

Valganciclovir

Prevención y tratamiento de infecciones por CMV en pacientes trasplantados

Enero 2013

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital El Cruce)

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Valganciclovir

Indicación clínica solicitada: Prevención y tratamiento de infecciones por Citomegalovirus (CMV) en pacientes trasplantados.

Autores: Carolina Pérez Duhalde, Juan Cruz Ferre, Ramón G. Hernández

Declaración de Conflicto de Intereses de los autores: no se declaran conflictos de interés

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN:

Facultativo que efectuó la solicitud: Sandra Lambert

Servicio: Infectología

Justificación de la solicitud: Para prevención y tratamiento por vía oral de infecciones por CMV en pacientes trasplantados.

Fecha recepción de la solicitud: Julio de 2012

Petición a título: Servicio de Infectología

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO.

Nombre genérico: Valganciclovir

Nombre comercial: Valixa

Laboratorio: Roche

Grupo terapéutico: Antivirales

Código ATC: J05AB14.

Vía de administración: oral

Tipo de dispensación: uso profesional exclusivo

Presentaciones y Precios

Presentaciones y precio						
Forma farmacéutica y dosis	Nombre comercial	Envase	Laboratorio	Presentación	Coste por unidad PVP	Coste por unidad PVL
Comprimido 450 mg	Valixa	60	Roche	Comp. Recub.	\$12162,97	\$ 8.388,25

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

El Valganciclovir es un éster L-valílico (profármaco) de Ganciclovir. Tras su administración oral, se metaboliza de manera rápida y extensa a Ganciclovir por las esterasas intestinales y hepáticas. Ganciclovir es un análogo sintético de la 2-desoxiguanosina que inhibe la replicación de los virus herpéticos. Los virus humanos sensibles a este fármaco son el citomegalovirus humano (CMV), los virus del herpes simple 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2), el herpes virus humano 6, 7 y 8 (HHV-6, HHV-7, HHV8), el virus de Epstein-Bar (EBV), el virus de la varicela zoster (VZV) y el virus de la hepatitis B. La actividad viroestática de Ganciclovir se debe a la inhibición de la síntesis del DNA viral.

El ganciclovir para ser activo debe fosforilarse previamente por quinasas intracelulares para convertirse en ganciclovir- trifosfato. La actividad antiviral del ganciclovir se debe a la inhibición

de la síntesis del ADN viral mediante dos mecanismos:

-Por inhibición competitiva de la incorporación de trifosfato de desoxiguanosina al ADN, a nivel de la polimerasa del ADN viral.

-Por medio de la incorporación del trifosfato de ganciclovir en el ADN viral, lo que conllevaría a la interrupción de la cadena del ADN viral o limitación de su elongación.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas

ANMAT: Aprobado para tratamiento (inducción y mantenimiento) de la retinitis por CMV en pacientes inmunocomprometidos (SIDA) y para prevención de la infección por CMV en pacientes de trasplante de órganos sólidos de alto riesgo (**no** en trasplante hepático o pulmonar).

FDA: Aprobado para tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes inmunocomprometidos (SIDA) y para prevención de la infección por CMV en pacientes trasplantados (riñón, riñón-páncreas y corazón) de alto riesgo (Donante seropositivo para CMV/ Receptor seronegativo, a partir de ahora: *D+/R-*)

No está indicado en: trasplante de órganos sólido en menores de 4 meses de vida y en el tratamiento de enfermedad congénita por CMV.

4.3 Posología

El Valganciclovir se administra una o dos veces al día, preferentemente con las comidas. Los comprimidos de valganciclovir no deben ser partidos ni mordidos.

