



**FIBAO**

FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PARA LA  
INVESTIGACIÓN BIOSANITARIA DE ANDALUCÍA ORIENTAL  
ALEJANDRO OTERO

Dr. Azpitarte, 4-4ª Planta  
18012 Granada  
CIF: G-18374199

**CONVENIO DE COLABORACIÓN ENTRE LA FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PARA LA  
INVESTIGACIÓN BIOSANITARIA DE ANDALUCÍA ORIENTAL ALEJANDRO OTERO Y  
ASTELLAS PHARMA S.A.**

Madrid, a 16 de Octubre de 2015

Ref 15/039

**REUNIDOS**

De una parte, la **FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PARA LA INVESTIGACIÓN BIOSANITARIA DE ANDALUCÍA ORIENTAL ALEJANDRO OTERO** (en adelante la FUNDACIÓN), con domicilio en la con domicilio en C/ Avenida de las Fuerzas Armadas, 2, C.P. 18014, Granada y con C.I.F. núm. G-18374199 y representada en este acto por  
que afirma tener poder suficiente para suscribir el presente acuerdo.

Y de otra parte, **ASTELLAS PHARMA, S.A.** con CIF A - 80461221, con domicilio social en Paseo del Club Deportivo nº1, Bloque 14, 2ª, C.P. 28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid representada en este acto por  
en su condición de Apoderado de la misma (en adelante denominada ASTELLAS).

Las partes manifiestan tener y se reconocen recíprocamente capacidad legal suficiente para suscribir el presente convenio en base al Art. 25 del Capítulo III, del Título III de la Ley 49/2002, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo, a cuyos efectos

**MANIFIESTAN**

**PRIMERO.-** Que la FUNDACIÓN se halla inscrita en el Registro de Fundaciones de Andalucía con el número GR-546, Sección Primera, Número 6, Hoja 546 y tiene por objeto la gestión y la promoción de la investigación biomédica.

**SEGUNDO.-** Que la FUNDACIÓN ha optado por el régimen fiscal especial establecido en la Ley 49/2002 de 23 de diciembre, de "Régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo" debido a que cumple todos los requisitos establecidos en el artículo 3 de la mencionada Ley y, por lo tanto, se puede considerar una entidad beneficiaria del mecenazgo según se establece en el artículo 16 de la Ley 49/2002.

**TERCERO.-** Que ASTELLAS es una compañía que desempeña su labor en el campo de la investigación, desarrollo y comercialización de productos farmacéuticos y presta servicios innovadores para mejorar la salud, estando interesada en desarrollar iniciativas que puedan contribuir a mejorar los resultados en salud y en calidad de vida de los pacientes, trabajando conjuntamente con profesionales sanitarios y en colaboración con determinadas instituciones sanitarias.

I

MED - 8567

**CUARTO.-** Que, al amparo de lo previsto en el artículo 25 y siguientes de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo, ASTELLAS y la FUNDACIÓN desean establecer una colaboración, para el desarrollo de actividades de promoción de la investigación en biomedicina y salud, al considerar que es de interés para ambas entidades, al objeto de lograr el beneficio de la sociedad en general y de la ciudadanía en particular.

**QUINTO.-** Por todo lo expuesto, las partes acuerdan suscribir el presente Convenio de Colaboración, con sujeción a las siguientes

## ESTIPULACIONES

### PRIMERA.- Objeto

1.1. El objeto del presente Convenio es regular los términos y condiciones en virtud de los que ASTELLAS contribuirá a que la FUNDACIÓN pueda llevar a cabo la actividad que, congruentes con sus fines sociales, se describe en el punto 1.2 siguiente (en adelante, la "Actividad").

1.2. La colaboración entre ambas entidades se materializará en la Contribución para la financiación del Proyecto indicado a continuación y cuyo dossier se adjunta como *Documento número 1* al presente convenio:

**Proyecto:** "CONTROL Y TRATAMIENTO DE INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN TRANSPLANTADOS RENALES".

