



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
SECRETARIA DE SALUD
DEPARTAMENTO: NEFROLOGIA PEDIATRICA

TRATAMIENTO PROFILACTICO VERSUS TRATAMIENTO PREVENTIVO
CONTRA EL CITOMEGALOVIRUS (CMV) EN EL PACIENTE PEDIATRICO CON
TRASPLANTE DE RIÑON

REVISION CUALITATIVA DE LA LITERATURA

TRABAJO DE TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
NEFROLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA: ANA MICHELLE LOPEZ SANTISTEBAN

TUTORES DE TESIS

DR SAMUEL ZALTZMAN G.

DR SILVESTRE GARCIA DE LA PUENTE

M en C. LUISA DIAZ GARCIA

MEXICO D.F. ENERO 2011.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**TRATAMIENTO PROFILÁCTICO VERSUS TRATAMIENTO
PREVENTIVO CONTRA EL CITOMEGALOVIRUS (CMV) EN
EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON TRASPLANTE DE RIÑÓN.**

REVISIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
SUBESPECIALISTA EN:
NEFROLOGIA PEDIATRICA**

**P R E S E N T A:
DRA. ANA MICHELLE LOPEZ SANTISTEBAN**

TUTORES DE TESIS:
DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH
DR. SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE.
M en C LUISA DÍAZ GARCÍA

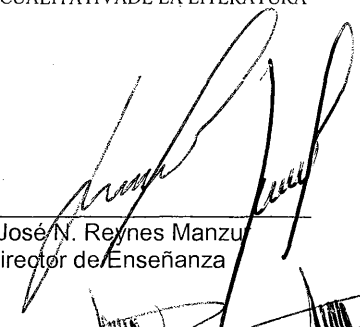


MÉXICO, D.F.


2011

TRATAMIENTO PROFILACTICO VERSUS TRATAMIENTO PREVENTIVO CONTRA EL CITOMEGALOVIRUS (CMV) EN EL PACIENTE PEDIATRICO CON TRASPLANTE DE RIÑON.

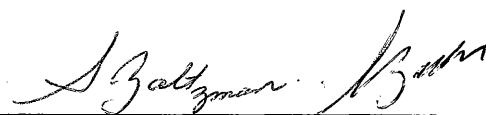
REVISIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA



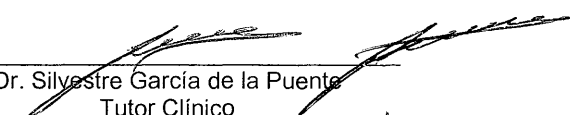
Dr. José N. Reyes Manzu
Director de Enseñanza



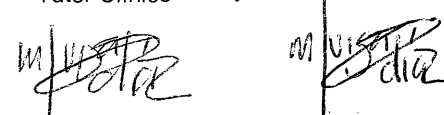
Dra. Mirella Vázquez Rivera
Jefe del Departamento de Pre y Postgrado




Dr. Samuel Zaltzman Girshevich.
Tutor Clínico y Profesor Titular del Curso de Nefrología Pediátrica



Dr. Silvestre García de la Puente
Tutor Clínico



M. en C. Luisa Díaz García
Tutor Metodológico
Departamento de metodología de la investigación



DEDICATORIA

A

Aurorita, Toño, Ariel, Jessi, Anais y Diego

Por tantos años de amor y tolerancia.

A mis obras perfectas: Dany y Fer.

A tí, por tí y para tí

Mi vida entera...

Hector.

AGRADECIMIENTOS

Tengo tanto que agradecer a la vida y a Dios por darme la oportunidad de reivindicarme y concluir un capítulo más que marcó para siempre mi vida profesional. Hoy en día me doy cuenta de la importancia que tiene el ser médico que va más allá de curar cuerpos, esto es un don, es un arte, el arte de dar vida y salud a los demás, hasta olvidarnos de nosotros mismos, esto indudablemente nos acerca más a Dios y a su obra.

Quiero agradecer al Dr. Samuel Zaltzman por ayudarme a descubrirme como ser humano y profesional a través de sus dolorosísimas enseñanzas que nunca olvidaré y que considero una persona muy valiosa y admirable, porque aún a este tiempo, tiene la fuerza suficiente para enfrentar la vida y la muerte con todos sus residentes y que todavía nos pone a cada uno en nuestro lugar sabiamente como lo haría un padre con sus hijos. Un ser maravilloso!!!

Al Dr. Silvestre García por ser un ejemplo a seguir, quien sembró en mí el amor por la Nefrología, y me ha hecho madurar como profesional. Mis respetos maestro.

A Hector, quien transformó mi vida para siempre, haciendo realidad cada uno de mis sueños, con todo su amor y paciencia. Gracias por mostrarme que el camino de la felicidad está justo debajo de mis pies.

A Nadia, compañera de vida y más que una amiga. Gracias por enseñarme que el amor es obra de todos los días, y no solo son palabras.

A Claudia y Carolina, quienes me abrieron los brazos y confiaron en mí para el cuidado de los niños con problemas renales en Honduras haciéndome sentir como un ser valioso.

A Eva Coello. Por ser un ángel de la guarda y motivarme siempre a seguir adelante. También gracias a Aurora y Antonio, mis padres, por dejarme ser, aceptarme tal como soy y amarme incondicionalmente.

Finalmente mil gracias, a todos los que voluntaria e involuntariamente ayudaron para la realización de esta obra.

INDICE

• RESUMEN.....	2
• PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	3
• ANTECEDENTES.....	3
• JUSTIFICACION.....	9
• OBJETIVO.....	10
• METODOLOGÍA.....	10
• RESULTADOS.....	14
• DISCUSIÓN.....	17
• CONCLUSIONES.....	20
• BIBLIOGRAFÍA.....	21
• ANEXOS.....	25

TRATAMIENTO PROFILACTICO VERSUS TRATAMIENTO PREVENTIVO CONTRA EL CITOMEGALOVIRUS (CMV) EN EL PACIENTE PEDIATRICO CON TRASPLANTE DE RIÑON.

Dra: Ana Michelle López Santisteban*

Dr: Samuel Zaltzman G. ** Dr. Silvestre García de la Puente ***

M en C. Luisa Díaz. ****

*Médico residente de Nefrología Pediátrica.

**Médico Jefe de Servicio de Nefrología I.N.P

***Médico jefe del Departamento de Metodología de la Investigación

****Departamento de Metodología de la Investigación.

RESUMEN.

La infección por citomegalovirus (CMV) es una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes que reciben un trasplante de órgano sólido. El impacto del CMV no solo incluye efectos nocivos directos al organismo como son fiebre, leucopenia y afección a órgano-blanco, si no también efectos indirectos como: incremento del rechazo agudo y crónico del órgano trasplantado, eleva el riesgo de infecciones oportunistas al aumentar el estado inmunosupresivo del huésped, así mismo se asocia con un incremento de los días de estancia hospitalaria y los costos que con lleva el tratamiento, por lo que las estrategias terapéuticas de prevención de la infección y enfermedad por CMV podrían representar una excelente opción para el paciente trasplantado.

Las estrategias de profilaxis y prevención han reducido sustancialmente la infección sintomática por CMV en el período post trasplante inmediato, sin embargo también con ello se ha visto incrementado el riesgo de infección tardía o recurrente por CMV y la resistencia y/o toxicidad a los medicamentos hasta llegar a afectar el estado inmunológico del paciente, por lo que el propósito de este estudio es hacer una revisión de las estrategias de tratamiento establecidas actualmente para prevención de la enfermedad por CMV en el paciente pediátrico con trasplante renal.

Objetivo: Evaluar la eficacia del tratamiento profiláctico versus el preventivo en el control de CMV en pacientes pediátricos de trasplante renal.

Materiales y Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en las bibliotecas electrónicas: Cochrane, Pub Med, Scielo, Artemisa, Ovid, Lilacs. Palabras de búsqueda: preemptive, prophylactic, therapy, kidney transplantation, cytomegalovirus. Se evaluó el nivel de la evidencia y el grado de recomendación de cada artículo, utilizando la escala de OXFORD.