La pauta de administración depende de la indicación:

4.3.1 Prevención de la enfermedad por CMV en el trasplante de órgano sólido:

- TRASPLANTE DE RIÑÓN: 900 mg/ 24 h, comenzando dentro de los 10 días del trasplante hasta los 100 días post-trasplante (900 mg/d de valganciclovir oral equivalen a 5 mg/kg/24h de ganciclovir ev).
- TRASPLANTE DE ORGANO SOLIDO CON EXCEPCION DE RIÑÓN: 900 mg/ d, comenzando dentro de los 10 días del trasplante hasta los 100 días post-trasplante

4.3.2 Tratamiento de la retinitis por CMV:

- INDUCCION: la dosis recomendada es de 900 mg /12 h durante 21 días.
- MANTENIMIENTO: luego del tratamiento de inducción, o si se trata de pacientes con retinitis inactiva por CMV, se recomienda 900 mg/24 h. Los pacientes cuya retinitis se agrava pueden repetir el tratamiento de inducción, teniendo en cuenta la posibilidad de aparición de resistencia viral al fármaco.

4.3.3 Posología en poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal: en estos pacientes se deberá ajustar la dosis en función del clearance de creatinina (CICr): el valganciclovir se elimina mayoritariamente por vía renal como Ganciclovir. En caso de insuficiencia renal la eliminación de ganciclovir procedente de Valganciclovir disminuye y aumenta así su semivida en plasma, siendo entonces necesario un ajuste de dosis de acuerdo a la función renal.

Ajuste de dosis del Valganciclovir para la prevención de la enfermedad por CMV en pacientes D+/R- en trasplante de órgano sólido según función renal.	
CICr (ml/min)	Dosis de Valganciclovir
>60	900 mg/24h
40-59	450 mg/24h
25-39	450 mg/2días

10-24	450 mg/2 veces por semana
<10	Contraindicado*

* La dosis de Valganciclovir en los pacientes con un CICr <10 ml/min no ha sido establecida.

Pacientes con insuficiencia hepática y de edad avanzada: no se ha investigado su seguridad y la eficacia en estos pacientes.

Pediatría: existen nuevos estudios que demuestran que la seguridad y eficacia de Valganciclovir en este grupo etario es similar a Ganciclovir.

En el grupo pediátrico de 4 meses a 16 años de edad, se indica como tratamiento preventivo de enfermedad por CMV en trasplantes de riñón y corazón, comenzando dentro de los 10 días postrasplante hasta 100 días posterior al mismo.

La dosis a administrar se basa en el área de superficie corporal (ASC o BSA) y el clearance de creatinina derivada de la fórmula modificada de Schwartz

Dosis pediátrica (mg): $7 \times \text{BSA} \times \text{CICr}$ (Dosis máxima 900mg)

El estudio de Lauren Nasetta, demostró que 6mg/kg de Ganciclovir endovenosa es equivalente a 6mg/k de Valganciclovir.

Embarazo-Lactancia: En estudios de animales el valganciclovir estuvo asociado a daño fetal, lo mismo ocurre en los lactantes. No recomendado.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

El citomegalovirus (CMV) es el patógeno oportunista más común en los pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos. Este virus provoca importante morbimortalidad en los pacientes trasplantados; ya sea por daño directo sobre el órgano y/o estimulando la respuesta inmune a aloantígenos, lo que incrementa la incidencia de rechazo agudo del aloinjerto o fibrosis intersticial y atrofia tubular. Todo esto conduce en última instancia a reducción de la supervivencia del órgano trasplantado.

Es ampliamente reconocido que el Ganciclovir es el tratamiento de elección, tanto en la prevención como en el tratamiento de las infecciones por CMV, pero este medicamento requiere de la administración endovenosa lo cual implica una limitación en el uso en tratamientos prolongados. El valganciclovir, cuya biodisponibilidad oral es del 60%, se presenta como una alternativa atractiva y conveniente para el tratamiento y prevención del CMV.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.

Estrategia de búsqueda: Se realizaron búsquedas en la base de datos MEDLINE(Pubmed) y biblioteca Cochrane. Los artículos y revisiones sistemáticas encontradas son:

Ensayos clínicos:

- Paya C. Efficacy and safety of Valganciclovir vs oral Ganciclovir for prevention of CMV disease in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2004
- Oscar Len, et al. Valganciclovir as Treatment for Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. Clinical Infectious Disease. 2008; 46 (1): 20-27.
- Reisching T, et al. Long-term outcomes of pre-emptive valganciclovir compared with valacyclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus in renal transplantation. J Am Soc Nephrol. 2012; 23(9):1588-97.
- Witzke O, et al. Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus- positive renal allograft recipients. Transplantation. 2012; 93:61-68.