**Objetivo:** Detectar, lo antes posible, las infecciones por Citomegalovirus en receptores de trasplante renal, para iniciar tratamiento con el apoyo de los datos clínicos, serológicos, de PCR y respuesta de los linfocitos T CD8<sup>CMV</sup> con la técnica IGRA (Ensayo de Liberación de Interferón Gamma), más concretamente QuantiFERON-CMV.

1.3. La FUNDACIÓN se compromete mediante la firma del presente convenio a difundir la participación de ASTELLAS como colaboradora en la actividad descrita anteriormente.

Asimismo, una vez finalizados el Proyecto anteriormente indicado, la FUNDACIÓN entregará a ASTELLAS un memoria justificativa del uso de la aportación económica realizada por la misma.

Finalmente, en el caso de que, de manera total o parcial, la FUNDACIÓN no hiciera uso de la aportación económica realizada por ASTELLAS en el Proyecto indicado anteriormente, la FUNDACIÓN vendrá obligada a la devolución de las cuantías entregadas por ASTELLAS y no utilizadas.

### SEGUNDA.- Financiación de las Actividades

2.1. ASTELLAS financiará con la cantidad de DIEZ MIL EUROS (10.000 €), la Actividad en los términos y condiciones de este Convenio.

2.2. Que ASTELLAS hará efectiva dicha cantidad tras la firma del presente Convenio en el IBAN nº: ES87 0487.3295.21.2000019694, que la FUNDACIÓN tiene abierta en CAJA GRANADA-BMN.

2.3. ASTELLAS efectúa esta aportación con carácter irrevocable e indefinido y, siendo de aplicación sobre la misma los beneficios fiscales establecidos en el capítulo III, título III de la Ley 49/2002 de 23 de Diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo.

2.4 El pago por parte de ASTELLAS de esta aportación perfeccionará por sí solo los efectos del presente Convenio de Colaboración, sin necesidad de la firma de documentos posteriores.

2.5 La FUNDACIÓN se compromete a acreditar de una forma satisfactoria la difusión efectuada de la colaboración de ASTELLAS en las actividades descritos en el acuerdo primero, en virtud del artículo 25 de la de la Ley 49/2002, de 23 de Diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de incentivos fiscales al mecenazgo.

### **TERCERA.- Desarrollo y seguimiento de las Actividades**

3.1. Las Actividades se desarrollarán bajo la exclusiva responsabilidad de la FUNDACIÓN, que se compromete a destinar la cuantía asignada a los fines contenidos al presente Convenio de Colaboración. Asimismo, la FUNDACIÓN se compromete a preservar la condición altruista de la participación de ASTELLAS en las Actividades y a respetar en todo momento el marco legal vigente, evitando realizar cualquier tipo de actuación que pudiera comprometer o perjudicar los intereses o el buen nombre de ASTELLAS

3.2. A fin de que ASTELLAS pueda efectuar un correcto seguimiento de la aplicación por parte de la FUNDACIÓN de los recursos que ASTELLAS ha destinado a las Actividades y verificar la buena marcha de las mismas, la FUNDACIÓN se compromete a presentar a ASTELLAS una Memoria de las Actividades realizadas a final de cada año, hasta el término de las mismas y a informar a ASTELLAS siempre que esta entidad se lo solicite, del estado y desarrollo de las Actividades.

### **CUARTA.- Confidencialidad**

Las partes se comprometen a mantener la más estricta confidencialidad respecto a los acuerdos entre las partes incluidos en el presente Convenio y haciéndose responsable de que esta obligación sea cumplida por todas las personas que tengan acceso a ella, según lo pactado en este Convenio de Colaboración.

Lo precedente no será aplicable a cualquier información que:

1. Sea o se convierta del dominio público sin responsabilidad de las partes.
2. Sea recibida legítimamente por terceros sin incumplimiento por las partes de la presente cláusula de confidencialidad,
3. Fuera conocida previamente por alguna de las partes en el momento de ser revelada.
4. Fuese obligatorio revelar dicha información por prescripción legal.
5. Fuese obligatorio para ASTELLAS revelar dicha información por prescripción del Código de Buenas Prácticas de la Industria Farmacéutica.

La obligación de confidencialidad expresada en esta cláusula, vinculará a las partes durante la vigencia del Convenio y hasta un período de diez (10) años desde la terminación del mismo.

