



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Efectividad y seguridad de valganciclovir
comparado con ganciclovir, valaciclovir y
aciclovir, en pacientes receptores de
trasplante de órganos sólidos**

Reporte N° 126

Diciembre de 2014

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Yuli Agudelo Berruecos. Médica toxicóloga clínica. MSc en ciencias clínicas. Hospital Universitario de San Vicente Fundación.

Egdda Patricia Vanegas Escamilla (EV). Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, Phd(c) en Ingeniería. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Carlos Andrés Arias Barrera, MD cardiólogo.

Natalia González, MD epidemióloga, Clínica Cardiovid.

Paola García, MD Nefróloga, Asociación Colombiana de Nefrología

Arbey Aristizabal, MD nefrólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe

Mady Arroyave, Enfermera. Asociación Colombiana de Enfermeros.

Hermana: María Inés Delgado. Asociación Colombiana de Enfermos Hepáticos y Renales.

Jorge Eliecer García. Director Fundación Retorno Vital.

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a Nohora Lucia Sarmiento Herrera y María Vianney Motavita por sus comentarios al documento.

Revisión por pares

Lorena Andrea Cañón Betancour. Médica, Epidemióloga Junior. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Entidad que solicita la evaluación de tecnología

Esta evaluación de tecnología se realizó por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Fuentes de financiación

Convenio de Asociación 755 de 2014 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Conflictos de interés

Los autores de este reporte declararon, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Agudelo Y, Vanegas E, Arias C, Gonzáles N, García P, Aristizabal A, Arroyave M, Delgado M, García J. Efectividad y seguridad de valganciclovir comparado con ganciclovir, valaciclovir y aciclovir, en pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos. Reporte N° 126. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014.

Contenido

Introducción.....	10
1. Condición de salud y tecnologías de interés.....	12
1.1. Condición de salud de interés.....	12
1.2. Tecnologías en salud de interés.....	16
2. Preguntas de evaluación.....	19
2.1. Formulación de las preguntas de evaluación.....	19
2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación.....	20
2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	21
3. Metodología.....	22
3.1. Criterios de elegibilidad.....	23
3.2. Búsqueda de evidencia.....	24
3.3. Tamización de referencias y selección de estudios.....	26
3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia.....	27
3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	27
3.6. Análisis estadístico.....	27
4. Resultados.....	28
4.1. Búsqueda de evidencia.....	28
4.2. Tamización de referencias y selección de estudios.....	28
4.3. Calidad de la evidencia.....	28
4.4. Síntesis de la evidencia.....	29
4.4.1. Profilaxis universal.....	29
4.4.2. Tratamiento de la viremia con estrategia de profilaxis.....	29
4.4.3. Trasplante de corazón.....	30
4.5. Descripción de los estudios.....	30
4.6. Efectividad y seguridad.....	30
5. Discusión.....	34
6. Conclusiones.....	36
Referencias bibliográficas.....	37
Anexos.....	40
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés.....	40
Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	42
Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.....	43
Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda <i>de novo</i>)......	47
Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.....	48
Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.....	49

Anexo 7. Calidad de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane).....50

Anexo 8. Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la síntesis de evidencia.....51

Anexo 9. Metanálisis de efectividad de valganciclovir comparado con ganciclovir y valaciclovir como profilaxis universal.....53

Anexo 9. Metanálisis de seguridad de valganciclovir comparado con ganciclovir y valaciclovir como profilaxis universal.....55

Lista de abreviaturas y siglas

ATG	Inmunoglobulina antitimocito
CMV	Citomegalovirus
CrCl	"Clearance" de creatinina
D-	Donante con serología negativa
D+	Donante con serología positiva
FDA	Food and Drug Administration
IC_{95%}	Intervalo de confianza del 95%
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
INVIMA	Instituto de vigilancia de Medicamentos y alimentos
IV	Intravenoso
mcl	microlitro
Mg	miligramo
mL	Mililitros
min	Minuto
PCR	Reacción en cadena de polimerasa
PICO	Población, Intervención, Comparador y Observación
R-	Receptor con serología negativa
R+	Receptor con serología positiva
RR	Riesgo relativo
TFG	Tasa de filtración glomerular
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
VO	Vía oral

Resumen ejecutivo

Introducción

Valganciclovir es un medicamento de uso oral, que se metaboliza rápidamente a ganciclovir y es una opción para la profilaxis y el tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes receptores e trasplante de órgano sólido. Esta evaluación tecnológica se desarrolló en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Objetivo

Evaluar la efectividad y seguridad del uso de valganciclovir para la prevención y el tratamiento de infección por citomegalovirus comparada con ganciclovir, valaciclovir y aciclovir en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido.

Metodología

La evaluación fue realizada de acuerdo con un protocolo definido a priori por el grupo desarrollador. Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects y LILACS, con restricción al idioma inglés y español y limitada a revisiones sistemáticas publicadas en los últimos cinco años y ensayos clínicos sin restricción de tiempo. Las búsquedas electrónicas fueron hechas entre octubre y diciembre de 2014 y se complementaron mediante búsqueda manual en bola de nieve y una consulta con expertos temáticos. La tamización de referencias se realizó por un revisor. La selección de estudios fue realizada mediante la revisión en texto completo de las referencias preseleccionadas, verificando los criterios de elegibilidad. La calidad de los estudios fue valorada con la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane. Las características de los estudios fueron extraídas a partir de las publicaciones originales. Se realizó una síntesis narrativa de las estimaciones del efecto para las comparaciones y desenlaces de interés a partir de los estudios de mejor calidad. Se estimaron medidas combinadas del efecto a través de un metanálisis con el método de Mantel-Haenszel y un modelo de efectos aleatorios, empleando el programa RevMan 5.2.

Resultados

En relación a efectividad: Valganciclovir es tan efectivo como ganciclovir intravenoso y valaciclovir oral en la profilaxis de enfermedad por citomegalovirus en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido, pues no se encontraron diferencias con significancia estadística en los desenlaces enfermedad por citomegalovirus a los seis y doce meses (RR=0.76 (0.47, 1.24) y RR 0.93 (0.60, 1.44) respectivamente), rechazo del órgano trasplantado a los seis y doce meses (RR 0.85 (0.64, 1.14) y RR 0.78 (0.49, 1.23)) y supervivencia del paciente al año (RR=1.01 (0.97, 1.06)). Valganciclovir es tan efectivo como ganciclovir oral en el tratamiento de enfermedad por CMV de pacientes receptores de trasplante de órgano sólido, pues no se encontraron diferencias con significancia estadística en los desenlaces cura clínica a los 21 días (77.4% para valganciclovir oral y 80.3% ganciclovir

intravenoso, p =no significativa), cura clínica a los 49 días (85.4% para valganciclovir oral y 84.1% ganciclovir intravenoso, p =no significativa) y supervivencia del paciente a los 49 días. En relación a seguridad: Valganciclovir es tan seguro como ganciclovir y valaciclovir en la producción de eventos adversos, sin embargo, tiene una menor proporción de eventos adversos que lleven a la suspensión del medicamento antiviral (RR=0.1, (0.02, 0.51)), en el escenario de la profilaxis universal de la infección por CMV en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido.

Conclusiones

Valganciclovir es similar en seguridad y eficacia que ganciclovir intravenoso y valaciclovir oral en el escenario de la profilaxis de la infección por CMV en el paciente receptor de trasplante de órgano sólido y además valganciclovir es semejante a ganciclovir intravenoso en el tratamiento de esta infección en esta misma población.

Introducción

El trasplante de órganos humanos surge como una alternativa para salvar vidas de algunos pacientes cuya única alternativa para restaurar las funciones esenciales de algunos órganos es esta terapia. El trasplante de órganos sólidos como riñón, hígado y corazón ya hacen parte de la rutina de la atención de salud en muchos países, no solo de aquellos con altos ingresos económicos, calculándose que de un promedio de 70.000 órganos sólidos trasplantados al año en el mundo, alrededor de una tercera parte se realizan en países con ingresos medianos o bajos. En Colombia se cuenta con esta tecnología desde 1979 cuando se realizó el primer trasplante de riñón y para el año 2013 se realizaron en nuestro país 961 trasplantes según el Instituto Nacional de Salud de los cuales 70.1% fueron de riñón, 18.4% de hígado y 8.4% de corazón (1).

Sin embargo, la modulación ideal de la respuesta inmune se basa en dos objetivos estratégicos. El primero de ellos es suprimir la respuesta inmunológica contra el órgano trasplantado (rechazo), ya que si esta se presenta se puede perder el órgano y obliga al uso de medicamentos adicionales con eventos adversos importantes. El segundo es lograr dicha supresión inmunológica pero sin alterar la respuesta contra microorganismos y tumores, evitando así la aparición de infecciones oportunistas devastadoras, como es el caso del citomegalovirus (CMV), principal infección viral después de un trasplante de órgano sólido.

Citomegalovirus es el patógeno viral oportunista que da cuenta de la mayoría de las infecciones en los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido (2). Su incidencia y la presencia de enfermedad sintomática dependen del órgano trasplantado, la presencia de factores de riesgo asociados y de las estrategias de prevención que se utilicen. El principal factor de riesgo de enfermedad por CMV en el trasplante de órgano sólido es un donante seropositivo (D+) con un receptor seronegativo (R-): D+/R-. También se consideran de alto riesgo pacientes quienes reciban anticuerpos policlonales antilinfocitarios o antitímocíticos o los anticuerpos monoclonales OKT3.

El período de mayor riesgo de infección por citomegalovirus está entre el primer y sexto mes postrasplante. En la infección primaria (D+/R-), la ausencia de inmunidad específica en el receptor permite una gran replicación del CMV y es una infección sintomática conocida como enfermedad por CMV. En las reactivaciones la inmunidad humoral y celular del receptor disminuye la replicación del virus disminuyendo tanto la incidencia como la gravedad de la enfermedad. La infección por CMV tiene efectos directos pero también efectos indirectos de alto impacto debido a alteraciones funcionales en linfocitos y monocitos disminuyendo la capacidad de respuesta y la producción de citoquinas lo que explica la asociación de CMV con otras infecciones bacterianas o fúngicas o el desarrollo de infecciones oportunistas como neumonía por *P. jirovecii* y aspergillosis invasiva. Además es CMV produce inmovinactivación en el huésped y se ha asociado con las dos principales causas de pérdida tardía del injerto, la enfermedad cardiovascular y el rechazo crónico del injerto.

Valganciclovir es un medicamento de uso oral, que se metaboliza rápidamente a ganciclovir. Su biodisponibilidad oral es hasta diez veces mayor que la de ganciclovir oral y es mucho más predecible, lo que permite la administración ambulatoria del tratamiento cuando el paciente se encuentra clínicamente estable, sea como profilaxis de infección por CMV o como tratamiento de dicha infección. Por esta razón ya no se encuentra disponible el principio activo ganciclovir para uso oral, solo para uso venoso, lo que implica la necesidad de una línea intravenosa, con los costos y riesgos que implica en un paciente inmunosuprimido.

Esta evaluación de tecnología tiene como objetivo examinar la efectividad y seguridad del uso de valganciclovir para la profilaxis y el tratamiento de citomegalovirus en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido, como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización ordinaria para el año 2015.

1. Condición de salud y tecnologías de interés

1.1. Condición de salud de interés

Citomegalovirus es el patógeno viral oportunista que da cuenta de la mayoría de las infecciones en los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido (2).

En población general la exposición al virus, medida como presencia de anticuerpos séricos, oscila entre 40-100 % en la población adulta en diferentes partes del mundo. Esta seroprevalencia varía con la edad, la raza y la etnicidad y se correlaciona inversamente con el desarrollo socioeconómico al mostrar las mayores tasas en países africanos y asiáticos en desarrollo. La exposición previa al virus, indicada por la presencia de anticuerpos en el plasma, está presente en más de dos tercios de donantes y receptores de trasplantes y la administración de medicamentos inmunosupresores para evitar el rechazo al injerto aumenta el riesgo de reactivación del microorganismo (3). En el estudio de Correa 1990 realizado en la ciudad de Medellín (Colombia), en 455 muestras de sangre, en pacientes receptores de trasplante renal se encontró un porcentaje de infección por CMV de un 89%, en donantes intrafamiliares de un 83%, en donantes cadavéricos de un 73% y de un 74% en individuos normales (4).

El CMV puede producir infección o enfermedad en el hospedero humano. Se denomina infección detectar el virus por serología, técnicas moleculares, o cultivos de tejido, y enfermedad cuando además hay síntomas y signos clínicos o manifestaciones de daño de órgano blanco (3). La presencia de enfermedad sintomática depende del órgano trasplantado, la presencia de factores de riesgo asociados y de las estrategias de prevención que se utilicen. De manera global se puede presentar en un 20 a 60% de los pacientes receptores de trasplante de órgano sólido (5). Para trasplante de pulmón se reporta una prevalencia de enfermedad por CMV entre 30 y 50% e incluye la neumonía, gastroenteritis, hepatitis y colitis (6).