5.2 Resultados de los ensayos clínicos.

Existen varios ensayos clínicos que **comparan la eficacia del uso de valganciclovir por vía oral vs ganciclovir endovenoso o vía oral**, tanto para la profilaxis (ver ANEXO) como para el tratamiento de la infección por CMV en los pacientes de trasplante de órganos sólidos.

Referencia :

Paya C. Efficacy and safety of Valganciclovir vs oral Ganciclovir for prevention of CMV disease in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2004

Breve descripción del estudio:

-Diseño: Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego.

-N: 372 pacientes D+/R- para CMV sometidos a trasplante de órgano sólido (corazón, hígado, riñón)

-Los pacientes fueron randomizados para recibir valganciclovir 900 mg/d vo o ganciclovir vo 1000mg/8hs.

El tratamiento se inicio dentro de los 10 días posteriores al trasplante y se prolongó hasta 100 días post-trasplante.

-Variable final: Desarrollo de enfermedad por CMV durante la profilaxis y a los 6 meses. .

RESULTADOS

Proporción de pacientes que desarrollaron enfermedad por CMV (invasión de tejidos + síndrome por CMV), infección y rechazo agudo				
Variable de eficacia	Valganciclovir oral (n=239)	Ganciclovir oral (n=125)	P	RAR y NNT
Primarias: Enfermedad por CMV Durante la profilaxis 6 meses	0.8% 12.1%	1.6% 15.2%	ns ns	-
Secundarias Enfermedad por CMV 12 meses Infección por CMV 6 meses 12 meses Rechazo agudo 12 meses	17,2% 39,7% 48,5% 32,6%	18,4% 43,2% 48,8% 36%	ns ns ns ns	-
Subgrupo de pac. trasplante renal	Valganciclovir oral (n=81)	Ganciclovir oral (n=39)		
Enfermedad por CMV 6 meses Rechazo agudo 12 meses	6% 23.5%	23% 23.1%	<0.05 ns	RAR: 16.9% (IC95%: 2.7%, 31%).

A los 6 meses del trasplante, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en la incidencia de enfermedad por CMV (síndrome por CMV; invasión de tejidos) entre ambos grupos (12% para Valganciclovir vs un 15% para el Ganciclovir, p=ns). **Los dos grupos también fueron comparables en cuanto a la incidencia de enfermedad por CMV a los 12 meses** (17.2% vs 18.4%). En el análisis por subgrupos por órgano trasplantado, en cambio, sí se hallaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la **incidencia de enfermedad por CMV en los pacientes sometidos a trasplantado renal en tratamiento con Valganciclovir vs Ganciclovir (6% vs 23%, p<0.05).**

Conclusiones:

Los resultados de este estudio indican que la eficacia de valganciclovir en prevención de enfermedad por CMV en pacientes trasplantados de órgano sólido es comparable a la de ganciclovir. No se puede afirmar con seguridad que valganciclovir sea más eficaz que ganciclovir en pacientes trasplantados de riñón, ya que se trata de un análisis de subgrupo post-hoc. Se necesitaría un estudio prospectivo para demostrar tal afirmación.

Referencia: Len O, et al. Valganciclovir as Treatment for Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. Clinical Infectious Disease. 2008; 46 (1): 20-27.

Breve descripción del estudio:

- Diseño: Estudio prospectivo, de cohortes comparativas.