Resultado: Se observó una reducción de la enfermedad a órgano blanco con ambas estrategias, considerándose que el tratamiento profiláctico disminuye el índice de infecciones agregadas, El costo de la terapia profiláctica se ve afectado por el costo/ días de utilización del fármaco. Mientras que el costo de la terapia preventiva se ve afectado por el costo de la monitorización con PCR. Se ve también un decremento importante en la mortalidad global con ambas estrategias de tratamiento. No se pudo definir si hay cambios en el índice de rechazo agudo o crónico. Se observó mejor efecto farmacológico usando Ganciclovir o Valganciclovir como terapia del CMV, en comparación con Aciclovir, aunque el Valganciclovir presenta efectos adversos mayores.

Conclusiones: Tanto el esquema de tratamiento profiláctico como preventivo tienen ventajas y desventajas durante su uso en la práctica clínica, sin embargo, ambos son recomendables como medidas de terapia preventiva para evitar el riesgo de infección por CMV en los 100 días posteriores al trasplante. No existen estudios en niños que puedan evaluar objetivamente estas terapias, por lo que deberán abrirse nuevas líneas de investigación en esta área ya que representan una población altamente vulnerable.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la eficacia del tratamiento profiláctico versus el preventivo en el control de CMV en pacientes pediátricos post-trasplantados de riñón?

ANTECEDENTES:

CITOMEGALOVIRUS (CMV)

El citomegalovirus es un miembro de la familia *Herpesviridae*, clasificado en la subfamilia de los *Betaherpesvirinae*. Tiene un diámetro de 120 a 200nm, su estructura consiste en una core o cápsula la cual contiene una doble cadena de DNA, una capsida icosaédrica con 162 capsómeros, una matriz y alrededor una envoltura rica en fosfolípidos. La replicación viral ocurre en el núcleo de las células del huésped encontrándose en diversas secreciones como saliva, orina, glándulas gastrointestinales, espermatozoides, sangre etc. (1)

Este virus tiene las características que en la población sana puede ocasionar una enfermedad generalmente asintomática o un cuadro similar a una infección de vías aéreas superiores (2), pero hay una población de pacientes que es vulnerable como son: pacientes inmunocomprometidos (trasplante de médula o trasplante renal) o en la etapa neonatal donde causan enfermedad por CMV. (3)

El daño ocasionado por el virus se puede relacionar directamente con el agente (infección y/o enfermedad) o con una respuesta inmune del huésped (rechazo del trasplante del que se trate) (4).

Prevalencia:

El citomegalovirus es un virus que generalmente ocasiona infección asintomática en la población reportándose una seroprevalencia en Estados Unidos de un 85% y en México se ha reportado en mujeres embarazadas de un 95%. (5)

En los pacientes post trasplante renal la enfermedad sintomática por CMV se observa en un 8-39% con una mortalidad del 2% pero hasta un 75% de la población trasplantada ha presentado un episodio de infección por CMV (6) La incidencia de complicaciones asociadas al CMV en pacientes trasplantados se estima en un 30-85%. (7)

Fisiopatología.

La infección primaria puede ocurrir en las primeras dos décadas de la vida de una manera subclínica o asintomática. Después de la infección primaria, la respuesta inmunológica del huésped se encarga de controlar los síntomas y la excreción viral, y el virus pasa a una fase de latencia encontrándose en las células endoteliales y leucocitos.(8) La reactivación del virus puede ocurrir en respuesta a diferentes estímulos particularmente en pacientes inmunosuprimidos como los pacientes trasplantados y neonatos, provocando daño multisistémico (9) Se han descrito situaciones de riesgo frecuentemente relacionadas con la infección por CMV en pacientes con trasplante renal entre las que destacan la relación serológica entre donante y receptor (donante positivo-receptor negativo) (10) así como la intensa inmunosupresión, (altas dosis de esteroides, los inmunosupresores OK T3 y la inmunoglobulina antitimocito) (11).

Manifestaciones clínicas:

En esta revisión nos enfocaremos a las manifestaciones clínicas en pacientes con trasplante renal las cuales se pueden presentar como infección o enfermedad.

La infección consiste en la presencia del virus en su forma activa (detectándose por antigenemia pp 65 o carga viral), pero no presenta manifestaciones clínicas. (12)

La enfermedad por CMV usualmente se observa dentro de los 100 días posteriores al trasplante renal y las manifestaciones clínicas que pueden ir de leves a severas incluyen: fiebre (>38°C) alteraciones hematológicas como leucopenia(WBC<4x10⁹), trombocitopenia (< 150x10⁹), elevación en las pruebas de función hepática, neumonitis, alteraciones del tracto gastrointestinal con evidencia histopatológica de invasión, encefalitis, alteraciones inmunológicas importantes que determinan cambios en la inmunidad celular, incluyendo la inversión en la cantidad de CD4/CD8, (13) aumento de citocinas e interleukinas IL- 1β . IL-2 , IL-4, IL-8, IL-10, FNT-α, e interferon-γ, con ello daño celular renal secundario que determinara la presencia de rechazo agudo o crónico del órgano, glomerulopatía y daños vascular endotelial, que disminuyen sobrevida del trasplante. (11)

Diagnostico:

Los métodos diagnósticos para citomegalovirus han evolucionado y se han perfeccionado en los últimos años disminuyendo con esto el tiempo de reporte de resultados y aumentando la sensibilidad y especificidad. (14)

Las técnicas ideales para el diagnóstico y subsecuente monitorización de la infección por CMV sobre todo en pacientes de alto riesgo deben ser altamente sensibles y específicas considerando la alta morbimortalidad. Teniendo como objetivo principal la detección temprana del virus de un estado de latencia (inactivo) a otro activo (infección y/o enfermedad). (15)

Las técnicas que se han utilizado como herramienta diagnostico por el clínico son:

Cultivo viral (convencional y Shell vial) Se basa en el aislamiento del virus en cultivo celular (fibroblastos de pulmón de embrión humano o MRC5) (16) a partir de muestras clínicas, fundamentalmente: sangre, orina y lavado broncoalveolar o biopsia renal. Las desventajas son el tiempo de reporte de esta técnica es de aproximadamente 3-4 semanas.

El Shell vial es una técnica de aislamiento mediante la tinción con anticuerpos monoclonales anti pp72 del CMV para poder dar resultados entre 18 a 24 horas, sin embargo no se considera útil en la monitorización temprana post trasplante para la instauración de la terapia anticipada por su baja sensibilidad ya que no detecta niveles bajos de replicación viral. (17)

Serología IgM e IgG, es un método importante para conocer la serología pre trasplante pero con valor limitado (19) como diagnostico de infección aguda ya que la mayoría de pacientes son seropositivos.(18)

Detección de región genómica pp67 por NASBA. Esta técnica se basa en la extracción, amplificación y detección del ARNm que codifica la proteína pp67 indicando replicación viral activa. Es menos sensible que la detección de DNA por lo que su uso es limitado en el seguimiento post trasplante.(17)

La técnica de determinación de antígenos virales por inmunofluorescencia en leucocitos (antigenemia pp 65) permite detectar antígenos tempranos virales en leucocitos, principalmente la pp65 (20). Es una técnica con un 90% de sensibilidad y un 96% de especificidad, que correlaciona muy bien con las manifestaciones clínicas y con el pronóstico del paciente. La desventaja es que es una técnica laboriosa, requiere una medición objetiva del personal que lee la muestra y se necesita un número adecuado de polimorfonucleares para su determinación (laminilla con un concentrado de células de aproximadamente 200,000 células) (21). Reportándose como positivo cuando se observan a partir del 20% positivas para inmunofluorescencia. (22)

PCR cualitativa. Consiste en detectar el genoma ADN del citomegalovirus, el problema de interpretación clínica es que no es cuantitativa no permitiendo diferenciar entre el estado de latencia y actividad. Tiene una sensibilidad del 97% y especificidad menor del 50% (23)

PCR cuantitativa. Es una prueba de biología molecular que permite la detección de una región constante de la glicoproteína B de 250 pares de bases, teniendo una sensibilidad y especificidad aproximada de 97% pero cada institución deberá de establecer la técnica en su población. (23)

Protocolos de detección temprana de infección por Citomegalovirus y seguimiento.