Para demostrar la presencia del CMV se pueden utilizar pruebas directas las cuales detectan el microorganismo, sus proteínas o sus ácidos nucleicos, o pruebas indirectas que miden la respuesta inmune al mismo, como la serología. La presencia de anticuerpos inmunoglobulinas G (IgG) en el plasma indican exposición en el pasado al virus y los anticuerpos tipo inmunoglobulina M (IgM) o el aumento de los títulos de IgG hablan de infección reciente. El CMV, sus proteínas o sus ácidos nucleicos pueden ser detectados en sangre por técnicas que incluyen la viremia, la antigenemia y la ADNemia. Además, el virus se puede aislar en cultivos de fluidos y de tejidos pero la técnica tiene varias limitaciones y no se emplea de rutina (5).

La detección de antígenos permite aproximarse al diagnóstico de manera rápida y de manera específica la antigenemia y en articular el pp65 parece correlacionarse con la viremia en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y receptores de trasplante de órgano sólido (6). Se han utilizado además pruebas de amplificación molecular

para determinar la carga total de partículas virales, pero igual que como sucede con la antigenemia estas pruebas han sido poco estudiadas en pacientes inmunocompetentes (7).

El principal factor de riesgo de enfermedad por CMV en el trasplante de órgano sólido es el estatus serológico del donante (D) y el receptor (R) determinado por la presencia de anticuerpos séricos de tipo IgG contra el virus. Se sabe que hay mayor riesgo de enfermar cuando el donante, el receptor o ambos tienen anticuerpos contra el virus (3), siendo de mayor riesgo para las combinaciones D+/R+ y D+/R-. El grupo D-/R- tiene la menor incidencia de la enfermedad pero también representa el menor número de trasplantados (3). El estudio de Correa 1990 encontró que de 146 parejas donante/receptor el 76% correspondían a la combinación D+/R+ y apenas el 2% fueron D-/R- (4).

Otros factores de riesgo para enfermedad aguda por CMV específicamente en pacientes receptores de trasplante renal incluyen el sexo masculino, diabetes mellitus como causa de enfermedad renal crónica terminal, edad mayor a 55 años y la terapia de reemplazo renal antes del trasplante. También se ha descrito una incidencia mayor de la enfermedad sintomática en pacientes D+/R- con cero compatibilidades de antígenos HLA-DR. En relación a la medicación inmunosupresora se ha observado que la exposición a globulina antitimocítica humana (ATG), inmunosupresor que se utiliza como tratamiento de inducción y algunas veces como terapia antirrechazo, ha sido relacionada con mayor riesgo de enfermedad al igual que el uso de OKT3 (3).

Los signos y síntomas de la enfermedad aguda por CMV incluyen fiebre, leucopenia o manifestaciones de daño en órganos o tejidos blanco como pulmón, hígado, tracto gastrointestinal, sistema nervioso central y corazón. Al parecer la carga viral se correlaciona con la presencia de enfermedad, su gravedad y respuesta al tratamiento. La enfermedad aguda en el postrasplante temprano tiene un efecto perjudicial en la supervivencia del receptor a largo plazo reportándose que en los primeros 100 días postrasplante los pacientes con antigenemia positiva, fuera con enfermedad o con infección asintomática tienen un riesgo relativo de mortalidad global de 2.5 y 2.9 respectivamente, comparados con los pacientes con antigenemia negativa (3).

Se han descrito además efectos indirectos de CMV sobre el injerto y el sistema inmune del receptor, que incluyen la aparición de otras infecciones, enfermedades linfoproliferativas (especialmente las asociadas con el virus Epstein-Barr), daño del injerto y acortamiento de su supervivencia, aterosclerosis sistémica y aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular. Se ha sugerido que la infección por sí misma es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de rechazo del injerto, al parecer inducido por vasculopatía y respuesta inmune. Aunque el mecanismo exacto permanece incierto, la evidencia sugiere que la infección latente de las células endoteliales promueve el engrosamiento miointimal a través de la migración de células de músculo liso arterial mediada por receptores de quimiocinas codificados por el microorganismo. Adicionalmente, el virus aumenta la expresión de receptores "scavenger" y la captación de lipoproteínas de baja densidad oxidadas que favorecen la aterosclerosis sistémica.

Igualmente, se ha demostrado por distintas técnicas como la reacción en cadena de polimerasa (PCR), la hibridación *in situ* y la inmunohistoquímica la presencia del virus dentro de las placas ateroscleróticas, lo que puede ser un factor adicional en favorecer la aterosclerosis en el paciente trasplantado (3). En relación a los posibles efectos indirectos de la infección por CMV según el tipo de trasplante se ha relacionado con fibrosis intersticial y atrofia tubular renal y hay reportes de un tipo de glomerulopatía del injerto renal caracterizada por engrosamiento miointimal e inducida por el virus (3). En pacientes trasplantados de hígado con trombosis de la arteria hepática y aceleración de la recurrencia de la infección por virus de hepatitis C. En trasplante cardíaco con la vasculopatía del trasplante y con bronquiolitis obliterante después del trasplante pulmonar (8).

Las estrategias de tratamiento incluyen varias modalidades: la prevención (la cual dependerá del estado inmunológico en relación a CMV tanto del donante como del receptor) y el tratamiento. El uso de inmunoglobulina anticitomegalovirus ha caído en desuso pues ha sido superada por los antivirales. La recomendación actual es el uso de ganciclovir tanto para la prevención como para el tratamiento. Ganciclovir oral tiene una baja biodisponibilidad y su distribución es errática por lo que las presentaciones actualmente disponibles son solo para uso parenteral. Se desarrolló entonces valganciclovir, molécula para uso oral que se transforma en ganciclovir.

La biodisponibilidad de ganciclovir sérico a partir de valganciclovir es de un 60%, en cambio para ganciclovir oral es de solo un 6% (9). Es por esta razón que valganciclovir, prodroga de ganciclovir para uso oral se ha posicionado como una alternativa terapéutica en la prevención y manejo de la enfermedad por CMV, por su facilidad de administración y ahorro en costos y riesgos para el paciente pues evita la necesidad de una vía intravenosa y la necesidad de cuidado hospitalario.

La profilaxis se puede administrar de dos maneras, como profilaxis universal (con valganciclovir 900 mg/día por tres a seis meses, valaciclovir oral a altas dosis o ganciclovir intravenoso 5 mg/Kg/día) o como terapia solo si se detecta viremia (*preemptive*) que implica la necesidad de monitorización de la viremia de manera semanal en los primeros tres a cuatro meses postrasplante y si esta es positiva se debe iniciar lo más pronto posible ganciclovir o valganciclovir a las mismas dosis hasta que se tengan dos viremias negativas (11).

Las recomendaciones de 2013 del grupo de consenso en CMV de la Sociedad Internacional de Trasplante (The Transplantation Society International CMV Consensus Group), de acuerdo al estado inmunológico del donante y receptor son las siguientes (8):

D+/R-

Riñón e hígado: Profilaxis universal o *preemptive* con valganciclovir 900 mg/día o ganciclovir 5mg/Kg/día. Para trasplante renal también pudiera utilizarse valaciclovir a altas dosis.

Corazón: Profilaxis universal para todos.

D+ o D-/R+: Profilaxis universal en receptor trasplante de riñón, hígado y corazón.

D-/R-: No requiere profilaxis

En los casos de enfermedad por CMV la Sociedad Internacional de trasplante recomienda valganciclovir 900 mg cada 12 horas vía oral en los casos leves y moderados y ganciclovir intravenoso 5 mg/Kg cada 12 horas. Lo ideal es extender el tratamiento hasta tener dos mediciones de viremia negativa lo que toma usualmente dos semanas. Se recomienda seguir esta terapia de profilaxis secundaria con valganciclovir 900 mg/día vía oral por uno a tres meses (8).

Finalmente, en la Tabla 1 se muestra el número registrado de casos nuevos con diagnóstico de rechazo de trasplante de riñón, hígado y corazón en la población que consultó al sistema de salud colombiano entre los años 2009 – 2013.

Tabla 1. Casos con diagnóstico de rechazo de trasplante de riñón, hígado y corazón en población que consulta al sistema de salud, Colombia, 2009-2013 (11).

Clasificación CIE-10	2009	2010	2011	2012	2013	Total general
B251 - HEPATITIS DEBIDA A VIRUS CITOMEGALICO	29	26	30	29	13	127
De 0 a antes de 1 año	3	7	1	6	4	21
De 01 a 05 años	8	4	6	4		22
De 06 a 09 años	2	2	4	2		10
De 10 a 14 años	4	3	3	4	1	15
De 15 a 18 años	1		1	2		4
De 19 a 26 años	1	1	3	3		8
De 27 a 44 años	3	2	5	2	4	16
De 45 a 59 años	3	2	2	3	3	13
De 60 y más	4	5	5	3	1	18
B252 - PANCREATITIS DEBIDA A VIRUS CITOMEGALICO	70	27	16	33	6	152
De 01 a 05 años	1					1
De 06 a 09 años	2	2		1		5
De 10 a 14 años	1		1	1		3
De 15 a 18 años	2		2	2	1	7
De 19 a 26 años	8	2	1	3		14
De 27 a 44 años	12	7	3	12	2	36
De 45 a 59 años	12	7	5	7	2	33
De 60 y más	32	9	4	7	1	53
B258 - OTRAS ENFERMEDADES DEBIDAS A VIRUS CITOMEGALICO	53	36	56	65	33	243
De 0 a antes de 1 año	2	3	5	8	4	22
De 01 a 05 años	10	10	8	12	2	42

Clasificación CIE-10	2009	2010	2011	2012	2013	Total general
De 06 a 09 años	5	2	4	4	2	17
De 10 a 14 años	5	5	1	1	1	13
De 15 a 18 años	1	1	2	3	3	10
De 19 a 26 años	8	3	9	5	4	29
De 27 a 44 años	14	10	13	19	9	65
De 45 a 59 años	6	1	9	12	6	34
De 60 y más	2	1	5	1	2	11
B259 - ENFERMEDAD POR VIRUS CITOMEGALICO, NO ESPECIFICADA	198	192	151	155	72	768
De 0 a antes de 1 año	17	17	16	16	4	70
De 01 a 05 años	35	34	25	20	9	123
De 06 a 09 años	21	12	10	12	2	57
De 10 a 14 años	12	17	5	10	2	46
De 15 a 18 años	11	7	5	4	6	33
De 19 a 26 años	16	20	15	23	6	80
De 27 a 44 años	53	39	52	42	32	218
De 45 a 59 años	24	38	18	18	9	107
De 60 y más	9	8	5	10	2	34

Fuente: Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO (11).

Nota: los datos están basados en los RIPS (Registro Individual de Prestación de Servicios). Este sistema consolida la información de las personas que consultan al sistema de salud, por lo tanto estas cifras no se pueden interpretar como prevalencia o incidencia sino como la frecuencia de un diagnóstico para la población que consulta.

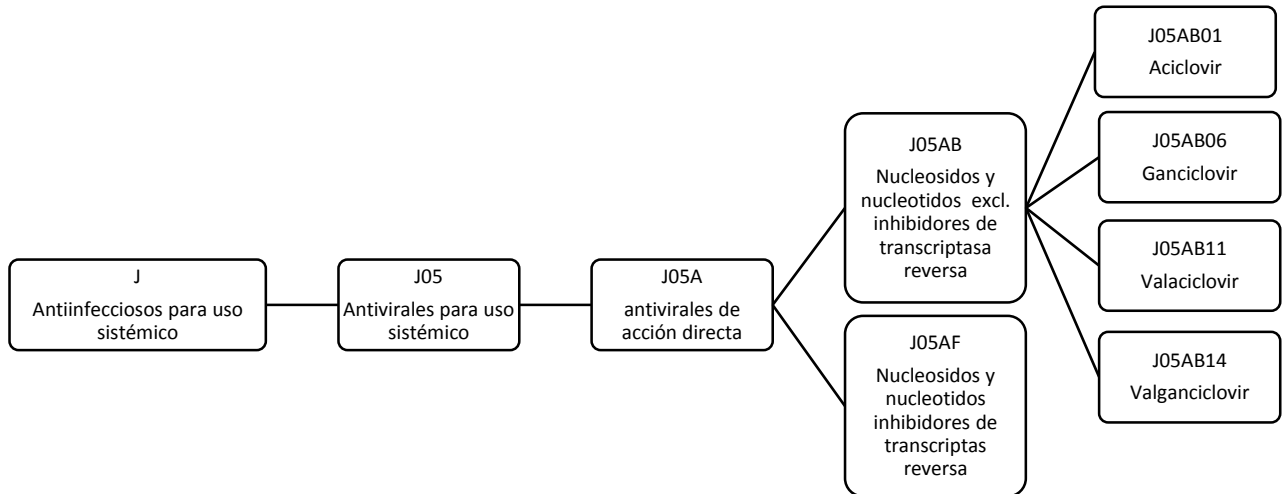
1.2. Tecnologías en salud de interés

En la profilaxis y tratamiento de las infecciones por citomegalovirus en trasplante de órganos sólidos se emplean con mayor frecuencia en la actualidad valganciclovir, ganciclovir; otros medicamentos antiretrovirales empleados son aciclovir y valaciclovir (12).