- N: 3467 pacientes con antecedente de trasplante de órgano sólido. En 334 pacientes, de los 3467 analizados, se registraron 376 episodios de infecciones de CMV. Solo se analizaron 348 casos (184 con viremia positiva sin síntomas, los cuales recibieron tratamiento preventivo, y 164 casos de enfermedad, ya sea como síndrome viral o invasión tisular -ver ANEXO-) porque se excluyeron 28 (3: recibieron tratamiento inicial con foscarnet; 9: sin aclarar tratamiento; 16: pacientes muertos, 15 pacientes con ganciclovir y 1 con ganciclovir-valganciclovir)

- Tres ramas: ganciclovir:155 pacientes, ganciclovir-valganciclovir: 81 y valganciclovir : 112 pacientes
 -Variable final: Comparación de la evolución de la enfermedad por CMV.

Características de las tres ramas: en general los tres grupos fueron comparables, salvo que en el grupo de valganciclovir hubo un porcentaje mayor de pacientes con tratamiento preventivo.

	Ganciclovir	Ganciclovir-valganciclovir	Valganciclovir
INDICACION de TRATAMIENTO	N (%)	N (%)	N (%)
Preventivo	71 (45.8)	29 (35.8)	84 (75)
Síndrome viral	52 (33.5)	26 (32.1)	20(17.9)
Enfermedad focal	32 (20.6)	26 (32.1)	8 (7.1)
Alto riesgo	25 (16.1)	17 (21)	13 (11.6)

Otra diferencia fue el tiempo de tratamiento promedio de los grupos. En el grupo de tratamiento preventivo la duración de los tratados con ganciclovir vs valganciclovir fue de 15 días vs 21 días p: 0,01 respectivamente, y en el tratamiento del síndrome viral fue de 18 días con ganciclovir vs 21 días con valganciclovir (p: 0,1).

RESULTADOS

Resultados de los tratamientos en las tres ramas de estudio.

	Ganciclovir N: 155	Ganciclovir- Valganciclovir N: 81	Valganciclovir N: 112
PREVENTIVO	N: 71 (%)	N: 29 (%)	N: 84 (%)
Falla	3 (4.2)	0	7 (8.3)
Recaída	7 (9.9)	2 (6.9)	6 (7.2)
Éxito	61 (85.9)	27 (93.1)	71 (84.5)
SIND. VIRAL	N: 52 (%)	N: 26 (%)	N: 20 (%)
Falla	2 (3.8)	0	2 (10)
Recaída	6 (11.5)	1 (3.8)	1 (5)
Éxito	44 (84.6)	25 (96.2)	17(85)
ENF. FOCAL	N: 32 (%)	N: 26 (%)	N: 8 (%)
Falla	3(9.4)	0	2 (25)
Recaída	1(3.1)	1 (3.8)	0
Éxito	28(87.5)	25 (96.2)	6 (75)

Conclusiones:

El tratamiento con **valganciclovir oral tiene eficacia similar a la de ganciclovir endovenoso**, tanto en tratamiento preventivo como en el tratamiento de enfermedad por CMV (Síndrome Viral o enfermedad focal).

Valganciclovir fue utilizado como primera línea en el tratamiento de enfermedad focal en solo 8 pacientes, con una tasa de éxito del 75% (6 de 8, y eran de localización gastrointestinal); mientras que **ganciclovir fue usado en 32 pacientes** con enfermedad focal (tasa de éxito de 87.5%)

TRATAMIENTO	Valganciclovir n:112	Ganciclovir n:155
Preventivo	84 (75%)	71 (45.8%)
Enfermedad	28 (25%)	84 (54.2%)

Debido a esto y al pequeño tamaño de la muestra de este estudio, los autores concluyen que más allá de la eficacia demostrada por valganciclovir, la indicación de iniciación con tratamiento oral debe ser seleccionada cuidadosamente. Consideran que hasta no haber mayor sustento en la evidencia, pacientes con trastornos malabsortivos, pacientes críticos o con enfermedad por CMV con riesgo de vida debería indicarse inicialmente ganciclovir endovenoso.

Referencia: Reisching T, et al. Long-term outcomes of pre-emptive valganciclovir compared with valacyclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus in renal transplantation. J Am Soc Nephrol. 2012; 23(9):1588-97.