Los pacientes de alto riesgo para desarrollar infección por CMV son los que presentan serología positiva para citomegalovirus ya sean donador o receptor [D (+) y/o R (+)]. El tipo de órgano trasplantado también tiene un impacto importante para el desarrollo de la enfermedad como el trasplante de pulmón e intestino, le sigue el hígado y finalmente el de riñón (24)

Actualmente los esquemas de tratamiento profiláctico y preventivo post trasplante de órgano sólido han sido comúnmente utilizados como medidas para evitar la enfermedad sistémica por CMV y disminuir todas las complicaciones que conlleva la infección. (25)

El alto riesgo de complicaciones y secuelas que se presenta en receptores de trasplante renal secundarias a la infección por CMV ha resultado la implementación de terapias antivirales profilácticas o preventivas (26)

La profilaxis universal consiste en dar tratamiento a dosis de 5 mg/kg/día con ganciclovir o otro antiviral efectivo contra este virus a partir del día 1 del trasplante durante 100 días; (27) sin requerir la realización de métodos diagnósticos para CMV. (28)

Las estrategias de prevención incluyen la administración de medicamentos anti CMV cuando se encuentra evidencia de un CMV asintomático detectado por estudios de laboratorio para CMV. (29) Se deberá de iniciar el seguimiento con pp65 o carga viral a partir del día 1 del trasplante renal, cada 15 días por los primeros 100 días, (30) posteriormente la determinación se realizara mensual hasta el año (31). En caso de presentar cargas virales mayores de 10,000 se iniciará tratamiento preventivo, y en caso de enfermedad se iniciara tratamiento estándar para ganciclovir a 10 mg/kg/día. (32).

Medicamentos utilizados para protocolos de detección y vigilancia.

Las opciones terapéuticas van desde la inmunización pasiva en forma de inmunoglobulina humana en sus dos formas: inmunoglobulina no específica derivada de sangre de donadores sanos y la globulina hiperinmune CMV-específica la cual es obtenida de donadores con altos títulos de anticuerpos CMV.(33)

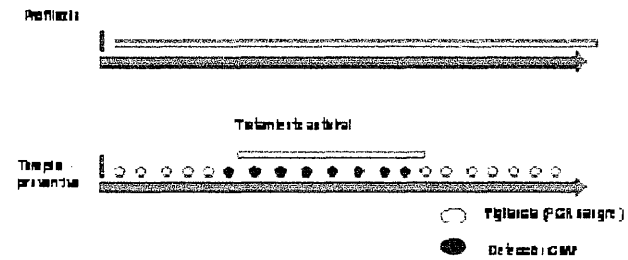
El Ganciclovir intravenoso ha sido frecuentemente utilizado en pacientes con infección por CMV, con una duración promedio de terapia de dos semanas a dosis de 5mg/kg/día cada 12hrs. La vía oral ha sido recientemente aprobada para usarse en pacientes post trasplantados como medida preventiva de CMV, aunque la absorción vía oral es pobre se usa actualmente como terapia de mantenimiento en pacientes previamente tratados con Aciclovir IV. (34) Otro medicamento utilizado es el Valganciclovir el cual muestra mejor biodisponibilidad vía oral y resulta ser mejor como terapia de mantenimiento después del tratamiento con Ganciclovir IV. El foscarnet ha sido reservado

únicamente para pacientes que muestren intolerancia o resistencia o falla al tratamiento con Ganciclovir, aunque algunos estudios han mostrado sinergismo si se usan ambos (35).

El Cidofovir y formivisen por su larga vida media han resultado ser un tratamiento atractivo además de que los intervalos de administración son más espaciados. Su aplicación en trasplante actualmente es una realidad, su uso también se ha implementado en casos de infección resistente a tratamiento convencional. Otras nuevas drogas han despertado interés en la comunidad médica por su mejor tolerancia y efectividad como lo es el maribavir, un derivado del benzimidazol que hasta el momento ha mostrado ser una opción prometedora como tratamiento de pacientes post transplantados (36)

Figura 1

Estrategias de Terapia antiviral.



Es importante el comentar las ventajas y desventajas de cada protocolo de seguimiento:

Profilaxis: las ventajas son fácil aplicación, disminuye riesgo de infección por cmv e infecciones bacterianas protozoarias y fúngicas.

Las desventajas: en algunos casos incrementa los días de estancia intrahospitalaria pudiendo en este periodo adquirir infecciones nosocomiales, la resistencia de citomegalovirus a los agentes antivirales lo cual se ha reportado en trasplante de páncreas y renal hasta de un 25 %. (37), también evita la reconstitución inmune de la respuesta a citomegalovirus lo cual se ha relacionado con la presencia tardía de infección por este virus (posterior a los 100 días de tratamiento). (38)

Preventivo: Ventajas: Se puede utilizar tratamiento vía oral, hay disminución de los días de estancia hospitalaria, no favorece resistencias antivirales. Desventajas: monitoreo continuo para detección de infección por este virus. (39) (Cuadro 1.)

TERAPIA	VENTAJAS	DESVENTAJAS
PROFILACTICA	<ul style="list-style-type: none"> • Fácil administración • Disminuye riesgo de infecciones oportunistas (Fúngicas y bacterianas) 	<ul style="list-style-type: none"> • Requiere hospitalización por periodos prolongados de tiempo en algunos casos. • Riesgo de adquirir infecciones nosocomiales. • Aumenta resistencias posteriores al CMV
PREVENTIVA	<ul style="list-style-type: none"> • No requiere antiviral intravenoso. • Disminución de estancia hospitalaria. • No favorece resistencias antivirales. 	<ul style="list-style-type: none"> • Requiere monitoreo continuo para detección de infección por este virus

Cuadro 1: Ventajas y desventajas de la terapia profiláctica y preventiva para CMV

JUSTIFICACIÓN:

El Instituto Nacional de Pediatría (INP) realiza al año un promedio de 15 trasplantes de riñón a la población infantil adscrita, siendo la infección por CMV una de las principales causas de la morbimotalidad.

El CMV representa un problema importante dentro de la población trasplantada de nuestro país, no solo por el elevado costo de los medicamentos para el tratamiento de la infección y los días de hospitalización si no por el impacto que provoca el rechazo del injerto, la pérdida del mismo y la disminución de la calidad y las expectativas de vida del paciente pediátrico.

Las terapias profilácticas y preventivas reducen el desarrollo de enfermedad por CMV a órgano blanco en un 80 y 72% respectivamente comparado con los estudios con placebo o los pacientes que no recibieron terapia alguna, disminuyendo la morbilidad hasta en un 60%.

El propósito de este estudio es describir los esquemas que existen para disminuir el desarrollo de enfermedad por citomegalovirus y que servirá como base para diseñar un ensayo clínico si es que lo amerita la evidencia encontrada.

OBJETIVOS:

1. Evaluar eficacia del tratamiento profiláctico versus el preventivo en el control de CMV en pacientes pediátricos de trasplante renal.

Materiales y Métodos:

a) Se realizó una búsqueda sistemática en las bibliotecas electrónicas: Cochrane, Pub Med, Scielo, Artemisa, Ovid, Lilacs

a) Palabras de búsqueda: preemptive, prophylactic, therapy, kidney transplantation, cytomegalovirus. (anexo 1).

c) Los límites fueron: estudios en humanos, cualquier género, en idiomas inglés, francés, español, italiano, estudios en trasplante renal.