1.2.1. Clasificación ATC

Valganciclovir pertenece al grupo de antiinfecciosos para uso sistémico, específicamente a nucleósidos y nucleótidos excl. Inhibidores de la transcriptasa reversa. En la ilustración No. 1, se observa esta tecnología y los comparadores seleccionados para el desarrollo de la ETES.

Figura 1. Estructura del grupo de y sus comparadores (12).



Fuente: construcción propia.

1.2.2. Información acerca del medicamento

Mecanismo de acción: es un profármaco de ganciclovir, su actividad viroestática se soporta en que impide la síntesis del ADN vírico por la inhibición competitiva para incorporar trifosfato de desoxiguanosina al ADN por medio de la ADN-polimerasa vírica; también por la incorporación del trifosfato de ganciclovir al ADN vírico generando la culminación del ADN o impidiendo la elongación posterior del ADN vírico (12).

Dosificación y forma de administración: se recomienda 900mg día por vía oral, si es posible con las comidas. Debe iniciarse 10 días antes del procedimiento y continuar hasta 100 días después del trasplante. En pacientes con insuficiencia renal o diálisis, es necesario realizar ajuste de dosis(13).

Precauciones: es un medicamento teratogénico, por lo que se debe advertir a los pacientes, el riesgo en caso de embarazo; debe manejarse con precaución en pacientes con problemas hematológicos y en pacientes en radioterapia. Se han reportado anomalías sanguíneas : leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, aplasia medular, y anemia aplásica, por lo que se debe hacer monitorización continua; no debe ser empleado si el conteo de neutrófilos es menor a 500 cel/mcL o plaquetas menor a 25.000/mcL o hemoglobina menor a 8g/dL; es potencialmente carcinogénico; puede ocasionar infertilidad; puede ocasionar falla renal en pacientes ancianos, con o sin falla renal; no debe ser empleado en pacientes

con hemodiálisis con CrCl menor a 10mL/min; no está recomendado en trasplante de hígado. (13, 14).

Contraindicaciones: no hay información suficiente acerca de su uso en menores de 18 años, en pacientes con trasplante de pulmón e intestino, y embarazo. Hipersensibilidad al fármaco o a sus excipientes (13).

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más comunes son neutropenia, anemia, y diarrea. Otras reacciones corresponden a trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos. Estas reacciones ya habían sido observadas con ganciclovir(13).

Consideraciones de manejo y ámbito de uso: debe ser prescrito por un médico especialista en trasplantes, se emplea en el ámbito hospitalario y ambulatorio, se debe hacer seguimiento farmacoterapéutico dadas las características del fármaco. La sobredosis, puede aumentar la toxicidad renal del medicamento (13).

1.2.3 Información de la agencia sanitaria – INVIMA

Al realizar la búsqueda en la base de datos SIVICOS de INVIMA, se evidencian tres registros sanitarios vigentes, dos para tabletas de 450mg y uno para solución oral de 50mg/mL, con aprobación en la indicación establecida como intervención de la ETE (15).

Indicación aprobada de acuerdo a ETES: está indicado en la *“prevención de citomegalovirus en receptores de trasplante de órganos sólidos”* (15).

1.2.4. Otras fuentes de información

Se realizó una búsqueda en diferentes agencias sanitarias respecto a la información acerca de la vigilancia poscomercialización. Los resultados de esta búsqueda se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Información relacionada con vigilancia postcomercialización para valganciclovir.

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
FDA	Septiembre de 2010	Notifica las nuevas dosis pediátricas para evitar posibles sobredosis especialmente en niñas y niños con bajo peso, baja superficie corporal y con niveles bajos de creatinina.	http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm225727.htm
INVIMA	No se evidenció información relacionada		
EMA	No se evidenció información relacionada		
MHRA	No se evidenció información relacionada		http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformati

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
			on/DrugSafetyUpdate/DrugSafetyUpdate/researchresults/index.htm

Fuente: Construcción propia con base en (16-18).

2. Preguntas de evaluación

2.1. Formulación de las preguntas de evaluación

- Para la formulación preliminar de la pregunta se abordaron los siguientes pasos:
- Se verificó que a la fecha, valganciclovir para pacientes receptores de trasplante de órgano sólido no estuviera cubierta por el Plan Obligatorio de Salud. La consulta se realizó a través de la herramienta POS Pópuli (19).
- Se verificó que a la fecha, valganciclovir para pacientes receptores de trasplante de órgano sólido contara con registros sanitarios vigentes en la página web del INVIMA (15).
- Se identificaron los posibles comparadores mediante la revisión de grupos farmacológicos de acuerdo a la información del Centro Colaborador de la OMS para la metodología de estadísticas de medicamentos a través de la página http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- Se delimitó la población y los comparadores a través de la revisión de recomendaciones en guías de práctica clínica. Para esto se consultaron las siguientes fuentes:
 - National Guideline Clearinghouse (NGC).
 - Guidelines International Network (GIN).
 - New Zealand Guidelines Group (NZGG).
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).
 - Ministerio de Salud y Protección Social – IETS.
 - GuíaSalud.
 - Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC).

La consulta se complementó con un análisis de revisiones de tema, capítulos de libros de medicina especializada, revisiones panorámicas (*Overviews of reviews*), revisiones sistemáticas y estudios primarios.

2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación

Se realizó consulta con los actores relevantes que incluyeron, un médico cardiólogo representante de la Sociedad Colombiana de Cardiología con experiencia en trasplantes (Dr. Carlos Andrés Arias), un médico nefrólogo representante de un centro de trasplantes del país (Hospital Pablo Tobón Uribe), una médica epidemióloga representante de un centro de trasplante cardíaco del país como es la Clínica Cardiovid de Medellín (Dra. Natalia González), una médica nefróloga representante de la Asociación Colombiana de Nefrología (Dra. Paola García), una enfermera representante de la Asociación Colombiana de Enfermería con experiencia en manejo de pacientes trasplantados (Mady Arroyave) y representantes de pacientes de la Asociación Colombiana de enfermos hepáticos y renales y de la Fundación Retorno Vital. Dicha consulta se realizó a través de una reunión presencial con dichos actores del sistema en la que ellos expresaron sus inquietudes y necesidades y se llegó a realizar la refinación de la pregunta.

El alcance de la presente evaluación y la orientación de todos los pasos de su desarrollo estuvieron en el marco de la siguiente pregunta final:

“En pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos, ¿cuál es la efectividad y seguridad de valganciclovir comparado con ganciclovir o valaciclovir o aciclovir, para los desenlaces infección por citomegalovirus a los tres, seis y doce meses (en caso de profilaxis), curación de la infección por citomegalovirus (en caso de tratamiento), rechazo del injerto a los seis meses y al año, supervivencia del trasplante al año, infección por citomegalovirus y eventos adversos?”

A continuación en la Tabla 3 se presenta la pregunta final de evaluación desagregada en cada uno de sus componentes, empleando la estructura PICOT (20):

Tabla 3. Pregunta de evaluación en estructura PICOT.

P	Pacientes receptores de trasplante de órgano sólido
I	Valganciclovir
C	<ul style="list-style-type: none"> • Ganciclovir • Valaciclovir • Aciclovir
O	<ul style="list-style-type: none"> • Infección por citomegalovirus (en profilaxis) • Curación de infección por CMV (en tratamiento) • Supervivencia del paciente • Rechazo agudo del órgano trasplantado • Eventos adversos
T	<ul style="list-style-type: none"> • A los tres meses: Infección por CMV • A los seis meses: Infección por CMV, rechazo del injerto • A los doce meses: Infección por CMV, rechazo del injerto, supervivencia del paciente

2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces

Durante la reunión realizada con los diferentes actores ya descritos, los expertos temáticos, pacientes y cuidadores valoraron e manera independiente la importancia de las variables de resultado definidas. Se aplicó la escala Lickert de la metodología propuesta por GRADE Working Group (21, 22) y que se puede observar en la Tabla 4.

Tabla 4. Escala Lickert utilizada para clasificación de la importancia de los desenlaces (21, 22).

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Desenlace no importante para la toma de decisiones (no se incluye en el perfil de evidencia).			Desenlace importante, pero no crítico para la toma de decisiones (se incluye en el perfil de evidencia).			Desenlace crítico para la toma de decisiones (se incluye en el perfil de evidencia).		

De acuerdo a la puntuación media de cada grupo se clasificó cada uno de los desenlaces de interés en una de la tres categorías descritas, resultado que puede observarse en la Tabla 5.

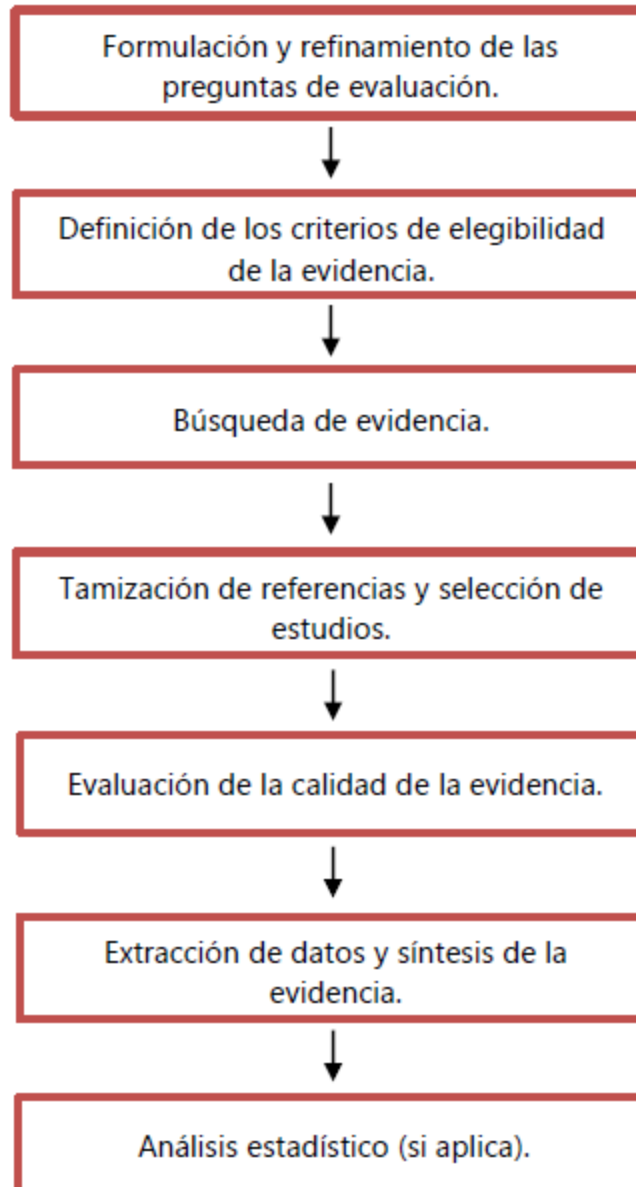
Tabla 5. Clasificación de la importancia de los desenlaces.

Desenlace	Puntuación media del grupo	Categoría
Infección por CMV a los tres meses	9	Desenlace crítico para la toma de decisiones
Infección por CMV a los seis meses	9	
Infección por CMV a los doce meses	8	
Curación de la infección por citomegalovirus	8	
Supervivencia del paciente al año	8	
Rechazo agudo a los seis meses	7	
Rechazo agudo a los doce meses	7	
Eventos adversos	6	Desenlace importante pero no crítico para la toma de decisiones

3. Metodología

Esta evaluación se realizó de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador, el cual se encuentra publicado en la página web del IETS. La metodología empleada para la preparación de este reporte se basa en el “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud” del IETS (23).

A continuación se resumen los pasos de la evaluación:



Esta evaluación involucró espacios de interacción, socialización y deliberación con diversos actores clave, según la metodología propuesta en el “Manual de procesos participativos” del IETS (24), a fin de garantizar la legitimidad, transparencia y accesibilidad del proceso.

3.1. Criterios de elegibilidad

A partir de la pregunta de evaluación validada se definieron los siguientes criterios de elegibilidad de la evidencia:

3.1.1. Criterios de inclusión

Población

Pacientes receptores de trasplante de órgano sólido.

Subgrupos

Tratamiento profiláctico universal

Tratamiento de la viremia como profilaxis

Tratamiento de la infección por CMV

Tecnología de interés

Valganciclovir

Comparadores

Ganciclovir

Valaciclovir

Aciclovir

Desenlaces

Infección por citomegalovirus a los tres, seis y doce meses (en profilaxis).

Curación de infección por CMV (en tratamiento)

Supervivencia del paciente al año

Rechazo agudo del órgano trasplantado a los seis y doce meses

Eventos adversos

Tiempo

A los tres meses se evaluará infección por CMV (profilaxis).

A los seis meses se evaluará infección por CMV (profilaxis) y rechazo agudo del órgano trasplantado.