#### **QUINTA.- Protección de Datos de Carácter Personal**

En cumplimiento de lo establecido en lo dispuesto en la normativa aplicable a datos de carácter personal, en España la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y demás normativa de desarrollo, el manejo de los datos de carácter personal que se derive del presente Convenio y, en su caso, acuerdos posteriores que se redacten a su amparo, queda sujeto a lo establecido en la normativa legal vigente:

a) Las partes utilizarán o aplicarán los datos personales única y exclusivamente conforme a las finalidades e instrucciones derivadas de este Convenio, y no los comunicarán o cederán a otras personas, ni siquiera para su conservación.

b) Las partes adoptarán las medidas de seguridad, técnicas y organizativas, establecidas en el Reglamento de Medidas de Seguridad, Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, para evitar la pérdida, mal uso, alteración, acceso no autorizado y robo de los datos personales, habida cuenta del estado de la tecnología, la naturaleza de los datos almacenados y los riesgos a que estén expuestos.

c) Las partes están obligadas a guardar el secreto profesional respecto de los datos de carácter personal que trate en el cumplimiento del Convenio, obligación que subsistirá aun cuando finalice la vigencia del mismo.

Con el fin de garantizar y proteger, en lo que concierne al tratamiento de los datos personales, las libertades públicas y los derechos fundamentales de las personas físicas, y especialmente de su honor e intimidad personal y familiar, el manejo de datos de carácter personal que se derive de la firma de este Convenio queda sujeto a lo dispuesto en la legislación en materia de protección de datos, la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y demás normativa de desarrollo. A tal efecto, las partes se informan mutuamente de que los datos de carácter personal que, en su caso, deriven de este Convenio deberán ser incorporados a sendos ficheros titularidad de ASTELLAS y de la FUNDACIÓN. Ambos ficheros se hallarán debidamente inscritos en la Agencia Española de Protección de Datos, en los que se incorporarán los mismos con la finalidad de conservar la conformidad respecto a este aspecto. Los representantes de cada una de las entidades podrán ejercer sus derechos de oposición, acceso, rectificación y cancelación de datos, dirigiéndose a la otra entidad firmante.

#### **SÉXTA.- Transparencia**

De conformidad con lo previsto en el Código de Buenas Prácticas de la Industria Farmacéutica, la FUNDACIÓN queda informada de que las cantidades que va a percibir por el presente Convenio suponen una transferencia de valor realizada a su favor, y que como tal será publicada en la página web [www.astellas.es](http://www.astellas.es) dentro de los 6 primeros meses del año siguiente al cual se produjo el pago.

La FUNDACIÓN podrá consultar dichos datos en la mencionada página web, que figurarán de forma individual y estarán disponibles durante un período mínimo de 3 años desde su publicación, salvo que legalmente se establezca otro período diferente.

#### **SÉPTIMA. Protección de Datos de Carácter Personal del Convenio**

De conformidad con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD), le informamos que sus datos personales que figuran en este contrato serán incorporados a un fichero titularidad de Astellas Pharma, S.A., siendo utilizados para la gestión del presente contrato.

Asimismo, se le informa de que tales datos serán comunicados a nuestra organización en Alemania para su incorporación a base de datos denominada TRIM, cuya finalidad es la gestión centralizada de los contratos suscritos por el Grupo Astellas. Es posible que sus datos sean accedidos por otras filiales europeas a fin de posibilitar esta gestión centralizada.

En cualquier caso, se le garantiza que sus datos serán tratados con absoluta confidencialidad y estricto cumplimiento del deber de secreto, en los términos previstos en el artículo 10 de la LOPD, y que sólo tendrá acceso a los mismos personal debidamente autorizado.