Se evaluó el nivel de la evidencia y el grado de recomendación de cada artículo, utilizando la escala de OXFORD, (**anexo: 2**) recomendada por el grupo de revisores Cochrane Colaboration:

Selección de estudios:

Se realizó la identificación del título y el resumen de cada cita identificada con la estrategia de búsqueda. Se obtuvo el texto completo de cada estudio posiblemente elegible y se tradujeron los estudios cuando fue necesario. Posteriormente se utilizó un formulario de obtención de datos para ayudar a la extracción de la información y los datos pertinentes de cada estudio incluido. Se evaluó cada artículo de forma independiente para determinar si el estudio era elegible incluyendo los criterios de selección.

Nivel de Evidencia	Tipo de Estudio
1 ^a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados homogéneos
1b	Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho
1c	Práctica clínica (todos o ninguno)
2 ^a	Revisión sistemática de estudios de cohorte homogéneos
2b	Estudios de cohorte o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad
2c	Outcomes research. Estudios ecológicos.
3 ^a	Revisión sistemática de casos control.
3b	Estudio, caso-control.
4	Serie de casos o estudios e cohorte, caso-control de baja calidad.
5	Opinión de expertos, sin valoración crítica explícita, o basados en la Fisiología, <i>bench research</i> o <i>first principles</i> .

Criterios de Inclusión:

Estudios:

Ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas con o sin meta análisis.

Periodo de publicación: del 2000 al 2010.

Participantes de todas las edades, independientemente del estado serológico del CMV antes del trasplante, que se sometieron al menos a un trasplante de órganos sólidos (riñón, hígado, pulmón, corazón, páncreas), se tomara como prioritarios los trasplantados de riñón.

Criterios de exclusión:

Artículos científicos que no cumplan las características de ser revisiones sistemáticas, ensayos clínicos o meta-análisis.

Se excluyeron los estudios de tratamiento pre-sintomático (es decir, tratamiento sobre la detección de la viremia por CMV), inmunoglobulina sola o con fármacos antivirales, vacunas o interferón. Se excluyeron las pautas de tratamiento para la enfermedad por CMV sintomática. Así como los trasplantes de médula ósea y otros trasplantes celulares

Estudios excluidos

No cumplieron las características requeridas en la Metodología.

Schröder 2004,2005 Eckart 1997, Solá 2003, Sun 2005, Salvadori2005, Schroeder 2004, W. Lee, Yiman Meng 2003, T. Meyer 1996, Kevin C. 2002, W. Samhan 2007, Juliano 2004, Vincent C. 2000, A. Vargas 1996, V. R. Dharnidharka 2001, 2006, G. Filler 2007, G. Halwachs 2001, Rentenaar R. J. 1998, T. Muller 2001, Smith JM 2006, I. Côté 2001, J. S. Yeung 1998, T. Reischig 2006.

Tratamiento.

Cates 2004, Kikumi 2004. Luan 2011

Profilaxis vs Tratamiento.

Sarbjit 1998, Choon 2003, F.H. Wright Jr, Pascual 2003, Fredrik Sund 2001, G.G. Miller 2008, M.D. Pescovitz 2003, C. Legendre 2008, Fishman JA 2008, Oppenheimer F. 2007, Kottarathil A. 2008, J.A. Khoury 2005, A. Bordils 2005, Bueno J. 2004, P. Ljungman 2002, E. Renoult 2008, G.G. Miller 2008, A. Humar 2007, Weclawiack 2010.

Ética:

El grupo de investigación declara que la realización de esta investigación no tiene conflictos de interés de ningún tipo y no esta financiada por ninguna empresa farmacéutica

Análisis cuantitativo:

Los datos recolectados en el cuadro 3 servirán para comparar los efectos que tiene la terapia profiláctica y la preventiva como modalidad de tratamiento en pacientes trasplantados evaluando posteriormente cual de ellas representa una buena opción terapéutica para evitar el riesgo potencial de infección por CMV en los posteriores 100 días al trasplante.

Análisis cualitativo.

En caso de que el análisis cuantitativo arroje evidencia suficiente para un meta análisis se realizará, considerando una posible estratificación según el órgano trasplantado.

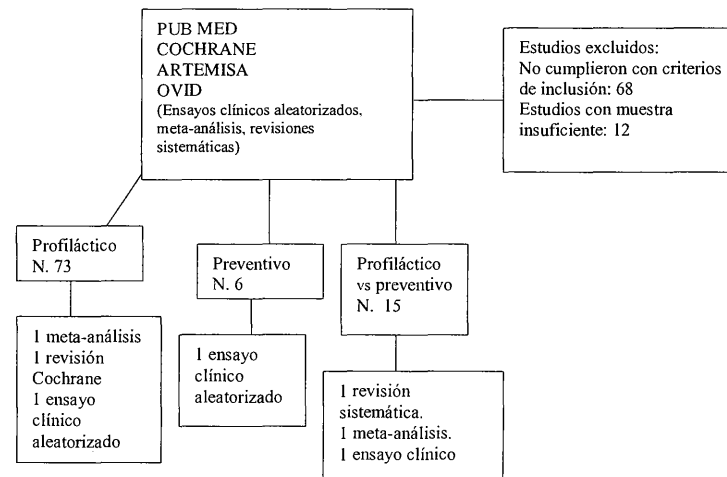
Se incluirán en este estudio las variables: (Cuadro 2)

VARIABLE	DEFINICION
Población de estudio	Población adulta o pediátrica, cualquier género.
Autores	Personas involucradas en la realización del artículo.
Año Publicación	Fecha de publicación de los artículos seleccionados en el lapso de tiempo establecido para este estudio, preferentemente información del 2000-2010.
Año Realización	Fecha de realización del estudio
País	Lugar donde fue realizado el estudio
Diseño de estudio	Representa los fundamentos para realizar un estudio y expresa un argumento persuasivo que justifica la elección de la metodología para alcanzar el objetivo Se realizará una búsqueda sistemática en las bibliotecas electrónicas: Cochrane, Pub Med, Scielo, Artemisa, Ovid, Lilacs
Grado de Evidencia	Sistema jerarquizado, basado en las pruebas o estudios de investigación que valora la fortaleza o solidez de la evidencia asociada a resultados obtenidos en una estrategia terapéutica. En este trabajo se utilizara la escala de Oxford
Tamaño de la muestra	Numero de pacientes estudiados
Inmunosupresión	Fármacos utilizados para inhibir la respuesta inmunológica evitando el rechazo al órgano trasplantado. Se consignaran los tratamientos inmunosupresores utilizados en los estudios
Órgano trasplantado	Se evaluarán estudios donde el órgano trasplantado sea el riñón
Citomegalovirus	Virus miembro de la familia Herpesviridae consta de una core o envoltura de doble cadena de DNA, una capsida icosaédrica, una matriz y una envoltura de fosfolípidos. La infección se observa con mayor frecuencia en pacientes inmunodeprimidos. Su determinación se cuantifica con métodos serológicos que determinan antigenemia, carga viral y cultivo.
Terapia	Conjunto de medios que se emplean para curar una enfermedad
Terapia preventiva	Modalidad de tratamiento que se inicia cuando existen determinaciones por laboratorio positivas para viremia en serología para CMV (pp65) y carga viral aunque el paciente se encuentre asintomático con el objetivo de prevenir la progresión de una viremia asintomática.
Terapia profiláctica	Se refiere al tratamiento de los pacientes asintomático previo a la detección de replicación viral activa del CMV por un periodo definido de tiempo posterior al trasplante
Trasplante renal	Procedimiento quirúrgico definitivo de reemplazo renal mediante el cual es extraído de un donador vivo o cadavérico la estructura renal para ser transplantada a un receptor con Insuficiencia Renal Crónica Terminal.
Efectos adversos	Síntomas indeseables previstos que pueden presentar los pacientes ante la prescripción de un Tratamiento. Se describirá si en las publicaciones se presentaron reacciones indeseables a los medicamentos proporcionados

RESULTADOS.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS Anexo (2).

