

# TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS CON VALGANCICLOVIR

Normativa de Cobertura

**Realizada:** diciembre 2008  
**Primera revisión:** junio 2015  
**Segunda revisión:** julio 2018  
**Tercera revisión:** febrero 2020

## **FNR – Normativa de Cobertura**

### TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS CON VALGANCICLOVIR

El documento se encuentra disponible en: [www.fnr.gub.uy](http://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  
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.  
Email: [fnr@fnr.gub.uy](mailto:fnr@fnr.gub.uy)  
[www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy)

Fondo Nacional de Recursos. 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 (2020). *“Tratamiento y prevención de la infección por Citomegalovirus con Valganciclovir. Normativa de cobertura”*. Recuperado de: [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy) – Normativas.

## Contenido

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
Infección por el Citomegalovirus (CMV) .....	4
Infección por CMV en trasplante de órganos sólidos .....	4
Retinitis por CMV en pacientes con infección VIH .....	5
Valganciclovir.....	6
<b>INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR</b> .....	<b>8</b>
1. Profilaxis y tratamiento de la infección por CMV en pacientes trasplantados de órganos sólidos. ....	8
1. A. Profilaxis de la enfermedad por CMV en trasplantes.....	8
Criterios de inclusión.....	8
a. Profilaxis universal .....	8
b. Profilaxis selectiva .....	8
c. Tratamiento anticipado .....	9
1. B. Tratamiento de la enfermedad por CMV en trasplantes .....	9
a. Tratamiento del síndrome viral por CMV .....	9
b. Tratamiento de otras formas de enfermedad por CMV .....	9
2. Tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con infección VIH.....	10
Criterios de inclusión.....	10
Criterios de exclusión .....	10
Criterios a ser discutidos en forma individualizada por equipo técnico médico en el Fondo Nacional de Recursos .....	11
<b>PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO</b> .....	<b>11</b>
Valganciclovir en el trasplante de órganos sólidos.....	11
Esquema de administración.....	11
Profilaxis de enfermedad por CMV .....	11
Tratamiento anticipado y de enfermedad por CMV .....	12
Valganciclovir en la retinitis por CMV en pacientes con infección por VIH ..	12
Esquema de administración .....	12
<b>AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS</b> .....	<b>13</b>
Evaluación técnica de las solicitudes.....	13
Requisitos del trámite de autorización .....	14
Ingreso de la solicitud .....	14
Historia clínica .....	14
Paraclínica necesaria para la autorización.....	14
<b>SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS</b> .....	<b>16</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>17</b>

## INTRODUCCIÓN

### **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/mm<sup>3</sup>.

### **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 de la 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.

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

El valganciclovir 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 fovea). 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/ $\mu$ 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 de este en los que la retinitis esté traduciendo un fallo de dicho tratamiento.

El valganciclovir mostró eficacia similar que el ganciclovir para 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 ha sido similarmente eficaz que el ganciclovir 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 **valganciclovir** 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, 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)  $\square$  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/mm<sup>3</sup>, hemoglobina menor a 8 g/dL o plaquetas menores a 25.000/mm<sup>3</sup>, 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.

## **PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO**

### **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 pudiéndose extenderse hasta 12 meses de tratamiento, iniciando dentro de los 10 a 14 días del trasplante

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

#### 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 tratamiento 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.

#### **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:
  - o más de 3 meses de tratamiento de la retinitis con buena respuesta,
  - o ausencia de actividad de las lesiones en el examen del fondo de ojo,
  - o mejoría de la situación inmunológica como respuesta al TARV con conteo de linfocitos CD4 mayor a 100 cel/ $\mu$ 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

### Ingreso de la solicitud

Debe enviar el Formulario de Solicitud de Tratamiento (en línea) el cual debe ser completado por el Médico Infectólogo tratante.

#### Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:

[https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2014/05/n\\_aspectos\\_admin\\_medicamentos.pdf](https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2014/05/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf)

### 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.**

## Paraclínica necesaria 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 de 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

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.

1. En el caso de trasplante de órgano sólido deberá incluirse:
  - a. Para profilaxis enviar valor de creatininemia actualizada.
  - b. Para tratamiento enviar valor de creatininemia actualizada, antigenemia o biología molecular en plasma o sangre total para CMV.
  
2. 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.

### **Criterios de suspensión del tratamiento:**

- Fracaso del tratamiento.
- Intolerancia al tratamiento.
- Efectos adversos severos.

## 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. Valaciclovir 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.

29. Mabilangan C, Preiksaitis JK, Cervera C; University of Alberta Cardiothoracic Transplant Group Impact of donor and recipient cytomegalovirus serology on long-term survival of heart transplant recipients. Epub 2018 Nov.

30. Palmer SM, Limaye AP, Banks M, Gallup D, Chapman J, Lawrence

EC, Dunitz J, Milstone A, Reynolds J, Yung GL, Chan KM, Aris R, Garrity E, Valentine V, McCall J, Chow SC, Davis RD, Avery R. Extended valganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus after lung transplantation: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2010 Jun 15;152(12):761-9. doi: 10.7326/0003-4819-152-12-201006150-00003