A los doce meses se evaluará infección por CMV (profilaxis), supervivencia del paciente y rechazo agudo del injerto.

Estudios

Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no serán considerados.

Idioma de publicación: inglés o español.

Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.

Fecha de publicación:

Revisiones panorámicas (overview of reviews) y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.

Estudios primarios: sin restricción. En caso de identificar revisiones sistemáticas y que estas requieran de una actualización (ver sección "Actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos"), la inclusión de nuevos estudios primarios estará restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual.

Estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.

Diseño: se priorizó la selección de revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos. Se tomaron en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar si el estudio se trataba en realidad de una revisión sistemática. Como no se identificó evidencia adecuada proveniente de las dos fuentes señaladas, se acudió a la búsqueda de ensayos clínicos y revisiones sistemáticas de estudios observacionales. Como se encontraron ensayos clínicos de buena calidad no se recurrió a estudios de cohortes analíticas, estos los más frecuentemente encontrados en la revisión realizada.

A pesar de que se encontraron dos revisiones sistemáticas de Cochrane en la que en una se evaluó la terapia antiviral de forma global para profilaxis de infección por citomegalovirus en receptores de trasplante de órgano sólido y otra evaluando el tratamiento antiviral solo si se detecta viremia (preemptive) como profilaxis de la misma infección en la misma población, además de una adicional de 2009, cada una contaba con solo un ensayo clínico que incluyó una comparación cabeza a cabeza de valganciclovir con otro antiviral, por lo que se decidió realizar una revisión sistemática *de novo* con metanálisis de aquellos desenlaces con datos de por lo menos dos ensayos clínicos bien diseñados, para poder dar respuesta a la pregunta de investigación.

3.1.2. Criterios de exclusión

Ninguno.

3.2. Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane.

3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid).
- EMBASE (plataforma Ovid).
- PUBMED.
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley).
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley).
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx).
- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma Wiley).
- WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal.
- ClinicalTrials.gov

Para el desarrollo de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta de evaluación en formato PICOT. Con base en los términos clave “trasplante” y “valganciclovir”, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica. La estrategia de búsqueda se compuso de vocabulario controlado (MeSH, DeCS y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas y estudios primarios (25). Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

La búsqueda de revisiones se limitó a literatura publicada en los últimos 5 años. Para la búsqueda de estudios primarios no se aplicó ninguna restricción en la fecha de publicación, la búsqueda se restringió a la última fecha de búsqueda reportada en el anexo 3.

3.2.2. Otros métodos de búsqueda

El listado de los estudios seleccionados se envió al grupo de expertos temáticos, incluyendo además al doctor Gonzalo Guevara, médico hepatólogo, gastroenterólogo, con fellow en trasplante de hígado ya que no teníamos experto en trasplante de hígado en el grupo original, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplieran los criterios de elegibilidad descritos en el protocolo de la evaluación. Adicionalmente a través de la página web del IETS se recibió evidencia por parte de los productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas.

A partir de los estudios seleccionados se realizó una búsqueda en bola de nieve que consistió en la revisión de los listados de referencias bibliográficas y una búsqueda de artículos similares empleando la herramienta “Related citations in PubMed”.

Se llevó a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes:

- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Colombia.
- Uppsala Monitoring Centre (UMC).
- European Medicines Agency (EMA).
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), Brasil.
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), Reino Unido.
- Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos.

3.2.3. Actualización de la búsqueda de estudios primarios para una revisión sistemática

No aplicó pues las tres revisiones sistemáticas detectadas actualizadas en los últimos cinco años incluían principalmente la comparación de antivirales con placebo y la comparación cabeza a cabeza de otros antivirales y no con valganciclovir o comparación de modalidades de terapia profiláctica o de dosis de valganciclovir, con lo que no se daba respuesta a la pregunta PICO.

3.2.4. Gestión documental

Para cada búsqueda en bases de datos electrónicas se generó un reporte, además de que en el anexo 3 se deja de manera explícita los términos de búsqueda para cada base de datos y la fecha de esta, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda y sus resultados se almacenaron en formato electrónico. Se eliminaron las publicaciones duplicadas.

3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por un revisor de acuerdo a los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. Previamente se realizó una prueba piloto para asegurar la consistencia en la aplicación de los criterios de elegibilidad, utilizando la base de datos Pubmed y reproduciendo la búsqueda en dos días diferentes.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, el revisor realizó la selección de estudios verificando que cada estudio cumpliera los criterios de elegibilidad específicos para las preguntas de evaluación (población, tecnologías de interés, comparadores y desenlaces) mediante la revisión de cada publicación en texto completo. No se incluyeron publicaciones con textos incompletos.

3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada por el revisor que es experto metodólogo, utilizando la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane.

3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Los resultados fueron extraídos tal y como fueron provistos por los autores en los estudios seleccionados sin realizarse modificaciones o cálculos adicionales. En los casos en los que se identificaron varias publicaciones de un mismo estudio, se tomó en la cuenta el reporte con fecha de publicación más reciente.

Se realizaron dos controles de calidad confrontando la información incluida en el presente reporte con la información presentada en los estudios seleccionados, tanto al momento de ingresar los datos al programa RevMan® (el cual se hizo de manera duplicada y comparativa para garantizar la fidelidad del dato), como al momento de redactar el protocolo, momento en el que se revisó de nuevo la fidelidad del dato del reporte comparado con la de cada artículo incluido.

3.6. Análisis estadístico

Se decidió realizar una revisión sistemática de ensayos clínicos con metanálisis de aquellos desenlaces para los que se disponía de al menos dos estudios primarios similares. Se exploró la presencia de heterogeneidad clínica, metodológica y estadística, encontrando alta probabilidad de heterogeneidad, razón por la cual se tomó la decisión hacer evaluación con el modelo de efectos aleatorios. Es importante aclarar que se realizó el metanálisis para tratamiento profiláctico “universal” aparte, con el objetivo de disminuir la heterogeneidad. Para el tratamiento de la viremia como estrategia de profilaxis solo se encontró un ensayo clínico de buena calidad que se describe en esta revisión, de igual modo solo se encontró un estudio para tratamiento de infección por CMV que cumpliera con los criterios de inclusión y que realizara comparación cabeza a cabeza de valganciclovir y otro antiviral.

El programa que se empleó para el análisis estadístico es Review Manager (RevMan®) versión 3.1 de la Colaboración Cochrane el cual es de uso gratuito.

La estimación promedio del efecto se obtuvo ponderando por el tamaño muestral (prueba estadística de Mantel-Haenszel). La significancia estadística del efecto se evaluó mediante la prueba estadística Z. El análisis de la heterogeneidad estadística se valoró con la prueba de inconsistencia (I^2), el valor p de la prueba de ji-cuadrado y una inspección visual de la consistencia del efecto a través de los estudios con base en un gráfico de bosque. Estos valores estadísticos se presentan junto a cada gráfica. En términos generales, para la mayoría de los desenlaces evaluados los estudios escogidos presentaron homogeneidad. No se hicieron análisis por subgrupos, sino metanálisis diferentes para cada órgano objeto de la evaluación.

No se realizó análisis de sensibilidad ni evaluación de sesgo de publicación por la poca cantidad de estudios incluidos.

El reporte inicial fue enviado a evaluación por un par epidemiólogo, Lorena Andrea Cañón Betancourt.

4. Resultados

4.1. Búsqueda de evidencia

Se identificaron un total de 486 referencias. Los resultados de la búsqueda en cada base de datos consultada se presentan en el Anexo 3.

4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Se tamizaron 486 referencias, de las cuales se evaluaron 14 en texto completo, para una selección final de un estudio. Los resultados de esta etapa de la revisión se presentan en el Anexo 4. El listado de los estudios incluidos y excluidos (junto con las respectivas razones de exclusión) se muestra en los Anexos 5 y 6, respectivamente.

4.3. Calidad de la evidencia

La evaluación de la calidad metodológica medida a través del riesgo de sesgo arrojó que la mayoría de estos ensayos clínicos tenían un riesgo de sesgo no claro. Los detalles sobre la calidad se presentan en el Anexo 7.

4.3.1. Riesgo de sesgos de estudios incluidos en revisión sistemática de trasplante renal

En las Tablas 6 a la 8 se muestran los riesgos de sesgo de los estudios incluidos en las revisiones sistemáticas de profilaxis, tratamiento de la viremia como estrategia de profilaxis y en el tratamiento de la infección por CMV, respectivamente.

Tabla 6. Riesgo de sesgos de los estudios incluidos en la revisión sistemática de profilaxis.

	Study or Subgroup	Risk of Bias						
		Rsg	Acs	Bpp	Boa	Iod	Srr	Ob
<input checked="" type="checkbox"/>	Paya 2004 órgano sólido	+	+	+	+	+	+	
<input checked="" type="checkbox"/>	Reischig 2007 renal	+	+			+	+	
<input checked="" type="checkbox"/>	Reischig 2014 riñón	+	+			+	+	
<input checked="" type="checkbox"/>	Said 2007 renal	+				+	+	

Tabla 7. Riesgo de sesgos del estudio incluidos en la revisión sistemática de tratamiento de la viremia como estrategia de profilaxis.

	Study or Subgroup	Risk of Bias						
		Rsg	Acs	Bpp	Boa	Iod	Srr	Ob
<input checked="" type="checkbox"/>	Togashi 2011 Hígado	+				+	+	

Tabla 8. Riesgo de sesgos del estudio incluidos en la revisión sistemática de tratamiento la infección por CMV.

	Study or Subgroup	Risk of Bias						
		Rsg	Acs	Bpp	Boa	Iod	Srr	Ob
<input checked="" type="checkbox"/>	Asberg 2007 órgano sólido	+	+			+	+	

4.4. Síntesis de la evidencia

4.4.1. Profilaxis universal

Los resultados del reporte se basan en cuatro estudios que en términos generales son de buena calidad.

Estos estudios son:

- Paya C et al. Efficacy and Safety of Valganciclovir vs. Oral Ganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. Am J of Transplant 2004; 4: 611–620. (26)
- Reischig T, Jindrab P, Hes O, Svecova M, Klabocha J, V. Treskae V. Valacyclovir Prophylaxis Versus Preemptive Valganciclovir Therapy to Prevent Cytomegalovirus Disease After Renal Transplantation. Am J of Transplant 2008; 8: 69–77. (27)
- Reischig T, Kacer M, Jindra P, Hes O, Lysak D, Bouda M. Randomized Trial of Valganciclovir Versus Valacyclovir Prophylaxis for Prevention of Cytomegalovirus in Renal Transplantation. Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Nov 25. pii: CJN.07020714. (28)
- Said T et al. Oral valgancyclovir versus intravenous gancyclovir for cytomegalovirus prophylaxis in kidney transplant recipients. Transplant Proc. 2007; 39(4): 997-9. (29)

4.4.2. Tratamiento de la viremia con estrategia de profilaxis

Los resultados del reporte corresponden básicamente a un solo ensayo clínico de alta calidad:

Togashi J et al. Oral valganciclovir versus intravenous ganciclovir as preemptive treatment for cytomegalovirus infection after living donor liver transplantation: A randomized trial. *BioScience Trends*. 2011; 5(5): 217-22. (30)

4.4.3. Trasplante de corazón

Los resultados del reporte corresponden básicamente a un solo ensayo clínico de alta calidad, que tiene dos publicaciones, sin embargo, no se tomó la última ya que esta corresponde a un análisis de un subgrupo denominado “población de eficacia virológica” que procede del estudio original. El estudio al que corresponden los resultados es:

Asberg A et al. Oral Valganciclovir Is Noninferior to Intravenous Ganciclovir for the Treatment of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipient. *Am J of Transplant* 2007; 7: 2106–2113. (31)

4.5. Descripción de los estudios

Los resultados de esta evaluación de efectividad y seguridad están basados en seis ensayos clínicos de buena calidad encontrados, publicados entre 2004 y 2011. Estos ensayos clínicos incluyeron un total de 1.026 pacientes y fueron realizados en Estados Unidos, Canadá, Australia, Nueva Zelanda, República Checa, Kuwait y Latinoamérica. En general tienen un riesgo de sesgo “no claro”.

Las características detalladas de los ensayos clínicos incluidos se observan en el anexo 8.

4.6. Efectividad y seguridad

4.6.1. Profilaxis universal

Se realizó un metaanálisis clásico con los cuatro estudios escogidos para los diferentes desenlaces. Es de resaltar que no se encontraron ensayos clínicos donde se evaluara infección por citomegalovirus a los tres meses. Tampoco se encontraron ensayos clínicos de buena calidad que compararan cabeza a cabeza valganciclovir versus aciclovir, ni tampoco ensayos clínicos que compararan valganciclovir con placebo, por lo que tampoco se pudo realizar metanálisis indirecto.

Todos los estudios incluidos utilizaron una dosis de valganciclovir de 900 mg/día. Los estudios incluidos en el metaanálisis utilizaron como comparador ganciclovir o valaciclovir.