Se identificaron 87 estudios como potencialmente elegibles. 80 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión. Se analizaron un total de 7 estudios: 3 revisiones sistemáticas, 1 meta-análisis y 3 ensayos clínicos aleatorizados.



3 grupos de intervención fueron estudiados:

Tratamiento preventivo vs profiláctico:

Se analizaron un total de 20 estudios con 2131 pacientes.

En toda la serie de estudios el tratamiento profiláctico comparado con el placebo reportó una disminución 80% y 72% respectivamente de la enfermedad a órgano por CMV.

Adicionalmente se observó que con el tratamiento profiláctico hay una disminución significativa en la mortalidad global en un 38%, en el índice de infecciones oportunistas o fúngicas en un 51%, en comparación con el tratamiento preventivo.

Una de las ventajas del tratamiento preventivo fue la reducción en los costos y días de tratamiento y menor riesgo para desarrollar enfermedad tardía

Dentro de las complicaciones se ha asociado a mayor resistencia con el uso de Ganciclovir o Valganciclovir en el tratamiento profiláctico, no así con el preventivo. El hecho de que el paciente pueda desarrollar una respuesta celular inmune en relación con la replicación viral permite el desarrollo de enfermedad por CMV de aparición tardía o recidivante, esto se ha visto con mayor frecuencia en órganos como pulmón e hígado, pero no está bien establecido en riñón o páncreas. (ver cuadro de anexo 3).

Tratamiento preventivo vs placebo.

Se evaluaron 15 estudios: 1 ensayo clínico aleatorizado, un meta-análisis que incluía 9 estudios y una revisión sistemática que incluyó 6 estudios con un total de 826 pacientes, entre tratamiento preventivo y control.

El tratamiento preventivo se muestra como una alternativa a la profilaxis sobre todo en pacientes con alto riesgo de enfermedad por CMV, o con determinaciones de antigenemia positivas, con una reducción de la enfermedad en un 70%

La incidencia de enfermedad tardía por CMV (3 meses a un año post trasplante) fue de solo 5% en cada grupo, sin embargo fue necesaria la frecuente monitorización de PP65.

La terapia preventiva es efectiva para evitar enfermedad por CMV, mostrando una reducción de la toxicidad a diferencia de lo que se observó con otras modalidades de tratamiento como el profiláctico, así como una disminución significativa en el índice de rechazo del injerto aunque algunos otros estudios aun no han llegado a un consenso sobre este tema.

Tratamiento profiláctico vs control o no tratamiento.

De los ensayos clínicos y meta-análisis se analizaron 55 artículos con un total de 6773 pacientes entre el grupo de profilaxis y control

El meta-análisis de profilaxis con Ganciclovir mostró una reducción de enfermedad por CMV entre un 60% y 70% según la serie, con un RR de 0.49 (95% CI 0.39% - 0.60%) para desarrollar la enfermedad comparado con el control.

En 6 estudios con 678 pacientes, 22 presentaron enfermedad tardía para CMV 90 días posteriores al trasplante RR1.02 (CI 95%, 0.43-2.44).

La profilaxis con cualquiera de las medicaciones reduce el riesgo de enfermedad por CMV, sin importar el estatus serológico del paciente (19 estudios, 1981 pacientes) 95% RR 0.42 CI 0.34 a 0.521, $I^2= 2.6\%$.

El riesgo de infección por CMV (786 pacientes) 95%, RR 0.61 CI 0.48 a 0.77, $I^2= 76.2\%$.

El síndrome asociado a CMV (11 estudios, 1570 pacientes) RR0.61 CI 0.48 a 0.77, $I^2= 0\%$

Y la enfermedad invasiva a órganos por CMV (12 estudios 1628 pacientes) 95% RR 0.34 CI 0.21 a 0.55, $I^2= 34.8\%$ comparado con el placebo o sin tratamiento.

La profilaxis reduce el riesgo de mortalidad asociada a CMV en un 95% y la mortalidad global en un 40%.

Se demostró un efecto del tratamiento profiláctico en la incidencia de rechazo agudo, pero la intensidad y el número de episodios de rechazo no se tomaron en cuenta. Hasta

la fecha, no hay evidencia para sugerir que la profilaxis por CMV debe ser prescrita para reducir la incidencia de rechazo agudo. Además, la eficacia de la profilaxis de CMV en el rechazo crónico no se ha evaluado en un ensayo clínico. Este juicio tendrá que revalorarse nuevamente para incluir un número relativamente grande de pacientes y un largo período de seguimiento, por lo tanto no hay una reducción significativa en el riesgo de rechazo agudo o pérdida del injerto, en todos los órganos trasplantados por la variabilidad de estos resultados.

Hay reducción en el riesgo de enfermedades fúngicas, bacterianas y herpes de hasta un 51% además se vió incremento en la incidencia de efectos psiquiátricos asociados al uso prolongado de Valganciclovir, así como leucopenia y neutropenia asociada al Ganciclovir. De igual forma se vió incremento en los días de prolongación del tratamiento y por lo tanto un incremento en su costo.

Algunos estudios recomiendan no dar profilaxis en pacientes receptores con CMV positiva, o el estatus de donador/receptor negativos a CMV.

Sub grupos:

11 estudios hicieron un análisis comparativo de diferentes regimenes de tratamiento antiviral, de estos, 7 estudios (1113 pacientes) mostraron que el Ganciclovir fué más efectivo que el Aciclovir para prevenir enfermedad por CMV, pero no hubo diferencia significativa entre Valganciclovir y Ganciclovir como tratamiento

3 estudios compararon diferentes protocolos de atención, El tratamiento oral es más conveniente que el tratamiento IV pero tiene una biodisponibilidad menor del 10%, algunos estudios recomiendan iniciar con tratamiento IV y posteriormente cambiar a vía oral, para reducir costos/días de estancia intrahospitalaria.

En 3 estudios se dio tratamiento estándar dado que los pacientes presentaron viremia para CMV (22 pacientes).

Efectos adversos:

Dieciséis estudios informaron datos sobre los efectos adversos de los fármacos. Salvo en seis ensayos controlados con placebo, no se pudo determinar los efectos ajustados al valor inicial de los fármacos en la leucopenia, la función renal y la disfunción neurológica, ya que en los grupos sin tratamiento no se informó la cantidad de pacientes con estas anomalías. En los estudios controlados con placebo, el Valganciclovir aumentó significativamente el riesgo de alucinaciones (8,5% en comparación con 0,97%) (1 estudio, 616 pacientes) RR de 8,78; IC del 95% (2,69 a 28,71). No hubo diferencias significativas en la disfunción neurológica con Aciclovir. No se identificaron diferencias para la leucopenia o la función renal con cualquiera de las medicaciones.

DISCUSION

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para evaluar la eficacia de los tratamientos preventivo y profiláctico para control de pacientes trasplantados en especial de riñón.

La evidencia evaluada de estos estudios estiman que el tratamiento profiláctico ofrece ventajas significativas en cuanto a la reducción de la enfermedad a órgano blanco hasta en un 80% y a órgano trasplantado hasta en un 83% mostrando mas eficacia en aquellos pacientes que recibieron trasplante renal según las series estudiadas, adicionalmente el tratamiento disminuye de forma importante la mortalidad global y se ha visto en varios estudios una reducción del riesgo de enfermedades bacterianas, protozoarias y fúngicas en mas del 50% (40)

En cuanto al tratamiento preventivo este también muestra disminución de la enfermedad sobre todo en pacientes con estatus serológico positivo para CMV comparada con el placebo o el tratamiento estándar

Tampoco se observó una disminución en el riesgo de enfermedades oportunistas ni en la mortalidad (41) (42)

Tratamiento preventivo vs profiláctico

Cuando se compararon ambos grupos la reducción de la enfermedad por CMV fué del 70%, no encontrando diferencias significativas en la disminución de enfermedades oportunistas aunque se ha visto con mas frecuencia que este tipo de enfermedades se presentan en el tratamiento preventivo dadas las características del mismo, tampoco se encontró evidencia de reducción de rechazo agudo del injerto aunque en un meta-análisis se evidencio mejoría con el tratamiento preventivo

En 3 estudios incluidos en una revisión sistemática del grupo Cochrane, se desarrollo viremia de un 26% a un 76% de la población estudiada con el tratamiento preventivo y de 0 a 42% en el grupo de profilaxis. La diferencia entre ambas estrategias no ha sido hasta este momento significativa. El análisis de subgrupos reveló que la eficacia de tratamiento en la enfermedad por CMV no varió significativamente según el estado serológico del paciente. (43) (44)

Tratamiento con Aciclovir, Valganciclovir, Ganciclovir .