Se le informa de la posibilidad de ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de conformidad con los establecido en la LOPD, dirigiendo una comunicación por escrito a Astellas Pharma, S.A., Paseo del Club Deportivo nº1, Bloque 14, 2ª, C.P. 28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid o en la dirección [protección.datos.es@astellas.com](mailto:protección.datos.es@astellas.com)

#### **OCTAVA.- General**

8.1. Cualquier aviso, consentimiento, autorización o aprobación que haya de darse según el presente Convenio, será efectuado: a) enviándolo por escrito mediante correo certificado dirigido a la parte notificada, télex o telefax, o b) entregándolo personalmente por escrito a la parte notificada, en la dirección de dicha parte indicada en el presente Convenio o en cualquier otra dirección que, con posterioridad, pueda dar dicha parte por escrito a la otra para las notificaciones. La fecha de este envío o entrega respectivamente constituirá la fecha de la recepción del aviso, consentimiento, autorización o comunicación mencionados.

8.2. El presente Convenio no podrá ser alterado ni modificado sino mediante instrumento escrito debidamente firmado por ambas partes.

8.3. Nada de lo estipulado en el presente Convenio supone identidad de partes, o que una sea considerada el agente de la otra. Ninguna parte responderá de cualquier declaración, acto u omisión de la otra parte que fuese contrario a lo anterior.

8.4. Los derechos y obligaciones derivados del presente Convenio no podrán ser cedidos por la FUNDACIÓN en favor de terceros sin el consentimiento previo, expreso y escrito de ASTELLAS.

8.5. La FUNDACIÓN mantendrá indemne a ASTELLAS por los daños que pueda sufrir como consecuencia del incumplimiento por aquélla de las obligaciones establecidas en el presente Convenio.

N.06  
A

8.6. El presente Convenio tiene carácter no exclusivo entre las partes, lo que significa que éstas podrán desarrollar otros Convenios y/o actividades en el ámbito de actuación de la colaboración establecido en la cláusula primera, con otras entidades públicas y/o privadas, procurando, en todo caso, que las actividades conjuntas que ya estén iniciadas no se vean mermados en recursos y esfuerzos intelectuales.

8.7. La colaboración de ASTELLAS no obligará a la FUNDACIÓN, en modo alguno, a prescribir, recomendar, comprar, usar o concertar el uso de ningún producto del que sea titular dicha entidad o alguna de sus afiliadas.

8.8 La FUNDACIÓN garantiza y pacta con ASTELLAS que para la realización de las actividades en las que ASTELLAS colaborará en virtud del presente Convenio, la FUNDACIÓN empleará sus mejores esfuerzos para garantizar que las mismas cumplen con todas las leyes y las normas de ética aplicables, incluyendo sin limitaciones las leyes y las normas que prohíben el soborno y otras formas relacionadas de corrupción en los sectores público y privado.

8.9. Las partes se comprometen a realizar el máximo esfuerzo para resolver de manera amistosa cualquier desacuerdo, que pueda surgir en el desarrollo del presente Convenio. Sin perjuicio de ello, para la resolución de cualquier litigio o divergencia dimanante de la aplicación o interpretación del presente Convenio, las partes, con renuncia expresa a su fuero propio, se someten expresamente a la jurisdicción y competencia de los jueces y tribunales de la ciudad de Madrid.

Y en prueba de conformidad de cuanto antecede, firman por duplicado ejemplar y a un solo efecto el presente Convenio, en el lugar y fecha al principio indicados.

POR ASTELLAS PHARMA, S.A.

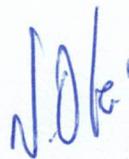


POR LA FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA  
PARA LA INVESTIGACIÓN BIOSANITARIA DE  
ANDALUCÍA ORIENTAL ALEJANDRO OTERO



**FIBAO**  
FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PARA LA  
INVESTIGACIÓN BIOSANITARIA DE ANDALUCÍA ORIENTAL  
ALEJANDRO OTERO  
Epitarte, 4-4ª Planta  
18012 Granada  
CIF: G-18374199

Vº Bº  
EL DIRECTOR MÉDICO



Director Gerente  
Complejo Hospitalario  
Universitario de Granada

**PROTOCOLO 2015 DE CONTROL Y TRATAMIENTO DE INFECCIÓN POR CMV EN TRR**

**OBJETIVO**

Detectar, lo antes posible, las infecciones por CMV en receptores de trasplante renal, para iniciar tratamiento con el apoyo de los datos clínicos, serológicos, de PCR y respuesta de los linfocitos T CD8<sup>+CMV</sup> con la técnica IGRA (Ensayo de Liberación de Interferón Gamma), más concretamente QuantiFERON- CMV.

