. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med* 2005;143:870-80.
13. Reischig T, Jindra P, Mares J, et al. Valacyclovir for Cytomegalovirus prophylaxis reduces the risk of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2005;79:317-24.
14. Pavlopoulou I, Syriopoulou V, Daikos G, et al. A comparative randomised study of valacyclovir vs oral ganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis in renal transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2005 ;11 :736-43.
15. Khoury J, Storch G, Bohl D, et al. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6:2134-43.
16. Strippoli G, Hodson E, Jones C, Craig J. Pre-emptive treatment for Cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2006;81:139-45.
17. Small L, Lau J, Snyderman D. Preventing post-organ transplantation cytomegalovirus disease with ganciclovir: A meta-analysis comparing prophylactic and preemptive therapies. *Clin Infect Dis* 2006;43:869-80.
18. Asberg A, Humar A, Rollag H, et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of Cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7:2106-13.
19. Reischig T, Jindra P, Hes O, et al. Valacyclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:69-77.
20. Kalil AC, Mindru C, Florescu DF. Effectiveness of valganciclovir 900 mg versus 450 mg for cytomegalovirus prophylaxis in transplantation: direct and indirect treatment comparison meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):313-21. doi: 10.1093/cid/ciq143.
21. Kalil AC, Mindru C, Botha JF, et al. Risk of cytomegalovirus disease in high-risk liver transplant recipients on valganciclovir prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl*. 2012;18(12):1440-7. doi: 10.1002/lt.23530.
22. Wang X, Yang H, Zhang X, et al. Effectiveness of Valganciclovir 900mg Versus 450mg for Cytomegalovirus Prophylaxis in Renal Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pharm Pharm Sci* 2017 ; 20, 168 – 183.

23. Heldenbrand S, Li C, Cross RP, et al. Multicenter evaluation of efficacy and safety of low-dose versus high-dose valganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in donor and recipient positive (D+/R+) renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2016;18(6):904-912. doi: 10.1111/tid.12609.
24. Gabardi S, Asipenko N, Fleming J, et al. Evaluation of Low- Versus High-dose Valganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease in High-risk Renal Transplant Recipients. *Transplantation*. 2015;99(7):1499-505. doi: 10.1097/TP.0000000000000570.
25. Stewart MW. Ophthalmologic Disease in HIV Infection: Recent Changes in Pathophysiology and Treatment. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;19(12):1-7.
26. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, Wolitz RA, Macey K, Georgiou P, et al. A Controlled Trial of Valganciclovir as Induction Therapy for Cytomegalovirus Retinitis. *N Engl J Med* 2002;346(15):1119-6.
27. Lalezari J, Lindley J, Walmsley S, et al. A safety study of oral valganciclovir maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30(4):392-400.
28. Stewart MW. Optimal management of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Clin Ophthalmol* 2010;4:285-99.