El tratamiento con Ganciclovir en una de las opciones terapéuticas que por excelencia se han utilizado como terapia contra el CMV y han sido ampliamente estudiada en comparación con nuevos medicamentos, en este estudio se valoró una disminución del 85% con el tratamiento profiláctico, en comparación con la terapia preventiva que reporto un 72% de disminución de la enfermedad a órgano, la mayoría de estudios coinciden en que se deberá iniciar una terapia de inducción con Ganciclovir intravenoso por dos semanas post trasplante seguido de Ganciclovir vía oral pero se deber tener mas precaución en pacientes de alto riesgo ya que la biodisponibilidad de la vía oral es apenas el 10%, y requerirá de altas dosis, representando una elevación de los costos de tratamiento.

Una de las ventajas es que se mostraron menos efectos adversos en comparación con otros tratamientos, dentro de los cuales se destacan: supresión de la médula ósea, deterioro de la función renal y a altas dosis se ha reportado reacciones alérgicas, finalmente se observó mayor eficacia comparada con el Aciclovir, pero casi tiene el mismo efecto cuando fue comparado con el Valganciclovir.

La terapia preventiva con Ganciclovir o Valganciclovir es altamente efectiva para prevenir infección por CMV en las 12 semanas post trasplante, la incidencia de enfermedad tardía por CMV (3 meses a un año post trasplante) fue de solo 5% en cada grupo: Sin embargo es necesaria la frecuente monitorización de PP65, esta modalidad de tratamiento está fuertemente relacionada con mayores procesos infecciosos agregados. La monitorización de niveles sanguíneos es difícil por que la estructura del medicamento es similar a diversas sustancias endógenas humanas por lo que requiere un método analítico altamente selectivo como la cromatografía por gas con espectrometría y radioinmunoanálisis o la cromatografía líquida de alto rendimiento, que no siempre está disponible.

El Valganciclovir fue diseñado como una pro-droga del Ganciclovir con mayor biodisponibilidad vía oral, en los estudios se encontró que es igualmente efectiva que el Ganciclovir con la ventaja de poder usarse por vía oral desde el inicio del tratamiento sin requerir terapia intravenosa de inducción lo que disminuiría costos intrahospitalarios, pero se reportaron efectos neurológicos importantes como alucinaciones y rechazo agudo en comparación con el Ganciclovir.

El costo de la terapia profiláctica se ve afectado por el costo/días de utilización del fármaco. Mientras que el costo de la terapia preventiva se ve afectado por el costo de la monitorización con PCR.

Las limitaciones a las que nos enfrentamos en la evaluación de estos estudios fueron que en algunos tenían esquemas de tratamiento profiláctico menores a los 100 días establecidos, en otros estudios comparativos el tamaño de la muestra era insuficiente. En cuanto a la determinación de antigenemia para CMV, tiene ciertas limitaciones como el ser un inadecuado reflejo de la replicación viral. Otro problema es que para descartar la posibilidad de que el efecto positivo observado en el tratamiento profiláctico se debe a la dificultad de identificar el virus en cultivo (cultivo de falsos negativos), sobre todo en los ensayos donde el diagnóstico se basa en la identificación del virus por ese método.

Experiencia en pacientes pediátricos.

Existen muy pocos estudios que hacen referencia a los esquemas de tratamiento en niños, sin embargo es importante considerar que esta población es la de más alto riesgo para desarrollar infecciones por CMV, comparada con la población adulta. Tampoco se ha evaluado de manera eficaz los diferentes fármacos para el tratamiento de la enfermedad.

Existen algunos estudios que hacen referencia a la experiencia que tienen sus hospitales con el CMV en la población pediátrica, coincidiendo también que hay mayor riesgo de contraer la enfermedad de acuerdo al tipo de órgano trasplantado: hepático (35%), renal (11%) encontrándose del mismo modo mayor riesgo de mortalidad en trasplante de pulmón e hígado en comparación con el renal. Este estudio también reporta de la misma forma que en el adulto, que el estatus serológico del donador /receptor es muy importante por que se vio incrementada hasta en un 60% el riesgo de infección en el estatus receptor negativo/donador positivo, así mismo se encontró una gran asociación entre la edad del paciente y el riesgo de contraer la enfermedad hecho esperable ya que a menor edad, mayor es el porcentaje de pacientes con serología negativa y por ende existe mayor riesgo de infección (42) (43) (44) (45).

CONCLUSIONES DE ESTE ESTUDIO

La importancia del tratamiento profiláctico ha sido demostrada no solo por reducir el riesgo de infección por CMV sino la mortalidad relacionada con ella y el riesgo de infecciones oportunistas, lo que no ha podido ser demostrado con el tratamiento preventivo, sin embargo ambos tratamientos son considerados de utilidad para la reducción de la infección, o enfermedad a órgano blanco por el CMV.

El uso de tratamiento preventivo requiere que este disponible, y que exista el test de determinación temprana lo suficientemente específico y sensible.

Una de las ventajas que ofrece el tratamiento preventivo es que hay una reducción de los costos/días de estancia intrahospitalaria, por otro lado, hay pocos efectos adversos, su desventaja es que se ha visto un incremento en la incidencia de infección por CMV que puede tener efectos inmunoreguladores incrementando el riesgo de infecciones bacterianas y oportunistas disfunción y pérdida del injerto.

La medición de la carga viral por PCR cuantitativa es el método de elección para detección de CMV sin embargo no siempre esta disponible. Por lo que se recomienda realizar monitorizaciones con esta técnica

El tratamiento con Ganciclovir y Valganciclovir ha mostrado una eficacia aprobada, en comparación con el Aciclovir.