**SITUACIÓN PREVIA AL NUEVO PROTOCOLO EN LA UNIDAD DE TRR H.U. VIRGEN DE LAS NIEVES**

**a) Técnicas analíticas para el diagnóstico de infección por CMV**

Nuestro servicio desde hace muchos años hasta el 2012, utilizábamos para el diagnóstico de infección por CMV la antigenemia y el Shell vial, con posterioridad comenzamos con la técnica PCR, estableciendo un dintel de 10.000 copias para iniciar tratamiento anticipado en los casos D+R+, D-R+ y D-R- y de 500 para el caso D+R-

**b) Relación Serología CMV donante receptor**

Serología D/R	número	%
D+ R+	838 (153)	70,1 (69,9)
D-R+	167 (30)	14 (13,7)
D+R-	136 (30)	11,4 (13,7)
D-R-	55 (6)	4,6 (2,7)

DATOS DESDE EL INICIO DE PROGRAMA DE TRASPLANTE EN AZUL, DATOS DESDE 2012 EN ROJO

**c) Día de diagnóstico de infección dentro del primer año post-trasplante:**

Media: 57,23 días (general)	DT: 36,663	Intervalo : 53,6 – 60,86
Media: 48,061 (desde 2012)	DT: 16,2977	Intervalo: 25,0 - 87

**d) Frecuencia de infecciones en aquellos trasplantes que al menos llegaron a los 60 días y no recibieron profilaxis para CMV.**

	INFECCIÓN CMV +	INFECCIÓN CMV -	%
D+R+	158 (46)	290 (98)	35,2 (31,9)
D-R+	32 (9)	69 (20)	31,6 (31,03)
D+R-	24 (12)	31 (14)	43,6 (46,1)
D-R-	4 (1)	24 (4)	14,2 (20)

Datos desde el inicio de programa de TRR en azul, datos desde 2012 en rojo y entre paréntesis.

**e) Situación de los trasplantes de donantes en asistolia que superaron los 60 días sin profilaxis a CMV.**

	INFECCIÓN CMV+	INFECCIÓN CMV-	%
D+R+	25	8	75,7
D-R+	0	5	100
D+R-	2	1	66,6

Nda

- f) Situación de aquellos que recibieron anticuerpos policlonales (Linfoglobulina o timoglobulina), no recibieron profilaxis y sobrepasaron los 60 días.

	INFECCIÓN CMV +	INFECCIÓN CMV-	%
D+R+	88	84	51,16
D-R+	18	19	48,6
D+R-	11	6	64,7
D-R-	1	8	11,1

- g) Enfermedad por CMV en aquellos que sobrepasaron los 60 días de trasplante

	ENF. CMV+	ENF. CMV-	%
D+R+	115	721	13,75
D-R+	23	144	13,7
D+R-	31	104	22,9
D-R-	5	50	9,09

#### DETERMINACIONES PRETRASPLANTE DEL NUEVO PROTOCOLO 2015

Días antes en caso de donación de vivo, o el mismo día del TRR, en donación de cadáver, se determinarán:

- Serología a CMV a Donante y Receptor. En caso que el donante sea de otra provincia, se debe solicitar el resultado de la prueba en el plazo de 1 semana.
- Inmunoglobulinas: IgG, IgA e IgM a receptor
- Complemento: C3 y C4 a receptor
- CD3, CD4, CD8 (a valorar por el nefrólogo responsable)
- QuantiFERON CMV (QF-CMV) a receptor.

#### CADENCIA DE DETERMINACIONES POST-TRASPLANTE

- PCR CMV CADA 15 DÍAS A PARTIR DE LOS 21 DÍAS POST-TRR HASTA EL 6º MES O CUANDO LA CLÍNICA LO REQUIERA
- EN LOS CASOS DE CMV D+/CMV R- CADA SEMANA HASTA EL 6º MES O CUANDO LA CLÍNICA LO CONSIDERE OPORTUNO.
- QF-CMV A LOS 3, 6 MESES Y AÑO.