Breve descripción del estudio:

- Diseño: Estudio randomizado
- N: 70 pacientes de trasplante de órganos sólidos (CMV + donante o receptor)
- Grupos: n: 34, 3 meses de profilaxis con valaciclovir; y n: 36 de tratamiento preventivo con valganciclovir durante 12 meses.
- Criterios de inclusión: adultos con trasplante renal con serología para CMV + (R+ o D+)
- Criterios de exclusión: serología negativa D-/R-
- Variable final: Evaluación de biopsia renal (fibrosis intersticial y atrofia tubular) a los 36 meses

Características de los grupos

Distribución de serologías positivas para CMV (p: 0.62)		
Serología para CMV	anticipado n: 36 (%)	Profilaxis n: 34 (%)
D+/R- (alto riesgo)	6 (17)	4(12)
D+/R+	23(64)	24(71)
D-/R+	7(19)	6(18)

Distribución del tratamiento inmunosupresivo durante seguimiento			
	anticipado n: 33	Profilaxis n: 26	p
Tacrolimus	25 (76%)	13 (50%)	P: 0.056
Micofenolato	25 (76%)	25 (96%)	P: 0.064

RESULTADOS

	Anticipado n:36	Profilaxis n.34	p
Biopsia positiva (biopsiados n:55 total)	6 (19%) n:31	9(38%) n.24	P:0.22
Ocurrencia Enfermedad	2 (6%-D+/R+)	3 (9%)	P:0.6
Supervivencia a 4 años del trasplante	92%	74%	P:0049
Supervivencia paciente			P:0.14

Discusión:

Este estudio muestra una mayor eficacia del tratamiento anticipado en comparación a la profilaxis antiviral, en cuanto a la variable de supervivencia del injerto en pacientes con trasplante renal.

Sin embargo, estos resultados no son del todo confiables ya que el estudio presenta varias limitaciones metodológicas. En primer lugar, este estudio no fue diseñado con el objetivo de analizar la supervivencia del injerto. Por otro lado, la muestra estudiada es pequeña y la proporción de pacientes con alto riesgo (D+/R-) de desarrollo de enfermedad por CMV que incorpora en el análisis es menor del 20% del total estudiado (12%, n=4) en el caso de la profilaxis y un 17% (n=6) en el grupo preventivo) .

Finalmente, existen varios estudios previos cuyos resultados son contradictorios con los de este estudio.

Referencia: Witzke O, et al. Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus- positive renal allograft recipients. Transplantation. 2012; 93:61-68.

Breve descripción del estudio:

- Diseño: ECC aleatorizado, multicéntrico con seguimiento a 12 meses.
- N: 297 pacientes en total, rama terapia anticipada n: 150 y la rama profilaxis n: 146.
- Criterios de inclusión: pacientes adultos con trasplante renal con riesgo intermedio para desarrollar infección por CMV (R+, con carga viral negativa); con leucocitos 3500, Hb 10 y plaquetas 105

- **Dos ramas:** profilaxis con 900mg día de valganciclovir iniciando a los 14 días post trasplante y por 100 días. La rama de *terapia anticipada* se iniciaba tratamiento con valganciclovir, misma dosis, cuando la carga se hacía positiva.
 -**Variable final:** Desarrollo de infección o enfermedad (Síndrome viral o enfermedad focal) por CMV

Características de las dos ramas: Solo se encontraron pequeñas diferencias. En el grupo profilaxis presenta mayor número de D- R+, además tenían una mayor proporción de donantes vivos.

RESULTADOS

Porcentaje de pacientes que desarrollaron a lo largo del seguimiento enf. por CMV			
	Profilaxis n:146	Tratamiento anticipado n: 150	P
Infección	16 (11%)	58 (38.7%)	P:0.0001
Síndrome viral	7 (4.8%)	19 (12.7%)	P:0.022
Enfermedad focal	6 (4.1%)	19 (12.7%)	P:0.02

Discusión:

Este estudio demostró que la **profilaxis con valganciclovir oral reduce de manera significativa la infección y enfermedad por CMV en pacientes con trasplante renal con serología positiva**, siendo además más efectivo que la *terapia anticipada*. Se observó un NNT de 4 para la prevención de aparición de infección y un NNT de 13 y 12 para el desarrollo de síndrome viral y enfermedad focal respectivamente.