En niños no se tienen estudios que comparen ambos tratamientos, por lo que aun esta pendiente abrir líneas de investigación en este ámbito, ya que esta población es la más vulnerable a padecer complicaciones post trasplante secundarias a infección por CMV.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mocarsk ES. Cytomegalovirus and their replication. In Fields DN, Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology Philadelphia 1996*, pp2447-81
2. J.S yeung, K.L Tong and H.W.H.Chan. Clinical pattern, risk factors, and outcome of CMV infección in renal transplant recipients: local experience. *Transplantation proceedings 30*, 3144-3145 (1988).
3. Jose Roberto Barba Evia. Citomegalovirus en trasplante renal. *Revista mexicana de patología Clínica. Vol 53, N1. pp 52-61 Enero-Marzo 2006.*
4. Lungman P, Griffiths Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis 34:1094, 2002.*
5. Prevalencia de anticuerpos contra citomegalovirus en mujerees en edad reproductiva *Salud publica de México. Vol/año 35 Enero-febrero N001. pp 20-26.*
6. Bock G. Sullivan K, miller D. et al. Cytomegalovirus infections following renal transplantation-effects of antiviral prophylaxis; A report of North American pediatric renal transplant Cooperative Study. *Pediatric Nephrol 1997:11:665-671.*
7. Robinson L.G. ilinski J, Graham F, Hymes L. Beck-Shague C.M, Hsia J, nesheim SR. Predictors of cytomegalovirus disease among pediatric transplant recipients within one year of renal trasplantation. *Pediatric Transplantation 2002:6:111-118.*
8. Napoleón Gonzalez Saldaña. Andres Torales Torales. Demóstenes Gómez B. *Infectología clínica. ED trillas 6 edicion.*
9. Francisco Llamas Fuentes, Juan Perez martinez, Eduardo Gallego Valcarde. Citomegalovirus en el trasplante renal. *Rev Archivos de Medicina. 2006: 2 (6)*
10. P. Martín Davila. J Fortun Abete. Infección por citomegalovirus en el paciente trasplantado renal ¿Cuál es la mejor forma de prevenirla? *Nefrología 2008; (3) 253-256.*
11. J.M Aguado, C. Lumbreras, J.R Otero. Profilaxis de la infección por citomegalovirus en el paciente trasplantado (revisión) *Rev Med Clin de Barcelona. 1992; 99: 430-434.*
12. Keay S. CMV infection and disease in kidney and páncreas transplant recipients. *Transpl Infect dis S1:19, 1999.*
13. Irene G Sia, Robin Patel. New estrategias for prevention and therapy of cytomnegalovirus Infection an disease in solid organ transplant recipients. *Clinical microbiology reviews. Jan 2000: 83-121*
14. R. Schoeder,T. Michelon I. Fagundes, A. Bortolotto, E. Lammerhirt, J. et all. Antigenemia for cytomegalovirus in renal transplantation: choosing a cutoff for the diagnosis criteria in cytomegalovirus disease. *Transplantation proceedings, 37, 2781-2783 (2005)*
15. Julie Cates Scott, Nilufar Partovi, Mary H.H. Ganciclovir in solid organ transplant reecipients. Is there a role for clinical pharmacokinetic monitoring? *Ther Drug Monit Vol 26 N1 Feb 2004*

16. H.K. Singh, V. Nickleit. Kidney disease caused viral infections. *Current Diagnostic pathology. (2004) 10, 11-21.*
17. Natividad Navarrete Delgadillo, Miriam Villanueva Mendez Elsa A. Manilla. Detección de Citomegalovirus humano en el paciente pediátrico. *Revista de enfermedades infecciosas en pediatría. Vol XVIII N 72. Abril-junio 2005.*
18. Boeckh M. Boivin G. quantification of cytomegalovirus: methodologic aspects and clinical applications. *Clin microbiol rev. 11:533, 1998.*
19. Sarbijt Vanita Jassal. Janet Mary Roscoe. Jeffrey Steven Zaltzman. Tony Mazzulli. Et all. Clinical Practice Guidelines: Prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol 9: 1697-1708. 1998*
20. Shroeder R, Mesko J, Santos A. et al. Cytomegalovirus antigenemia and renal function post-kidney-transplantation. *Transpl Proc 31:3027, 1999.*
21. A Bordils, J Sanchez Plumed, D Ramos, I Beneyto, et al. Comparison of quantitative PCR and antigenemia in cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Transplantation proceedings, 37, 3756-3759. (2005).*
22. Mengelle C, Pasquier C, Rostaing L, et al: Quantification of human cytomegalovirus in recipients of solid organ transplants by real time quantitative PCR and PP65 antigenemia. *J Clin Microbiol 41:3840, 2003.*
23. Gouarin S, Vabret A, Ault E. et al. Quantification analysis of HCMV DNA load in whole blood of renal transplant patients using real time quantitative PCR assay. *J Clin Virol 29:194, 2004.*
24. S Dmitrienko, a Yu, R Balshaw, R Shapiro et al. The use of consensus guidelines for management of cytomegalovirus infection in renal transplantation. *Kidney International 2007, 72. 1014-1022.*
25. Andre C Kalil, Josh levitsky, Elizabeth Lyden, Julie Stoner. Meta-Analysis: Efficacy of strategies to prevent Organ Disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Annals of Internal Medicine. 2005; 143:870-880.*
26. Kendle J.B, P.Fanhavard . Cidofovir in the treatment of cytomegalovirus disease. *Ann Pharmacother 32:1181-1192. (1998).*
27. Small Lorne, Lau Joseph, Snyderman David. Prevent post-organ transplantation cytomegalovirus disease with ganciclovir: A Meta-analysis comparing prophylactic and preemptive therapies. *Clinical Infections Diseases 2006; 43: 869-880.*
28. Singh Nina. Antiviral drugs for cytomegalovirus in transplant recipients: advantages of preemptive therapy. *Rev. Med. Virol. 2006; 16: 281-287.*
29. Brennan Daniel, Garlock Kathy, Lippmann. Control of cytomegalovirus – associated morbidity in renal transplant or deferred therapy. *J Am Soc Nephrol 1997 8: 118-125.*
30. Khoury J A, Storch G A, Bohl D L, Prophylactic versus Preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *American Journal of Transplantation 2006; 6: 2134-2143.*

31. Reisching T, Jindra P, Hes O. Valganciclovir Prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. *American journal transplantation* 2008; 8: 69-77.
32. Snyderman David. The case for cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplantation. *Rev. Med. Virol.* 2006; 16: 289-295.
33. Khoury J A, Storch G A, Bohl D L, Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipient. *American journal of transplantation* 2006; 6: 2134-2143.
34. Hodson EM, Craig JC, Strippoli GFM. Preemptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant. (Review). 2006-2008 *The Cochrane Collaboration*.
35. Hodson EM MB, Webster AC MB, Strippoli GFM MD. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipient of solid-organ transplant: a systematic review of randomised controlled trials. *Published online may 31, 2005. DOI: 10.1016/S0140-6736(05) 66553-1. Review Cochrane 2008*.
36. Steininger C. Novel therapies for cytomegalovirus disease *Recent Patents Anti-Infect Drug Dis.* 2007 Jan;2(1):53-7
37. Raymond R Razonable, Sunwen Chou CMV disease in solid organ transplant recipients. A proactive approach to prevention. *CE Available until: Aug 2009*.
38. Clarke M, Oxman AD, editores. *Manual del Revisor Cochrane 4.1.6 [actualización enero 2003]. En: The Cochrane Library, Número 1, 2003. Oxford: Update Software. Actualizado trimestralmente.*
39. T Reischig, P.Jindra, O.Hes, M Svecova. Valacyclovir prophylaxis versus preemptive Valacyclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Am Journal of transplantation* 2008 8: 69-77.
40. Marc E Unkis. Prophylaxis of cytomegalovirus disease in transplants patients *Am J Health-Syst Pharm—Vol 62 Apr 15, 2005 Suppl 1*.
41. H-Y. Suna, M. M. Wagenerb and N. Singh Prevention of Posttransplant Cytomegalovirus Disease and Related Outcomes with Valganciclovir: A Systematic Review *American Journal of Transplantation* 2008; 8: 2111- 2118.
42. Albert J. Eid and Edmund Razonable. Cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: lead to new challenges and opportunities. *Current opinion transplantation:2007, 12; 610-617*.
43. G.O. Jung, S.-J. Kim, G.-S. Choi, J.I. Moon, J.M. Kim, M.J. Sin, E.Y. Kim. The Effect of Cytomegalovirus Antigenemia Titer on the Efficacy of Preemptive Therapy for the Prevention of Cytomegalovirus Disease After Kidney Transplantation *Transplantation Proceedings*, 42, 804–810 (2010).
44. Yoram A Puius and David R. Snyderman. Prophylaxis and treatment of cytomegalovirus disease in recipients of solid organ transplant: Current approach and future challenges. *Curr opinion disease.* 20: 419-424. 2007.

45. Lopau K, Greser A, Wanner. Efficacy and safety of preemptive anti CMV therapy with valganciclovir after kidney transplantation. *Clin transplant* 2007; 21:80-85.