#### TÉCNICA DE QuantiFERON a CMV (QF-CMV)

Consiste en enfrentar los linfocitos CD8<sup>+CMV</sup> del receptor a una mezcla de péptidos que simulan las proteínas de CMV. Estos linfocitos deben reconocer, además, a los siguientes antígenos del sistema HLA clase I: A2, A3, A11, A23, A24, A26, A30, B7, B8, B13, B27, B35, B40, B41, B44, B51, B52, B57, B58, B60 y Cw6. Una vez estimulados los CD8<sup>+CMV</sup> secretan la citoquina interferón gamma (IFNY), que es detectado mediante un enzoinmunoanálisis de adsorción (ELISA). El valor obtenido se compara con un mismo ensayo realizado con un patrón nulo (no contiene antígeno de CMV) y con otro cuya estimulación es provocada por un mitógeno.

La técnica se valora de la siguiente forma:

- 1º.- IFNY de ensayo con péptidos a CMV - IFNY de control nulo: si es inferior o superior a 0,2
- 2º.- IFNY de ensayo con mitógeno- IFNY de control nulo: si es inferior o superior a 0,5

N.G.  
H

IFNY <sup>peptido</sup> CMV-IFNY <sup>ensayo</sup> nulo	IFNY <sup>mitógeno</sup> -IFN <sup>ensayo</sup> nulo	Resultado QFCMV	Interpretación
< 0,2	≥ 0,5	No REACTIVO	Inmunidad a CMV no detectada
≥ 0,2	Cualquiera	REACTIVO	Inmunidad a CMV detectada
< 0,2	< 0,5	INDETERMINADO	Resultado indeterminado a CMV

Qué significa un resultado INDETERMINADO:

1º.- Si están bien hecho los ensayos: Bajo estado inmunitario del paciente, por ejemplo descenso de los CD8 o escasa respuesta de estos tanto a los antígenos de CMV y al mitógeno.

2º.- Errores en el ensayo:

- Periodo superior a 16 horas entre la recogida de la sangre y la incubación
- Conservación de la sangre fuera del intervalo de 17º a 27º
- Mezcla insuficiente de los tubos de recogida de sangre.

## SITUACIONES Y PAUTAS A SEGUIR CON EL TRATAMIENTO

La señal fundamental de seguimiento será la PCR a CMV y la clínica

### **CMV D+/CMV R+**

Punto de corte para PCR a CMV ≥ 10.000

PCR ≥ 10.000	QF-CMV NO REACTIVO	Tratamiento anticipado
PCR ≥ 10.000	QF-CMV REACTIVO	Vigilancia. Tratamiento si clínica Tratamiento si PCR se duplica semanalmente
PCR ≥ 10.000	QF-CMV INDETERMINADO	Valorar defecto en la prueba Repetirla Si es correcta iniciar tratamiento.

Se considera clínica positiva a CMV: Fiebre que no tiene otro origen, malestar epigástrico-abdominal, diarreas no bacterianas o por otros virus, diarreas no debida a micofenólico, disnea, neumonitis, descenso de neutrófilos no farmacoinducidas, afectación de SNC, enfermedad letal a CMV.

En este grupo es conveniente controles periódicos de QF- CMV para ver si se hace reactivo y serología CMV (IgG) para detectar cambio a positivo, ya que en tales casos es menos probable la enfermedad tardía.

### **CMV D+/CMV R-**

Valorar los siguientes factores de riesgo:

- .- Descenso de Inmunoglobulinas
- .- Tratamiento con Timoglobulina
- .- Tratamiento con bolos de esteroides por rechazo agudo.
- .- Tratamiento con Rituximab
- .- Plasmaféresis.