Efectividad

El desenlace infección por CMV a los 6 meses fue reportado en dos de los cuatro estudios escogidos, comportándose de manera semejante ambos grupos. Lo mismo sucedió con la infección por CMV al año, sin encontrarse diferencias con significancia estadística al

comparar valganciclovir con ganciclovir y valaciclovir. Los estudios fueron homogéneos para la evaluación de estos desenlaces.

La evidencia sobre la efectividad de valganciclovir comparada con ganciclovir o valaciclovir como profilaxis universal de infección por CMV en receptores de trasplante de órgano sólido, se resume en la Tabla 8.

Tabla 8. Efectividad de valganciclovir comparada con ganciclovir o valaciclovir como profilaxis universal de infección por CMV en receptores de trasplante de órgano sólido

Desenlace	Diferencia de riesgos (IC _{95%})	Cantidad y tipo de evidencia
Enfermedad por CMV a los tres meses	NSE	-
Enfermedad por CMV a los seis meses	0.76 (0.47, 1.24)	2 ECA, n=166
Enfermedad por CMV a los 12 meses	0.93 (0.60, 1.44)	3 ECA, n=221
Supervivencia del paciente a los 12 meses	1.01 (0.97, 1.06)	2 ECA, n=160
Rechazo agudo del órgano trasplantado a los seis meses	0.85 (0.64, 1.14)	2 ECA, n=166
Rechazo agudo del órgano trasplantado a los doce meses	0.78 (0.49, 1.23)	2 ECA, n=184

ECA: ensayo controlado aleatorizado; n: tamaño de muestra; NSE: no se identificó evidencia.

Seguridad

En relación a los eventos adversos, se encontró una menor proporción de pacientes que tuvieron que suspender la profilaxis antiviral por eventos adversos atribuibles en el grupo de valganciclovir al comparar con ganciclovir/valaciclovir con diferencia con significancia estadística (RR=0.1, IC_{95%} 0.02, 0.51). Los estudios para evaluar este desenlace fueron homogéneos (I²=0%, p Chi²=0.70). Ver anexo 10.

En relación a los eventos adversos relacionados con toxicidad medular, medida como leucopenia, neutropenia y trombocitopenia, no se encontraron diferencias con significancia estadística al comparar valganciclovir con ganciclovir/valaciclovir, sin embargo, este resultado debe ser interpretado con precaución para leucopenia y neutropenia ya que los estudios son heterogéneos para estos dos desenlaces (p Chi² <0.05), por lo que sería deseable tener más ensayos clínicos de buena calidad que puedan aportar mayor información. Ver anexo 10.

En la Tabla 9 se encuentra un resumen de los eventos adversos de mayor interés reportados en los estudios incluidos.

Tabla 9. Seguridad de valganciclovir comparada con ganciclovir o valaciclovir como profilaxis universal de infección por CMV en receptores de trasplante de órgano sólido.

Evento adverso	Diferencia de riesgos (IC _{95%})	Cantidad y tipo de evidencia
Suspensión del tratamiento por evento adverso	0.10 (0.02, 0.51)	2 ECA, n=159
Toxicidad medular		
Linfopenia	1.43 (0.48, 4.25)	3 ECA, n=200
Neutropenia	1.10 (0.20, 6.02)	2 ECA, n=159
Trombocitopenia	0.81 (0.55, 1.19)	2 ECA, n=159
Diarrea	1.17 (0.80, 1.71)	2 ECA, n=160

En la Tabla 10 se encuentra la información de seguridad postcomercialización encontrada.

Tabla 10. Información relacionada con vigilancia postcomercialización para valganciclovir.

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
FDA	Septiembre de 2010	Notifica las nuevas dosis pediátricas para evitar posibles sobredosis especialmente en niñas y niños con bajo peso, baja superficie corporal y con niveles bajos de creatinina.	http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm225727.htm
INVIMA		No se evidenció información relacionada	
EMA		No se evidenció información relacionada	
MHRA		No se evidenció información relacionada	http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/DrugSafetyUpdatesearchresults/index.htm

Fuente: Construcción propia con base en (15-17).

4.6.2. Tratamiento de la viremia como estrategia de profilaxis

Se identificó un ensayo clínico de buena calidad, del cual se extraen los resultados (Togashi 2011). Este estudio fue realizado en pacientes receptores de trasplante de hígado de donante vivo y se comparó el uso de valganciclovir 900 mg/día vía oral versus ganciclovir 5 mg/Kg/día intravenoso en pacientes que presentarían viremia después del trasplante como estrategia para evitar la infección por CMV. Son los datos de este ensayo clínico los que se resumen a continuación de acuerdo a los desenlaces de interés.

Efectividad

Ninguno de los pacientes presentó infección por citomegalovirus durante el año de seguimiento, 11 del brazo de valganciclovir y 11 del brazo de ganciclovir.

Solo se presentó un rechazo agudo durante el año de seguimiento, el paciente pertenecía al brazo de valganciclovir (1/11, 9%). Ningún paciente falleció durante el año de seguimiento.

Seguridad

A ningún paciente se le suspendió el tratamiento por eventos adversos atribuibles a los antivirales. Solo un paciente del brazo de ganciclovir (9%) presentó neutropenia. El deterioro de la función renal se observó en un paciente del brazo de valganciclovir (9%) y en dos pacientes del brazo de ganciclovir (18%).

4.6.3. Tratamiento de infección por citomegalovirus

Se identificó un ensayo clínico de buena calidad, del cual se extraen los resultados (Asberg 2007). En este estudio que reclutó 321 pacientes receptores de trasplante de órgano sólido en diferentes partes del mundo, comparó valganciclovir vía oral con ganciclovir intravenoso en pacientes con infección por citomegalovirus buscando la no inferioridad de valganciclovir.

Efectividad

La cura clínica se presentó a los 21 días en 77.4% de los pacientes tratados con valganciclovir y 80.3% de pacientes del grupo de ganciclovir (p =no significativa). Al día 49 la cura clínica se presentó en 85.4% del grupo de valganciclovir y 84.1% del comparador (p =no significativa).

A los 21 días a 6.7% de pacientes del brazo de valganciclovir y 4.5% del grupo de ganciclovir se les suspendió el tratamiento antiviral por eventos adversos (p =no significativa). Tampoco se encontraron diferencias con significancia estadística en relación a eventos adversos serios, presentándose en 15.2% en el brazo de valganciclovir y en 12.1% del comparador (p =0.107). Tampoco hubo diferencias en el desarrollo de leucopenia, evento de gran interés y que se presentó en 11.6% del grupo de intervención y 12.1% del grupo control. Tampoco hubo diferencias en la proporción de infecciones oportunistas, presentadas en 3 pacientes de valganciclovir y 7 del brazo de ganciclovir (p =0.484).

Al día 49 habían fallecido 2 pacientes del grupo de valganciclovir y 3 del brazo de ganciclovir. El comportamiento de valganciclovir oral fue no inferior al de ganciclovir oral, con desenlaces clínicos semejantes.

Seguridad

En relación a la presencia de cualquier evento adverso atribuible al medicamento tampoco se encontraron diferencias con significancia estadística (RR=1.08, IC_{95%} 0.86, 1.36, p=0.514). No hubo diferencia con significancia estadística en los eventos adversos reportados, excepto para úlceras en boca que fue mayor en el brazo de valganciclovir, en el que lo presentaron 6 de 164 pacientes y ninguno en el brazo de ganciclovir (p=0.015).

Al día 49 habían fallecido 2 pacientes del grupo de valganciclovir y 3 del brazo de ganciclovir. El comportamiento de valganciclovir oral fue no inferior al de ganciclovir oral, con un perfil de eventos adversos muy parecido con excepción de úlceras en boca.

5. Discusión

Después de la revisión sistemática de la literatura se encontró que no hay metanálisis ni revisiones sistemáticas en los últimos cinco años que apliquen de manera adecuada para la tecnología en evaluación, en la población específica de receptores de órganos sólidos, que comparen cabeza a cabeza valganciclovir con otros antivirales, pero si se encontraron algunos ensayos clínicos de buena calidad. Es de resaltar que la mayoría son patrocinados por la casa farmacéutica que produce el medicamento, Hoffman La Roche®.

El principio activo valganciclovir está indicado en "trasplante de órganos sólidos" y por esta razón se tuvieron en la cuenta en la revisión los tres posibles escenarios en que se utiliza en esta población: profilaxis universal para CMV, profilaxis solo en caso de viremia (*preemptive*) y tratamiento de la infección.

Se evaluaron los desenlaces que el grupo que refinó la pregunta PICO decidió como importantes, pero cabe destacar que no se encontró ningún ensayo clínico de buena calidad que evaluara la presencia de infección por CMV a los tres meses en el escenario de la prevención.

En relación a la efectividad, de manera global se puede apreciar cómo, tanto en el escenario de las dos modalidades de profilaxis, como en el escenario de tratamiento, valganciclovir es tan efectivo como ganciclovir intravenoso y valaciclovir oral en relación a los desenlaces infección por CMV a los seis y doce meses y en el desenlace mortalidad a 1 año, en las dos modalidades de profilaxis y de igual modo tan efectivo como ganciclovir intravenoso en el escenario de curación clínica del paciente con infección con CMV, al igual que la supervivencia durante el tratamiento.

También encontramos que en el escenario de la profilaxis valganciclovir es tan efectivo como ganciclovir en evitar el de rechazo agudo del órgano trasplantado, tanto a los seis meses (RR=0.85 IC_{95%} 0.64, 1.14) como a los doce meses (RR=0.78 IC_{95%} 0.49, 1.23), además el estudio de Asberg 2007 tampoco mostró diferencias en la proporción de infecciones oportunistas en ambos grupos (p=0.484).

En relación a seguridad en el escenario de la profilaxis se encontró que la proporción de pacientes en quienes se tuvo que suspender el antiviral por eventos adversos relacionados con el medicamento fue menor en el grupo de valganciclovir (RR=0.10 IC_{95%} 0.02, 0.51). De otro lado la proporción de toxicidad medular, evento adverso característico de estos medicamentos, se presentó en igual proporción en ambos grupos, aunque sería deseable tener mayor cantidad de ensayos clínicos de buena calidad para evaluar este evento debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos en relación a este desenlace.

En resumen, valganciclovir oral es un medicamento tan efectivo como ganciclovir intravenoso, para profilaxis y tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes receptores de trasplantes de órgano sólido, y en relación a la seguridad también son semejantes, pero valaciclovir en el caso de profilaxis, presenta menor proporción de pacientes a quienes se les tiene que suspender el tratamiento por eventos adversos.

Los estudios clínicos controlados aleatorizados cuentan con una amplia aceptación ya que brindan la evidencia confiable acerca de los efectos de las intervenciones para la atención en salud, cuando son de buena calidad se reducen tanto el riesgo de sesgo como de errores que ocurren por el azar. El rigor con el que se llevan a cabo los estudios clínicos aleatorizados puede ser variable, y en el caso particular de los estudios incluidos tienen un riesgo de sesgo "no claro".

Esta evaluación tecnológica contó con una búsqueda de literatura altamente sensible, minimizando la probabilidad de que existan estudios relevantes, diferentes a los incluidos en este reporte. El control de calidad en la extracción de datos provee confianza sobre el manejo de potenciales sesgos durante el desarrollo de la evaluación.

No se cuentan con estudios hechos en Colombia. Sin embargo, uno de los estudios incluidos, el de Asberg 2007 (30) contó con la participación de países de nuestra región como Brazil, Venezuela y México por lo que los hallazgos de esta evaluación tecnológica pudieran extrapolarse a la población colombiana. Además, los ensayos clínicos tenidos en cuenta se realizaron en los últimos 10 años por lo que pueden ser aplicables a la práctica clínica actual.

La introducción de esta nueva tecnología no implica cambios organizacionales mayores ya que, el medicamento se encuentra debidamente aprobado en nuestro país para este uso y se accede a él comercialmente. Su uso es oral y no intravenoso, lo que no implica cambios adicionales a los prestadores de salud.

Se requieren estudios bien diseñados y multicéntricos que evalúen de una manera más precisa el desarrollo de eventos adversos.

6. Conclusiones

Efectividad

Valganciclovir es tan efectivo como ganciclovir intravenoso y valaciclovir oral en la profilaxis de enfermedad por citomegalovirus en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido, pues no se encontraron diferencias con significancia estadística en los desenlaces enfermedad por citomegalovirus a los seis y doce meses (RR=0.76 (0.47, 1.24) y RR 0.93 (0.60, 1.44) respectivamente), rechazo del órgano trasplantado a los seis y doce meses (RR 0.85 (0.64, 1.14) y RR 0.78 (0.49, 1.23)) y supervivencia del paciente al año (RR=1.01 (0.97, 1.06).

Valganciclovir es tan efectivo como ganciclovir oral en el tratamiento de enfermedad por CMV de pacientes receptores de trasplante de órgano sólido, pues no se encontraron diferencias con significancia estadística en los desenlaces cura clínica a los 21 días (77.4% para valganciclovir oral y 80.3% ganciclovir intravenoso, p=no significativa), cura clínica a los 49 días (85.4% para valganciclovir oral y 84.1% ganciclovir intravenoso, p=no significativa) y supervivencia del paciente a los 49 días.