Cabe aclarar que los pacientes de la rama de la profilaxis presentaban menor número de donantes con serología positiva.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

Valganciclovir es un profármaco, droga precursora del Ganciclovir, y por consiguiente cabe esperar que los efectos adversos observados con Valganciclovir sean similares, cualitativamente y cuantitativamente, a los asociados al Ganciclovir. De hecho todos los eventos adversos observados en los estudios frente a la administración de Valganciclovir ya se habían detectado con el Ganciclovir.

6.1 Descripción de los efectos adversos más significativos

En varios estudios las **reacciones adversas registradas con mayor frecuencia (>20%)**, independientemente de su gravedad fueron: diarrea, cefalea, fiebre, náuseas, constipación, insomnio, hipertensión y vómitos.

La mayoría de los eventos fueron leves o de moderada intensidad y se registraron también en un porcentaje similar en los pacientes que recibieron ganciclovir oral.

Algunos efectos adversos tales como la hipertensión (18%), trastornos metabólicos y disfunción hepática (9%) se registraron solo en los pacientes trasplantados y no en los pacientes con retinitis, con igual frecuencia tanto en los tratados con valganciclovir como con ganciclovir.

La extensión de la profilaxis de 100 a 200 días postrasplante en receptores de trasplantes renal de alto riesgo (D+/R-) no implicó un cambio en la seguridad del valganciclovir.

EFEKTOS ADVERSOS	Valganciclovir (N=244) %	Ganciclovir Oral (N=126) %
Diarrea	30	29
Temblor	28	25
Rechazo	24	30
Nausea	23	23
Cefalea	22	27
Insomnio	20	16
Hipertensión	18	15

Vómitos	16	14
Fiebre	13	14

EFFECTOS ADVERSOS	Valganciclovir 100 días post-trasplante (N=164) %	Valganciclovir 200 días post-trasplante (N=156) %
Diarrea	26	31
Temblor	12	17
Hipertensión	13	12
Nausea	11	11
Fiebre	12	9
Rechazo	9	6
Cefalea	10	6
Insomnio	7	6
Vomito	3	6

Los **efectos adversos de mayor gravedad** registrados en los pacientes trasplantados en tratamiento con valganciclovir, con una frecuencia mayor a 5% fueron: leucopenia (9% vs 4%ganciclovir) y neutropenia severa (5% vs 3%ganciclovir)

En el estudio Paya C, et al., la proporción de pacientes que experimentaron efectos adversos relacionados con la administración del fármaco en estudio fue similar en ambos grupos (40.6% Valganciclovir; 34.1% Ganciclovir). Sin embargo, en el grupo Valganciclovir se observó una mayor incidencia de leucopenia (13.5% vs 7.1%, p=0.067) y neutropenia (8.2% vs 3.2%, p= 0.063); en cambio, otras alteraciones hematológicas fueron más frecuentes (aunque sin significación estadística en el grupo Ganciclovir: valor de plaquetas <100000/mcl (25.6% Ganciclovir vs 18.9% Valganciclovir, p=0.14) y Hb<8 g/dL (8.7% Ganciclovir vs 5.7% Valganciclovir, p= 0.28).

En contrapartida a este estudio, el estudio de Daniel F., la incidencia de neutropenia reportada fue similar en ambos grupos (13% Ganciclovir y 14% Valganciclovir).