En esta situación el punto de corte lo establecemos en PCR a CMV  $\geq 500 - 1000$

PCR CMV $\geq 500- 1000$	QF-CMV NO REACTIVO	Tratamiento anticipado
PCR CMV $\geq 500- 1000$	QF-CMV REACTIVO	Vigilancia Tratamiento si clínica Tratamiento si PCR se va duplicando cada semana
PCR $\geq 500-1000$	QF-CMV INDETERMINADO	Si la prueba es correcta Tratamiento anticipado

## CMV D-/CMV R+

PCR CMV $\geq 10.000$	QF-CMV NO REACTIVO	Tratamiento anticipado
PCR CMV $\geq 10.000$	QF-CMV REACTIVO	Tratamiento si clínica O PCR se duplica por semana
PCR CMV $\geq 10.000$	QF-CMV INDETERMINADO	Si prueba es correcta Tratamiento anticipado

## CMV D-/CMV R-

PCR CMV $\geq 5000 -10.000$	QF-CMV NO REACTIVO	Tratamiento anticipado
PCR CMV $\geq 5000-10.000$	QF-CMV REACTIVO	Tratamiento si clínica O PCR se duplica por semana
PCR CMV $\geq 5000-10.000$	QF-CMV INDETERMINADO	Si prueba es correcta Tratamiento anticipado

# TRATAMIENTOS

## 1º.-TERAPIA ANTICIPADA

- Con filtrado glomerular  $\geq 60$  cc/mn

Valganciclovir

900 mg/12horas 3 – 4 días

900 mg cada 24 horas hasta que dos PCR con intervalos de una semana sean negativas.

## 2º.-TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD:

El médico valorará el grado de gravedad, por si requiere tratamiento en régimen hospitalario/hospital de día (iv) o en régimen ambulatorio por vía oral.

Grave:

Ganciclovir a iv a razón de 5 mg /Kg /12 horas durante 7 – 21 días. Luego Valganciclovir a 900 mg días hasta que dos PCR con intervalos de una semana sean negativas.

Menos grave:

Valganciclovir a 900 mg cada 12 horas durante 14 días. Luego 900 mg/día hasta que dos PCR, con intervalos de una semana, sean negativas.

### AJUSTE DE GANCICLOVIR SEGÚN FUNCIÓN RENAL

CCr (G&G)	Dosis por Kg	Intervalo
CCr > 50cc/mn/1.73m <sup>2</sup>	5 mg por Kg	Cada 12 horas
CCr 25 – 49,9 cc/mn	2,5 mg/Kg	Cada 12 horas
CCr 10 -24,9cc/mn	2,5 mg/kg	Cada 24 horas
CCr 0 -9,9 cc/mn	1,25 mg/kg	Cada 24 horas
Diálisis	1,25 mg/Kg	Después de sesión

### Preparación del Ganciclovir iv:

Vial de Cymevene® (C9H12N5O4; pm: 255) contiene 500 mg de Ganciclovir

Precio vial de 500 mg: 143,9 euros; en el hospital: 16,9 euros.

Se diluye el vial con 10 cc de agua estéril. La solución resultante se añade a 100-200 cc de suero salino, glucosa al 5% o Ringer. Debe tener una concentración final inferior a 10mg/ml. Se administra en un periodo de 1-2 horas.

**Mecanismo de acción:** Es un derivado acíclico de la guanosina. Necesita fosforilarse por 3 moléculas de P, cosa que ocurre por quinasas procedentes de las células infestadas por el virus, la primera es codificada por el gen UL97 del genoma del CMV.

El ganciclovir tri-P inhibe la ADN polimerasa viral.

### VALGANCICLOVIR

Es un profármaco de Ganciclovir, un ester L-valílico de ganciclovir (pm: 390,83). Se metaboliza de forma rápida y extensa a ganciclovir por las esterasas intestinales y hepáticas. Su biodisponibilidad es  $\geq 60\%$  y se debe utilizar con la comida. Se elimina por filtrado glomerular y secreción tubular.

Cmáx: 1-2 horas (con una dosis de 900 mg :  $5,3 \pm 1,5 \mu\text{g/ml}$ )

AUC<sub>0-24</sub> con una dosis de 900 mg :  $48 \pm 14,6 \mu\text{g xh/ml}$

semivida (t<sub>1/2</sub>):  $6,77 \pm 1,25$  horas)

Volumen de distribución:  $0,68 \pm 0,161$  l/Kg (Un paciente de 70 Kg  $\approx$  50 litros)

- Valcyte® comprimido recubierto de 450 mg

Precio actual del comprimido: 22,7 euros.

Se dispensa en la farmacia del hospital.