Seguridad

Valganciclovir es tan seguro como ganciclovir y valaciclovir en la producción de eventos adversos, sin embargo, tiene una menor proporción de eventos adversos que lleven a la suspensión del medicamento antiviral (RR=0.1, (0.02, 0.51)), en el escenario de la profilaxis universal de la infección por CMV en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido.

Referencias bibliográficas

1. INS. Instituto Nacional de Salud de Colombia – Red Nacional de Bancos de Sangre – Red de donación y trasplante de órganos y tejidos – marco legal y documentos técnicos y estadísticas Nacional [cited 07/12/14]. Available from: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Paginas/marco-Legal-documentos-tecnicos-y-estadisticas.aspx>
2. Kalil A, Freifeld A, Lyden E, Stoner J. Valganciclovir for Cytomegalovirus Prevention in Solid Organ Transplant Patients: An Evidence-Based Reassessment of Safety and Efficacy. PLoS One. 2009 4(5): e5512. doi: 10.1371/journal.pone.0005512.
3. Diaz-Betancur J, Henao J, Jaimes F. Efectos de la infección y la enfermedad por citomegalovirus en receptores de trasplante renal. Acta Med Colomb 2012; 37(3): 131-7.
4. Correa M, Correa M, Ossa J, Builes M, Arbeláez M. Prevalencia de infección por citomegalovirus en receptores y donantes de trasplante renal en Medellín para 1988-1989. Acta Med Colomb 1990; 15(4): 175-9
5. Akalin E et al. Cytomegalovirus Disease in High-Risk Transplant Recipients Despite Ganciclovir or Valganciclovir Prophylaxis. American Journal of Transplantation 2003; 3: 731–735.
6. Melo J, Villegas A, Fernandez D. Trasplante de pulmón. Revista Colombiana de Cirugía [diciembre de 2014]. Available from: http://www.encolombia.com/medicina/cirugia/cirugia_contenido.htm.
7. Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. Lancet Infect Dis 2004; 4(12): 725-38
8. Kotton C, Kumar D, Caliendo A, Åsberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, Humar A. Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation. Trans J 2013; 96(4): 333-60.
9. Suzuki Y, Israelski DM, Dannemann BR, Stepick-Biek P, Thulliez P, Remington JS. Diagnosis of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome by using a new serologic method. J Clin Microbiol 1988; 26(12):2541-3.
10. Brytting M, Xu W, Wahren B, Sundqvist VA. Cytomegalovirus DNA detection in sera from patients with active cytomegalovirus infections. J Clin Microbiol 1992; 30(8): 1937-41.
11. Amenabar J et al. Estrategias de prevención y tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus en pacientes con trasplante renal. Análisis de la evidencia y recomendaciones de consenso del Grupo Prometeo. Nefrología Sup Ext 2012; 3(1): 21-7
12. Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO Bogotá D.C.2014. Available from: <http://www.sispro.gov.co/>.

13. Methodology WCCfDS. WHOCC - ATC/DDD Index 2012 [cited 2013]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
14. AEMPS. Ficha técnica del producto Valganciclovir - Valcyte Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitarios 2014 [cited 2014 22 de noviembre]. Available from: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=78709>.
15. Home - MICROMEDEX® [Internet]. 2014 [cited 10/11/14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.
16. INVIMA. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos 2014 [cited 2014 01/05/14]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
17. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) info@mhra.gsi.gov.uk. Safety warnings, alerts and recalls: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London, SW8 5NQ, UK. Telephone 020 7084 2000 (weekdays 0900 -1700), 020 7210 3000 (other times), Fax 020 7084 2353, E-mail info@mhra.gsi.gov.uk, Website www.mhra.gov.uk; 2014 [updated 2011-07-22; cited 2014 14 de abril de 2014]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/index.htm>.
18. FDA. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: New dosing recommendations to prevent potential Valcyte (valganciclovir) overdose in pediatric transplant patients [WebContent]. Food and Drug Administration; 2014 [cited 2014 22 noviembre]. Available from: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm225727.htm>.
19. Ministerio de Salud y Protección Social. POS Pópuli Bogotá D.C. 2013 [Octubre de 2014]. Available from: <http://pospopuli.minsalud.gov.co/pospopuli/multimedia.aspx>.
20. Sackett D, Straus S, Richardson W. Formulando preguntas contestables. In: Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes B, editors. Medicina Basada en la Evidencia: Cómo practicar y enseñar la MBE. 2a ed. Barcelona: Ediciones Harcourt; 2001. p. 11-24.
21. Lavis JN, Wilson MG, Oxman AD, Grimshaw J, Lewin S, Fretheim A. SUPPORT Tools for evidence-informed health Policymaking (STP) 5: Using research evidence to frame options to address a problem. Health Research Policy and Systems. 2009;7(Suppl 1):S5.
22. GRADE Working Group. Publications [acceso 5 de junio de 2014] Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/publications/>
23. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.

24. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de procesos participativos. Bogotá D.C.2014.
25. Health Information Research Unit. Hedges: McMaster University; 2013 [23/01/2014]. Available from: http://hiru.mcmaster.ca/hiru/HIRU_Hedges_home.aspx.
26. Paya C et al. Efficacy and Safety of Valganciclovir vs. Oral Ganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J of Transplant* 2004; 4: 611–620.
27. Reischig T, Jindrab P, Hes O, Svecova M, Klabocha J, V. Treskae V. Valacyclovir Prophylaxis Versus Preemptive Valganciclovir Therapy to Prevent Cytomegalovirus Disease After Renal Transplantation. *Am J of Transplant* 2008; 8: 69–77.
28. Reischig T, Kacer M, Jindra P, Hes O, Lysak D, Bouda M. Randomized Trial of Valganciclovir Versus Valacyclovir Prophylaxis for Prevention of Cytomegalovirus in Renal Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Nov 25. pii: CJN.07020714.
29. Said T et al. Oral valgancyclovir versus intravenous gancyclovir for cytomegalovirus prophylaxis in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2007; 39(4): 997-9.
30. Togashi J et al. Oral valganciclovir versus intravenous ganciclovir as preemptive treatment for cytomegalovirus infection after living donor liver transplantation: A randomized trial. *BioScience Trends*. 2011; 5(5): 217-22.
31. Asberg A et al. Oral Valganciclovir Is Noninferior to Intravenous Ganciclovir for the Treatment of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipient. *Am J of Transplant* 2007; 7: 2106–2113.

Anexos

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés.

Registro Sanitario	Nombre comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación de acuerdo a la condición de salud evaluada	Titular del registro
INVIMA 2012M- 0001251-R1	Valixa 450mg	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubrir que no modifiquen liberación fármaco. Concentración: 450mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja x 60 tabletas en frasco de polietileno	Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Trasplante de órganos sólidos.	F. Hoffmann- La Roche Ltd. Basilea- suiza
INVIMA 2010M- 0010826	Vangavir 450mg	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubrir que no modifiquen liberación fármaco. Concentración: 450mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja x 10, 20, 30, 60, 100 tabletas en blíster PVC	Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Trasplante de órganos sólidos.	Biotoscana Farma S.A.
INVIMA 2009M- 0009424	Valixa polvo solución oral 50mg/ml	Forma farmacéutica: pl - polvo liofilizado. Concentración: 5g Vía de administración: Oral Presentación:	Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).	F. Hoffmann- La Roche Basilea

Registro Sanitario	Nombre comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación de acuerdo a la condición de salud evaluada	Titular del registro
		Caja por frasco de vidrio ámbar con 12g de polvo con cierre tipo rosca + adaptador plástico + dispensador oral de plástico	Trasplante de órganos sólidos. Prevención de citomegalovirus en receptores de Trasplante de órganos sólidos	

Fuente: Construcción propia con base en (10).

Ficha resumen

Aspecto	Información
Denominación común de la tecnología	Valganciclovir
Código ATC	J05AB14
Grupo farmacológico	Antiinfecciosos de uso sistémico - Nucleósidos y nucleótidos excl. inhibidores de transcriptasa reversa
Mecanismo de acción	Es un profármaco de ganciclovir, su actividad viroestática se debe a que impide la síntesis del ADN vírico por la inhibición competitiva para incorporar trifosfato de desoxiguanosina al ADN por medio de la ADN-polimerasa vírica; también por la incorporación del trifosfato de ganciclovir al ADN vírico generando la culminación del ADN o impidiendo la elongación posterior del ADN vírico.
Indicación INVIMA	Trasplante de órganos sólidos. Prevención de citomegalovirus en receptores de Trasplante de órganos sólidos
Forma farmacéutica y concentración	Tabletas con o sin recubrir que no modifiquen liberación fármaco 450mg polvo liofilizado 50mg/ml
Dosificación	En trasplantes se recomienda 900mg día empezando 10 días antes del procedimiento y continuando hasta 100 días después del trasplante. En pacientes con insuficiencia renal o diálisis, realizar ajuste de dosis.
Precauciones	Es un medicamento teratogénico, por lo que se debe advertir a los pacientes, el riesgo en caso de embarazo; debe manejarse con precaución en pacientes con problemas hematológicos y en pacientes en radioterapia. Pacientes ancianos, pacientes con falla renal.
Contraindicaciones	No hay información suficiente acerca de su uso en menores de 18 años, en pacientes con trasplante de pulmón e intestino, y embarazo. Hipersensibilidad al fármaco o a sus excipientes.
Consideraciones especiales en el	Debe ser prescrito por un médico especialista en trasplantes, se emplea en el ámbito hospitalario y ambulatorio: se debe hacer seguimiento

Aspecto	Información
manejo y ámbito de uso	farmacoterapéutico dadas las características del fármaco. La sobredosis, puede aumentar la toxicidad renal del medicamento
Registro Sanitario	Al revisar la base de datos SIVICOS de INVIMA, se encontraron tres registros sanitarios, los cuales incluyen la indicación en Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Trasplante de órganos sólidos. Prevención de citomegalovirus en receptores de Trasplante de órganos sólidos

Fuente: Construcción propia con base en (12-13).

Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.

Desenlace	Puntuación media del grupo
Infección por CMV a los tres meses	9
Infección por CMV a los seis meses	9
Infección por CMV a los doce meses	8
Curación de la infección por citomegalovirus	8
Supervivencia del paciente al año	8
Rechazo agudo a los seis meses	7
Rechazo agudo a los doce meses	7
Eventos adversos	6

Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica No. # 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Pubmed
Plataforma	Daily Update
Fecha de búsqueda	05/12/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés/Español
Otros límites	Ensayo clínico /full text/humans
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. "Valganciclovir" AND "transplantation": 25 2. "Valganciclovir" AND "transplantation" AND ("kidney" OR "liver" OR "heart" OR "lung"): 19 3. "Valganciclovir" AND "transplantation" AND ("renal" OR "liver" OR "cardiac" OR "lung"): 15
Referencias identificadas	# 15
Referencias sin duplicados	# 15

Reporte de búsqueda electrónica No. # 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Pubmed
Plataforma	Daily Update
Fecha de búsqueda	3/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés/Español
Otros límites	Systematic Review/Metanalysis /full text/humans
Estrategia de búsqueda (resultados)	"Valganciclovir" AND "transplantation": 4
Referencias identificadas	# 4
Referencias sin duplicados	# 4

Reporte de búsqueda electrónica No. # 3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE
Plataforma	Ovid SP
Fecha de búsqueda	23/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Full text
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. Valganciclovir: 2018 2. Transplant: 66.440

Reporte de búsqueda electrónica No. # 3	
	3. Transplantation: 33.342 4. Or/2-3: 67.883 5. 1 and 4: 404 6. Limit 5 to ("clinical trial): 315
Referencias identificadas	#315
Referencias sin duplicados	#300

Reporte de búsqueda electrónica No. # 4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Ovid SP
Fecha de búsqueda	3/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Humans
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. 'valganciclovir'/exp OR valganciclovir: 3749 2. 'transplant': 300.955 3. 'transplantation': 695.817 4. #2 OR #3: 731.162 5. #1 AND #4: 2.495 6. #1 AND #4 AND ([clinical trial]/lim OR [systematic review] OR [meta analysis]): 477
Referencias identificadas	# 477
Referencias sin duplicados	# 162

Reporte de búsqueda electrónica No. # 5	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca virtual en salud -BVS
Fecha de búsqueda	30/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Ensayo clínico,
Estrategia de búsqueda (resultados)	(mh/transplantation) AND (valganciclovir) AND (db:("LILACS") AND type_of_study:("systematic_reviews") OR ("clinical trials")): 1
Referencias identificadas	# 1
Referencias sin duplicados	# 1

Reporte de búsqueda electrónica No. # 6	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