Las citopenias ocurren en cualquier momento del tratamiento y pueden empeorar con la continuidad del mismo. Se debe recalcar que la recuperación en el recuento de células empieza a producirse a los 3-7 días tras la interrupción del tratamiento

Efectos adversos hematológicos del Valganciclovir oral vs Ganciclovir oral. Paya C, et al.2004			
	VALGANCICLOVIR ORAL	GANCICLOVIR ORAL	P
Leucopenia	13.5%	7.1%	0.067
Neutropenia	8.2%	3.2%	0.063
Plaquetopenia	18.9%	25.6%	Ns
Hb <8 g/dL	5.7%	8.7%	Ns

Existen reportados **eventos adversos que se presentan más raramente, algunos con una con una frecuencia >5% y otros <5%** tales como: hipersensibilidad, sangrados, parestesias, mareos, convulsiones, alucinaciones, depresión, psicosis, fatiga, artralgias, dolores musculares, edema, infecciones respiratorias y urinarias, trastornos metabólicos (hipercalcemia, Hipocalcemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipocalcemia), deterioro de función renal, disnea, derrame pleural, dermatitis, prurito, pancitopenia, anemia aplásica, hipotensión, entre otros.

6.2 Descripción de los efectos adversos en grupos especiales

Pediatría:

El valganciclovir fue estudiado en pacientes pediátricos con trasplante de órgano solido en riesgo de desarrollo de enfermedad por CMV (4 meses a 16 años) y en neonatos con enfermedad por CMV.

Las tasas de aparición de efectos adversos fueron en general similares a los adultos, salvo que **fueron más frecuentes las infecciones respiratorias, fiebre, anemia y neutropenia.**

Embarazo- Lactancia: Categoría C

No existen estudios de valganciclovir en el embarazo. En estudios en animales ganciclovir demostró provocar **toxicidad fetal y desarrolló de malformaciones** (retardo del crecimiento, muerte fetal, anoftalmia/microftalmia, aplasia de órganos, hidrocefalia, entre otros).

Se desconoce el pasaje hacia la leche materna tanto de ganciclovir como de valganciclovir. A pesar de esto y debido a que ganciclovir demostró tener un potencial mutagénico y carcinogénico se sugiere la **suspensión de la lactancia durante el tratamiento.**

6.3 Precauciones de empleo

La única **contraindicación** de valganciclovir es el antecedente de reacción de hipersensibilidad al fármaco, a ganciclovir o a alguno de sus componentes.

Debido a que se ha asociado el tratamiento con valganciclovir a severos efectos adversos hematológicos (leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, supresión medular, anemia aplásica), se sugiere **no administrarlo** si el número absoluto de neutrófilos es inferior a 500 cel./ml, el recuento de plaquetas es <25,000/ microlitro ó si la concentración de Hb es <8 g/dl. Debería utilizarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de citopenia, o quienes reciben tratamiento mielosupresivo o radiante.

En estudios en animales valganciclovir mostró inhibición de la espermatogénesis (temporaria o transitoria, dependiendo de la dosis) y un potencial efecto teratogénico y mutagénico; con posibilidad de desarrollo de anomalías fetales y aparición de neoplasias; debido a lo cual las mujeres en edad fértil deberán usar métodos anticonceptivos o de barrera durante todo el tratamiento.

Se contraindica el uso de valganciclovir en pacientes con clearance de creatinina menor a 10ml/min. Se **deberá tener precaución** en pacientes ancianos o con el uso concomitante de nefrotóxicos.

7. AREA ECONÓMICA

Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación con la terapia de referencia a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento		
	Valganciclovir (VO) comprimidos 450 mg	Ganciclovir (EV) frasco ampolla 500mg
Precio unitario (PVL)	\$ 139.80*	\$ 45.00**
Posología***	900 mg/día	1000mg/ 12hs
Coste día	\$ 279.60	\$ 180
Duración del tratamiento	100 días post-trasplante	84 días post-trasplante
Coste tratamiento completo	\$ 27960	\$ 15120
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	\$ 12840	
* justiprecio lab Roche (consultado) ** ultima licitación, (consultado 4/12) *** calculando un paciente de 80kg		

Coste incremental respecto a la terapia de referencia:

900 mg/ 24 h, comenzando dentro de los 10 días del trasplante hasta los 100 días post-trasplante (900 mg/d de valganciclovir oral equivalen a 5 mg/kg/24h de ganciclovir ev).

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

Eficacia: Existe evidencia de que **valganciclovir vía oral tiene una eficacia similar a ganciclovir endovenoso** en la profilaxis de enfermedad por CMV en pacientes con trasplante de órganos sólidos de alto riesgo.