- Polvo para solución oral. Una vez reconstituida tiene 50 mg por cc

### AJUSTE DE VALGANCICLOVIR SEGÚN FILTRADO GLOMERULAR (C&G)

CCr	dosis	intervalo
CCr > 60 cc/mn	Inducción: 900 mg Mantenimiento: 900	Cada 12 horas Cada 24 horas
CCr 40 – 59,9 cc/mn	Inducción: 450 mg Mantenimiento: 450	Cada 12 horas Cada 24 horas
CCr 25 -39,9cc/mn	Inducción: 450 mg Mantenimiento: 450	Cada 24 horas Cada 48 horas.
CCr 10 – 24,9 cc/mn	Inducción: 450 mg Mantenimiento: 450	Cada 48 horas 2 veces semanal
En diálisis	Evitar	Evitar

## Otras alternativas de tratamiento en la enfermedad por CMV

**1° FOSCARNET (CNa<sub>3</sub>O<sub>5</sub>P; pm: 192):** Es un análogo de los pirofosfatos

Preparado: Foscavir®

**Mecanismo de acción:** Inhibe la transcriptasa inversa y la ADN polimerasa sin necesidad de ser fosforilado.

Dosificación según CCr por C&G

CCr ≥ 90	90 mg	Cada 12 horas
CCr 50 - 80	35 mg	Cada 12 horas
CCr 20- 50	25 mg	Cada 12 horas
CCr < 20	Contraindicado	
HD	60 mg tras sesión.	

Duración del tt° 2 semanas

Se debe hidratar bien al paciente 24 horas antes de iniciarlo.

Este fármaco se puede usar en asociación con Ganciclovir.

Dosificación por CCr en ml/mn/Kg

Cl Cr ml/mn/kg	
>1,4	90 mg/12 h
≤ 1,4 - >1	70 mg/12h
≤1 - >0,8	50 mg/12h
≤0,8 - >0,6	80 mg/24h
≤0,6 - >0,5	60 mg/24h
≤0,5 - ≥ 0,4	50 mg/24
<0,4	No recomendado
Hemodiálisis	60 mg tras cada sesión.

### **2° CIDOFOVIR**

Vistide® vial de 375 mg

Análogo citidínico que inhibe la síntesis del AND viral (inhibición selectiva de AND polimerasas de VHS-1; VHS-2 y CMVH por parte del difosfato de cidofovir, su metabolito activo).

Dosis 5 mg/Kg cada semanas, durante 2 semanas. Se diluye en 100 cc y se pasa en una hora.

Se debe administrar con Probenecid 3 g 3 horas antes de la dosis y 1 g a la 2 y 8 horas tras ella.

Se administra 1000 cc de suero salino antes de la infusión del fármaco. Y otro litro Se administra 1000 cc de suero salino antes de la infusión del fármaco. Y otro litro durante la infusión.

No se debe utilizar si la Cr > 2mg% o el CCr < 55 cc/mn.

### **3° GAMMAGLOBULINAS anti CMV:**

#### **Cytotect® vial de 20 y 50 cc**

50UPEI/ml (Unidad Paul Erlich Institut)

Se puede utilizar en aquellos casos graves de Neumonitis o enteritis severa, sobre todo en pacientes con disminución de gammaglobulinas.

La dosis sería 1-2 cc/Kg (media 75 UPEI/Kg)

En mg: 150 mg/Kg, que se repetirá a las 2, 4, 6 y 8 semanas si el caso lo requiere.

**Flebogamma®** al 5% es un preparado de gammaglobulinas inespecíficas, que tiene una tasa de anticuerpos anti CMV, ligeramente inferior a Cytotect. En un estudio realizado en el H. Vall d'Hebron la media fue de 22 UPEI para los viales de origen español. Por este motivo se recomienda la dosis de 175-200 mg/Kg. Sin embargo, el certificado de Flebogamma enviado a nuestro hospital por la dirección técnica de Grifols para los lotes de 2012 es de 14 UPEI/ml, por lo tanto la dosis para administrar sería: 267,8 mg/Kg, o 5,3 cc por Kg.

FIN

N.Ob  
A