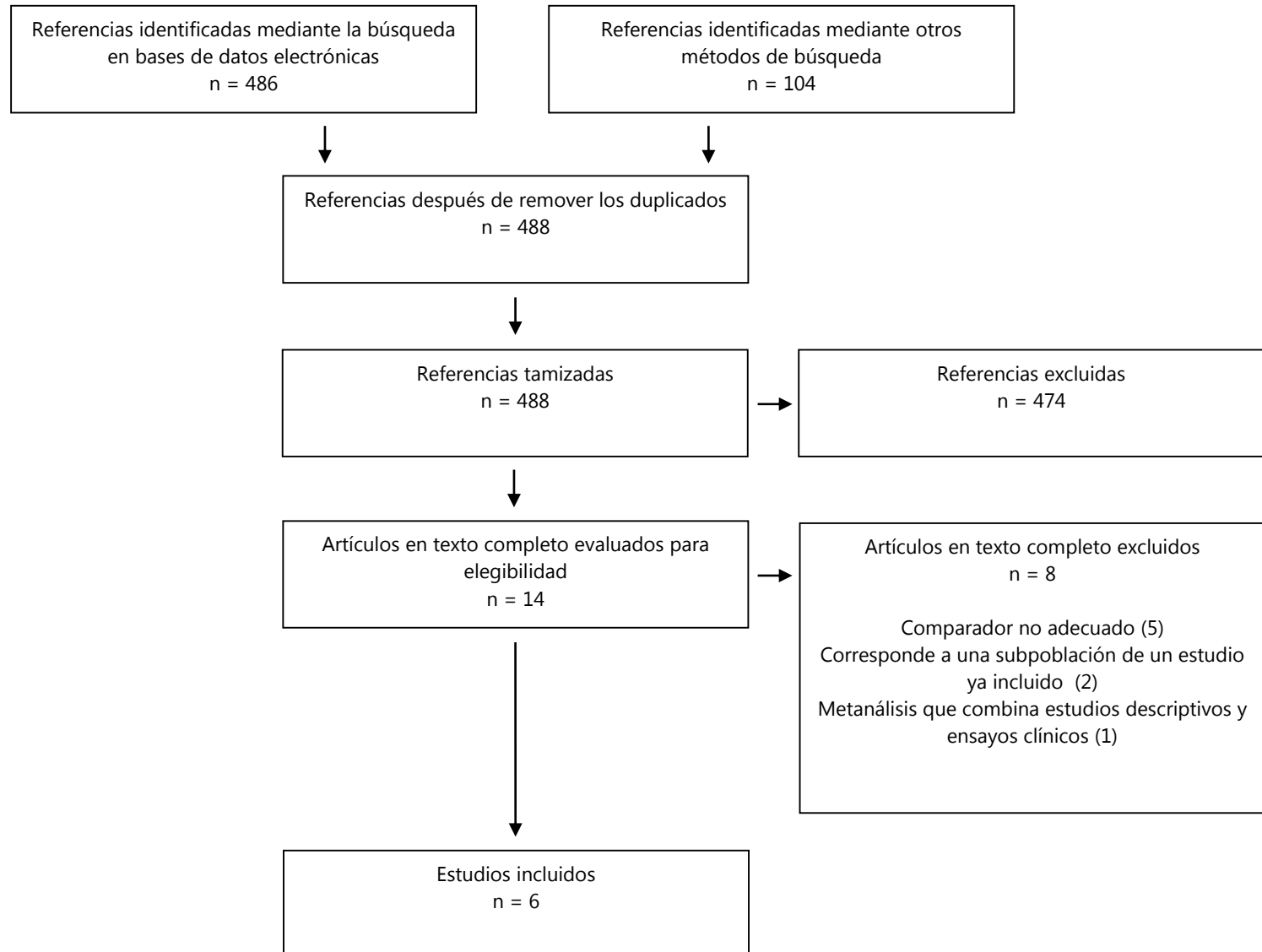
Reporte de búsqueda electrónica No. # 6	
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	04/12/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009 - 2014
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Transplantation] explode all tres: 189 #2 Valganciclovir: 123 #3 #1 and #2: 78 #5 #1 and #7 Publication Year from 2009 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols): 2
Referencias identificadas	# 2
Referencias sin duplicados	# 0

Reporte de búsqueda electrónica No. # 7	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	WHO International Clinical Trials Registry Platform
Plataforma	ICTPR portal
Fecha de búsqueda	05/12/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés y español
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 Transplant: 342 #2 Valganciclovir: 24 #3 Transplant AND valganciclovir: 4 #4 Transplant AND valganciclovir AND english: 0
Referencias identificadas	# 0
Referencias sin duplicados	# 0

Reporte de búsqueda electrónica No. # 8	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Clinical Trials
Plataforma	Clinicaltrials.gov
Fecha de búsqueda	23/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. Valganciclovir AND transplantation: 45 2. Valganciclovir AND transplantation AND completed: 23 3. Valganciclovir AND transplantation AND completed AND solid organ: 14
Referencias identificadas	# 14
Referencias sin duplicados	# 4



Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda *de novo*).



Tomado de Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):e1-34.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

- Asberg A et al. Oral Valganciclovir Is Noninferior to Intravenous Ganciclovir for the Treatment of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipient. *Am J of Transplant* 2007; 7: 2106–2113.
- Paya C et al. Efficacy and Safety of Valganciclovir vs. Oral Ganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J of Transplant* 2004; 4: 611–620.
- Reischig T, Jindrab P, Hes O, Svecova M, Klabocho J, V. Treskae V. Valacyclovir Prophylaxis Versus Preemptive Valganciclovir Therapy to Prevent Cytomegalovirus Disease After Renal Transplantation. *Am J of Transplant* 2008; 8: 69–77.
- Reischig T, Kacer M, Jindra P, Hes O, Lysak D, Bouda M. Randomized Trial of Valganciclovir Versus Valacyclovir Prophylaxis for Prevention of Cytomegalovirus in Renal Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Nov 25. pii: CJN.07020714.
- Said T et al. Oral valgancyclovir versus intravenous gancyclovir for cytomegalovirus prophylaxis in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2007; 39(4): 997-9.
- Togashi J et al. Oral valganciclovir versus intravenous ganciclovir as preemptive treatment for cytomegalovirus infection after living donor liver transplantation: A randomized trial. *BioScience Trends*. 2011; 5(5): 217-22.

Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.

Nombre del estudio	Razón de la exclusión
Blumberg EA et al. Prolonged prophylaxis with valganciclovir is cost effective in reducing posttransplant cytomegalovirus disease within the United States. <i>Transplantation</i> . 2010 Dec 27;90(12):1420-6	Es un estudio económico de un ensayo clínico previo
Hodson E, Ladhani M, Webster A, Strippoli G, Craig J. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2013 Feb 28;2:CD003774. doi: 10.1002/14651858.CD003774.pub4	Ni las intervenciones ni los comparadores respondían a la pregunta PICO objeto de la revisión.
Kalil A et al. Risk of cytomegalovirus disease in high-risk liver transplant recipients on valganciclovir prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. <i>Liver Transpl</i> . 2012 Dec;18(12):1440-7	Incluyó tanto ensayos clínicos como estudios descriptivos.
Kalil A, Freifeld A, Lyden E, Stoner A. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2013 Feb 28;2:CD003774. doi: 10.1002/14651858.CD003774.pub4	Ni las intervenciones ni los comparadores respondían a la pregunta PICO objeto de la revisión.
Kalil A, Mindru C, Florescu DF. Effectiveness of valganciclovir 900 mg versus 450 mg for cytomegalovirus prophylaxis in transplantation: direct and indirect treatment comparison meta-analysis. <i>Clin Infect Dis</i> . 2011 Feb 1;52(3):313-21.	Compara dos dosis diferentes de valganciclovir
Owers D, Webster A, Strippoli GF, Kable K, Hodson E. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients (Review). <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2013 Feb 28;2:CD005133. doi: 10.1002/14651858.CD005133.pub3	Ni las intervenciones ni los comparadores respondían a la pregunta PICO objeto de la revisión.
Reasonable RR. Management strategies for cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients. <i>Infect Dis Clin North Am</i> . 2013 Jun;27(2):317-42	No es revisión sistemática sino narrativa.
Reishing 2012 et al. Long-Term Outcomes of Pre-emptive Valganciclovir Compared with Valacyclovir Prophylaxis for Prevention of Cytomegalovirus in Renal Transplantation. <i>J Am Soc Nephrol</i> 23: 1588–1597, 2012	Población de este estudio corresponde a una "subpoblación" de otro estudio ya incluido.

Anexo 7. Calidad de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane).

Dominio	Paya 2004 (26)	Reisching 2008 (27)	Reisching 2014 (28)	Said 2007 (29)
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	Bajo / Alto / <u>No claro</u>
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	Bajo / Alto / <u>No claro</u>	Bajo / Alto / <u>No claro</u>	Bajo / Alto / <u>No claro</u>
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	Bajo / Alto / <u>No claro</u>	Bajo / Alto / <u>No claro</u>	Bajo / Alto / <u>No claro</u>
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro
Reporte selectivo de los resultados (sesgo de notificación)	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro
Resumen del riesgo de sesgo †	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	Bajo / Alto / <u>No claro</u>	Bajo / Alto / <u>No claro</u>	Bajo / Alto / <u>No claro</u>

† Resumen del riesgo de sesgo: bajo (bajo riesgo de sesgo para todos los dominios), alto (alto riesgo de sesgo para uno o más dominios) y no claro (riesgo de sesgo no claro para uno o más dominios).

Tomado de Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011] 2011.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Dominio	Togashi 2011 (30)	Asberg 2007 (31)
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Bajo / Alto / <u>No claro</u>	<u>Bajo</u> / Alto / No claro
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo / Alto / <u>No claro</u>	Bajo / Alto / <u>No claro</u>
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo / Alto / <u>No claro</u>	Bajo / Alto / <u>No claro</u>
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Bajo / Alto / <u>No claro</u>	Bajo / Alto / <u>No claro</u>
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro
Reporte selectivo de los resultados (sesgo de notificación)	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro
Resumen del riesgo de sesgo †	Bajo / Alto / <u>No claro</u>	Bajo / Alto / <u>No claro</u>

† Resumen del riesgo de sesgo: bajo (bajo riesgo de sesgo para todos los dominios), alto (alto riesgo de sesgo para uno o más dominios) y no claro (riesgo de sesgo no claro para uno o más dominios).

Tomado de Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011] 2011.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

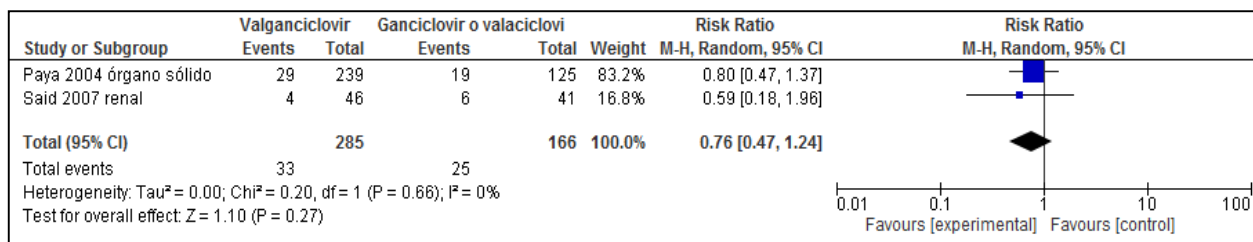
Anexo 8. Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la síntesis de evidencia.