Seguridad: Ganciclovir y valganciclovir presentan un **perfil de seguridad similar**. Sin embargo, valganciclovir se ha asociado a una **mayor incidencia de eventos adversos hematológicos** (principalmente leucopenia y neutropenia). Por esta razón no se recomienda su uso en pacientes que presenten recuentos de neutrófilos menor a 500 cel. /ml, recuento de plaquetas es <25,000/ micro litro ó pacientes con una concentración de Hb <8 g/dl.

Conveniencia: Valganciclovir tiene la ventaja de ser administrado por **vía oral y en una sola toma diaria**, mientras que ganciclovir se administra sólo por vía endovenosa. El uso de valganciclovir permite el tratamiento ambulatorio de pacientes trasplantados. Si bien no se encuentran mayores beneficios clínicos en comparación con el uso de ganciclovir por vía oral, sólo existe valganciclovir disponible por esta vía en nuestro país.

Costo: el análisis comparativo de costos entre valganciclovir vo y ganciclovir ev, en la profilaxis de enfermedad por CMV, muestra una diferencia de \$ 12840 a favor de ganciclovir.

Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Existen varios estudios clínicos, detallados con anterioridad, que demostraron que valganciclovir v.o. es igual de efectivo que ganciclovir en la prevención de enfermedad por CMV en pacientes trasplantados de alto riesgo. También demostró tener un perfil de seguridad similar con una clara conveniencia en pacientes que pueden recibir tratamiento ambulatorio. La diferencia de costos podría ser compensada por la disminución en los gastos por internación y complicaciones asociadas.

Por lo tanto, consideramos que valganciclovir v.o. es una alternativa adecuada y costo-efectiva para la prevención de enfermedad por CMV en pacientes trasplantados de alto riesgo.

Proponemos la inclusión del valganciclovir al formulario terapéutico del Hospital.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- Paya C. Efficacy and safety of Valganciclovir vs oral Ganciclovir for prevention of CMV disease in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2004
- Oscar Len, et al. Valganciclovir as Treatment for Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. Clinical Infectious Disease. 2008; 46 (1): 20-27.
- Reisching T, et al. Long-term outcomes of pre-emptive valganciclovir compared with valacyclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus in renal transplantation. J Am Soc Nephrol. 2012; 23(9):1588-97.
- Mark D. Pescovitz, et al. Valganciclovir results in improved oral absorption of ganciclovir in liver transplant recipients. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2000; 44 (10): 2811-2815
- Witzke O, et al. Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus- positive renal allograft recipients. Transplantation. 2012; 93:61-68.

ANEXO

Definiciones

Profilaxis (universal y dirigida) y tratamiento preventivo:

Profilaxis universal: se define por la administración de antivirales a todos los trasplantados, independientemente de su estado serológico R/D, del trasplante y de los tratamientos inmunosupresores recibidos.

Profilaxis dirigida: es la indicación de antivirales a los pacientes de mayor riesgo de desarrollo de enfermedad por CMV, por ejemplo los pacientes D+/R- o dependiendo del órgano trasplantado.

Tratamiento preventivo (preemptive therapy): se denomina así al tratamiento con antivirales en los pacientes en los cuales se demuestra una reactivación virológica por laboratorio (antigenemia: Ag pp65, y/o PCR cuantitativa o carga viral). Se realizan controles semanales durante los primeros 3 a 6 meses; y si el Agpp65 se positiva o si la PCR da resultados de 1000 a 10.000 copias/ml, se inicia tratamiento antiviral hasta su negativización.

Infección: viremia sin síntomas ni signos; **Enfermedad o Síndrome Viral:** antigenemia mas fiebre con uno de los siguientes: leucopenia <4000 cel. /mm³, linfocitos atípicos >3%, plaquetopenia <100.000/mm³; **Enfermedad focal o invasión tisular:** requiere evidencia histológica de infección por CMV, excepto los casos de neumonía o enfermedad en SNC.