	Paya 2004 (26)	Reisching 2008 (27)	Reisching 2014 (28)	Said 2007 (29)	Togashi 2011 (30)	Asberg 2007 (31)
Estado de publicación	Indexado	Indexado	Indexado	Indexado	Indexado	Indexado
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, doble dummy, multicéntrico	Ensayo clínico aleatorizado de un solo centro	Ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta de un solo centro	Ensayo clínico controlado aleatorizado de etiqueta abierta en un solo centro	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico	Ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta multicéntrico
Población	Adultos receptores de trasplante de órgano sólido R-/D+	Adultos receptores de trasplante renal	Adultos receptores de trasplante renal	Adultos receptores de trasplante renal con alto riesgo de infección por CMV	Pacientes receptores de trasplante de hígado de donante vivo con viremia por CMV	Pacientes adultos receptores de trasplante de órgano sólido
Lugar	Canada, Europa, estados Unidos, Australia-Nueva Zelanda	Hospital Universitario de Charles, Pilsen, República Checa	Hospital Universitario de Charles, Pilsen, República Checa	Hospital Sina - Kuwait	Japon	Europa, Brazil, India, Canadá, Venezuela, Mexico, Australia y Nueva Zelanda
Comparaciones	Valganciclovir 900 mg/día por 100 días vs Ganciclovir 3 g/día x 10 días luego 2 g/día hasta 100 días	Valaciclovir vs valganciclovir	Valaciclovir vs valganciclovir	Ganciclovir IV 2 semanas vs Valganciclovir 2 semanas vs Valganciclovir 3 meses	Ganciclovir 5mg/Kg/día IV vs valganciclovir 900 mg/día VO	Valganciclovir VO vs ganciclovir IV
Desenlaces	Infección por CMV a los 6 y 12 meses, supervivencia del paciente a los 12 meses, eventos adversos	Infección por CMV a los 6 meses, rechazo agudo a los 6 meses, pérdida del injerto a los 6 meses y leucopenia.	Infección por CMV a los 12 meses y rechazos agudos a los 12 meses	Infección por CMV, Rechazo agudo, pérdida del injerto y leucopenia a los 6 meses.	Infección por CMV, rechazo del implante, supervivencia y eventos adversos al año	Eradicación clínica de la enfermedad, muerte durante el tratamiento, eventos adversos

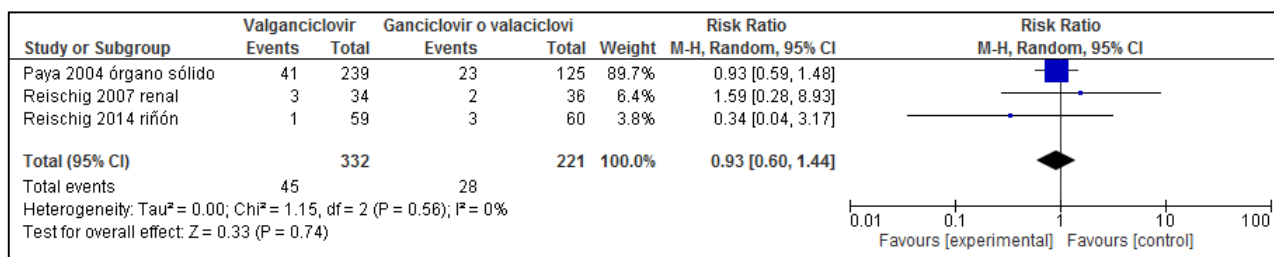
	Paya 2004 (26)	Reisching 2008 (27)	Reisching 2014 (28)	Said 2007 (29)	Togashi 2011 (30)	Asberg 2007 (31)
Hipótesis de investigación y tipo de análisis (por protocolo o intención de tratar)	Hay diferencias en la eficacia y seguridad del tratamiento con valganciclovir VO comparado con ganciclovir oral. Análisis por intención de tratar.	Hay diferencias entre el tratamiento con valganciclovir y valaciclovir. Análisis por intención de tratar.	Comparar la eficacia de valaciclovir comparado con valganciclovir. Análisis por intención de tratar.	Hay diferencias entre el tratamiento con ganciclovir 2 semanas, valganciclovir 2 semanas y valganciclovir en 3 meses en seguridad y eficacia. Análisis por intención de tratar.	Valganciclovir VO es no inferior a ganciclovir IV en la prevención de la infección por CMV. Análisis por intención de tratar.	La seguridad y eficacia de valganciclovir VO es no inferior a ganciclovir IV. Análisis por intención de tratar.
Tamaño de muestra (# de sujetos aleatorizados)	372	70	119	122	22	321
Tiempo de seguimiento	12 meses	6 meses	12 meses	12 meses	12 meses	4 meses
Pérdidas (%)	12%	1%	0%	7%	0%	17%
Fuentes de financiación	Hoffman La Roche	Ministerio de Educación de la República Checa	Ministerio de Educación de la República Checa	No claro	Ministerio de Educación, cultura, deporte y ciencia de Japón	Hoffman La Roche
Conclusiones	En pacientes receptores de trasplante de órgano sólido valganciclovir es igual de seguro y eficaz que ganciclovir.	Valganciclovir y valaciclovir son igualmente eficaces y seguros en la prevención de la infección por CMV.	Valganciclovir y valaciclovir son igualmente eficaces en la prevención de la infección por CMV, pero el uso de valaciclovir se relaciona con una mayor proporción de rechazos agudos.	Se suspendió el brazo de valganciclovir 2 semanas. # semanas de valganciclovir son más efectivas que 2 semanas de ganciclovir en la profilaxis de infección por CMV en pacientes de alto riesgo	Valganciclovir VO es igual de eficaz y seguro que ganciclovir IV en la prevención de infección por CMV	Valganciclovir VO es no inferior a ganciclovir IV en el tratamiento de pacientes receptores de trasplante de órgano sólido con infección por CMV en seguridad y eficacia

Anexo 9. Metanálisis de efectividad de valganciclovir comparado con ganciclovir y valaciclovir como profilaxis universal.

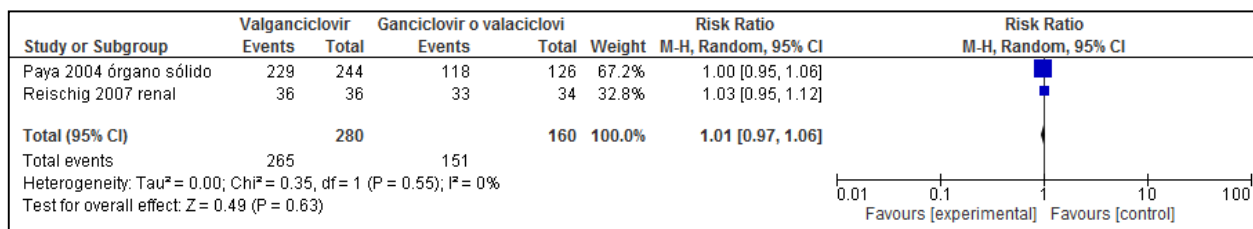
Forest plot para el desenlace infección por CMV a los seis meses en receptores de trasplante de órgano sólido



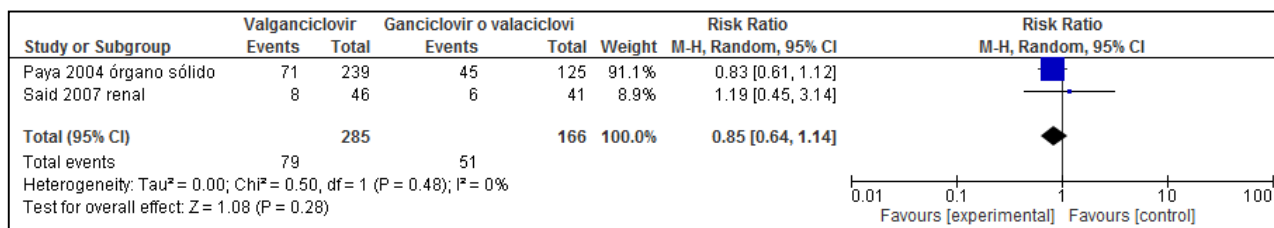
Forest plot para el desenlace infección por CMV al año en receptores de trasplante de órgano sólido



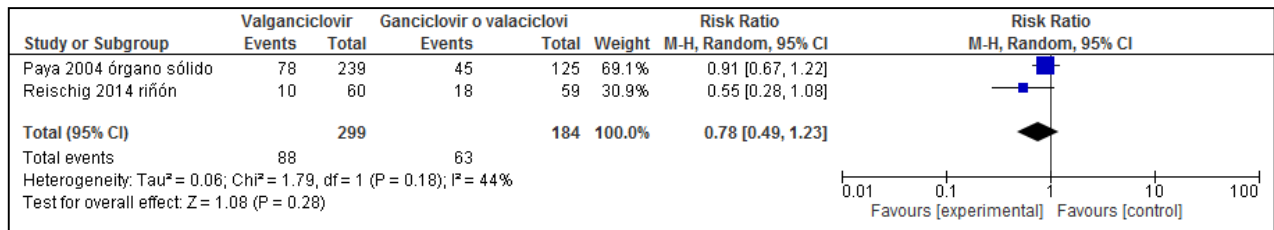
Forest plot para el desenlace supervivencia del paciente recibiendo profilaxis antiviral al año del trasplante de órgano sólido



Forest plot para el desenlace rechazo agudo del órgano sólido trasplantado a los seis meses

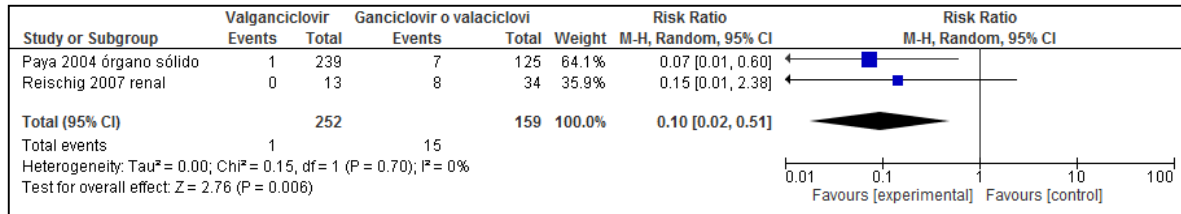


Forest plot para el desenlace rechazo agudo del órgano sólido trasplantado a los doce meses

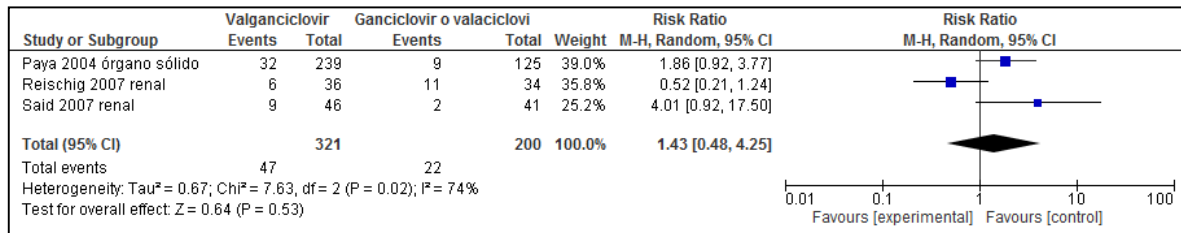


Anexo 9. Metanálisis de seguridad de valganciclovir comparado con ganciclovir y valaciclovir como profilaxis universal.

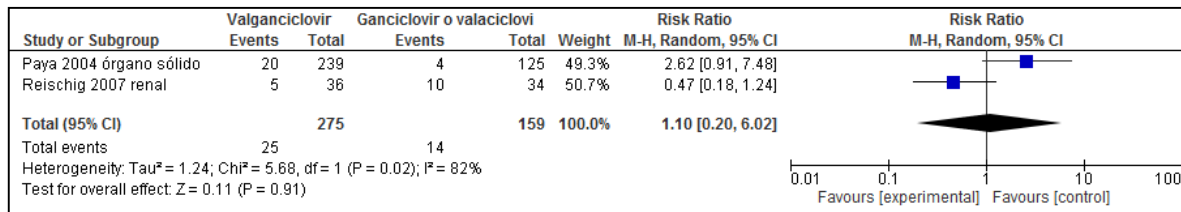
Forest plot de suspensión de la terapia antiviral por eventos adversos asociados en pacientes receptores de trasplante de órgano sólidos



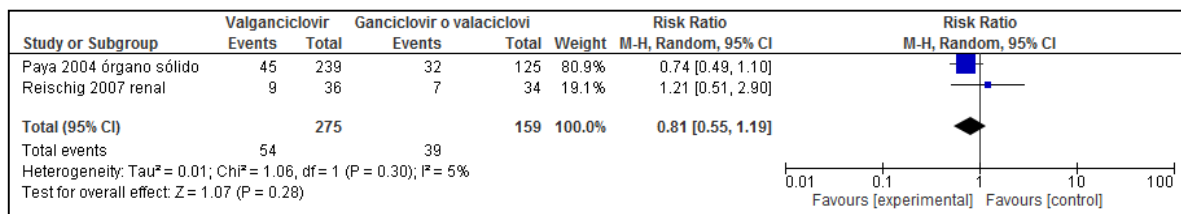
Forest plot del evento adverso linfopenia en pacientes receptores de órgano sólido recibiendo profilaxis antiviral para CMV



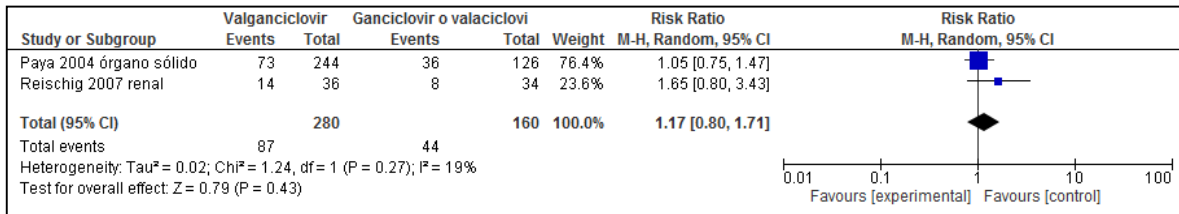
Forest plot del evento adverso neutropenia en pacientes receptores de órgano sólido recibiendo profilaxis antiviral para CMV



Forest plot del evento adverso trombocitopenia en pacientes receptores de órgano sólido recibiendo profilaxis antiviral para CMV



Forest plot del evento adverso diarrea en pacientes receptores de órgano sólido recibiendo profilaxis antiviral para CMV





Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

-
-  Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.
 -  contacto@iets.org.co
 -  www.iets.org.co
 -  [ietscolombia](#)
 -  ietscolombia.blogspot.com
 -  [@ietscolombia](#)
-