Anexo 1 DE BUSQUEDA DE LA LITERATURA

BUSQUEDA EN COCHRANE		
Palabras claves y limitadores	Algoritmo de búsqueda	Resultados
PREEMPTIVE TREATMENT AND CMV KIDNEY TRANSPLANT	ENSAYOS CLINICOS	4
PROPHYLAXIS THERAPY AND CMV KIDNEY TRANSPLANT	REVISIONES	2
BUSQUEDA EN PUB MED		
PROPHYLAXIS THERAPY AND CMV KIDNEY TRANSPLANT	("prevention and control"[Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prophylaxis"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND CMV[All Fields] AND ("kidney transplantation"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "kidney transplantation"[All Fields] OR ("kidney"[All Fields] AND "transplant"[All Fields]) OR "kidney transplant"[All Fields])	477
PROPHYLAXIS THERAPY AND CMV KIDNEY TRANSPLANT Limits: humans, any languages, clinical trials, meta-analysis, Randomized controlled trials, last 10 years	((("prevention and control"[Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prophylaxis"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND CMV[All Fields] AND ("kidney transplantation"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "kidney transplantation"[All Fields] OR ("kidney"[All Fields] AND "transplant"[All Fields]) OR "kidney transplant"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]) AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2011/01/30"[PDAT]))	73
PREEMPTIVE THERAPY AND CMV KIDNEY TRANSPLANT	PREEMPTIVE[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND CMV[All Fields] AND ("kidney transplantation"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "kidney transplantation"[All Fields] OR ("kidney"[All Fields] AND "transplant"[All Fields]) OR "kidney transplant"[All Fields])	87
PREEMPTIVE THERAPY AND CMV KIDNEY TRANSPLANT	(PREEMPTIVE[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND CMV[All Fields] AND ("kidney transplantation"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "kidney transplantation"[All Fields] OR ("kidney"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "kidney transplanta- tion"[All Fields])	6

Limits: humans, any languages, clinical trials, meta-analysis, Randomized controlled trials, last 10 years	Fields] AND "transplant"[All Fields]) OR "kidney transplant"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]) AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2011/01/30"[PDAT]))	
PREEMPTIVE AND PROPHYLACTIC THERAPY AND CMV KIDNEY TRANSPLANT	PREEMPTIVE[All Fields] AND (PROPHYLACTIC[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) AND (CMV[All Fields] AND ("kidney transplantation"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "kidney transplantation"[All Fields] OR ("kidney"[All Fields] AND "transplant"[All Fields]) OR "kidney transplant"[All Fields]))	15
PREEMPTIVE AND PROPHYLACTIC THERAPY AND CMV KIDNEY TRANSPLANT	PREEMPTIVE[All Fields] AND (PROPHYLACTIC[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) AND (CMV[All Fields] AND ("kidney transplantation"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "kidney transplantation"[All Fields] OR ("kidney"[All Fields] AND "transplant"[All Fields]) OR "kidney transplant"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]) AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2011/01/30"[PDAT]))	3
Limits: humans, any languages, clinical trials, meta-analysis, Randomized controlled trials, last 10 years		

Búsqueda en la biblioteca virtual en salud: ciencias de la salud		
Búsqueda de la literatura en SCIELO		
Palabras clave	Algoritmo de búsqueda	Resultados
PROPHYLAXIS THERAPY AND CMV KIDNEY TRANSPLANT	PROPHYLAXIS THERAPY KIDNEY TRANSPLANT	0
PREEMPTIVE THERAPY AND CMV KIDNEY TRANSPLANT	PREEMPTIVE THERAPY KIDNEY TRANSPLANT	0
TREATMENT FOR CMV AND KIDNEY TRANSPLANT	TREATMENT CMV AND KIDNEY TRANSPLANT	0

Búsqueda de la literatura en LILACS		
Palabras clave	Algoritmo de búsqueda	Resultados
TRATAMIENTO Y CITOMEGALOVIRUS	TRATAMIENTO	15
TRATAMIENTO PREVENTIVO Y CITOMEGALOVIRUS	TRATAMIENTO PREVENTIVO	0
TRATAMIENTO PROFILACTICO Y CITOMEGALOVIRUS	TRATAMIENTO PROFILACTICO	0
TRATAMIENTO CITOMEGALOVIRUS Y TRASPLANTE RENAL	TRATAMIENTO Y TRASPLANTE RENAL	0

CITOMEGALOVIRUS Y TRASPLANTE RENAL	CITOMEGALOVIRUS, TRASPLANTE RENAL	54
------------------------------------	-----------------------------------	----

Búsqueda de la literatura en ARTEMISA		
Palabras clave	Algoritmo de búsqueda	Resultados
CITOMEGALOVIRUS Y PROFILAXIS	TRATAMIENTO,PROFILAXIS, CITOMEGALOVIRUS	0
CITOMEGALOVIRUS Y TRATAMIENTO PREVENTIVO	TRATAMIENTO, PREVENTIVO, CITOMEGALOVIRUS	0
CMV Y TRASPLANTE	CITOMEGALOVIRUS, TRASPLANTE	1
CMV TRATAMIENTO PROFILACTIVO	CITOMEGALOVIRUS, TRATAMIENTO, PROFILAXIS	0
TRASPLANTE RENAL Y CITOMEGALOVIRUS	TRASPLANTE RENAL, CITOMEGALOVIRUS	1

Búsqueda de la literatura en OVID		
Palabras clave	Algoritmo de búsqueda	Resultados
PROPHYLAXIS THERAPY AND CMV KIDNEY TRANSPLANT	PROPHYLAXIS, THERAPY,KIDNEY, TRANSPLANT	844
PREEMPTIVE THERAPY AND CMV KIDNEY TRANSPLANT.	PREEMPTIVE, THERAPY , CMV, KIDNEY TRANSPLANT	4418
PROPHYLAXIS AND PREEMPTIVE TREATMENT FOR CMV AND KIDNEY TRANSPLANT.	PROPHYLAXIS AND PREEMPTIVE TREATMENT FOR CMV AND KIDNEY TRANSPLANT	813
TREATMENT CMV AND KIDNEY TRANSPLANT.	TREATMENT CMV AND KIDNEY TRANSPLANT	803

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE RESULTADOS DE BÚSQUEDA

Autores Año Realización Año Publicación País	Diseño de estudio Y Grado de Evidencia	Tamaño de la muestra (Numero de pacientes estudiados)	Inmuno supresión	Órgano trasplantado	Monitoreo sanguíneo	Estrategia de tratamiento	Medicamento utilizados	Resultados del tratamiento	Efectos adversos	Conclusiones
Andre C Kall Josh Levitsky Lyden Mayo 2005 Nebraska Ohama NE NIVEL DE EVIDENCIA 1a	Revisión sistemática	11 estudios de tratamiento profiláctico con 1582 pacientes 6 estudios de tratamiento preventivo con 398 pacientes	Ciclosporina, Azatioprina, Prednisona.	Corazón, (1 estudio) hígado (6 estudios), riñón (10 estudios)	Pp65 Cultivo serología PCR	Preventivo vs profiláctico	Ganciclovir, Valganciclovir, Aciclovir	-Reducción de la enfermedad a órgano por CMV con Tx profiláctico en 80% y del 72% con TX preventivo -Reducción del rechazo agudo del injerto con TX profiláctico en un 26% y un 64% con Tx preventivo Así mismo hubo una disminución significativa del 51% en el índice de infecciones bacterianas y fúngicas con tx profiláctico pero no se observó esto con el Tx preventivo. -Se observó una reducción significativa en la mortalidad global en un 38% con el tratamiento profiláctico pero no con el Tx preventivo La enfermedad por CMV en el riñón trasplantado se redujo en un 83% comparado con otros órganos pero no hubo una disminución significativa con el tratamiento preventivo (76%) El análisis de los fármacos utilizados mostró que 2grs de Aciclovir reduce la infección en un 72%, si son 3.2grs 75%, solo en tratamiento profiláctico y 3grs de Ganciclovir en un 85% en el TX profiláctico y 71% con Tx preventivo.	No se reportan	El tratamiento profiláctico puede ser el método de tratamiento de elección. Para prevenir la enfermedad a órgano por CMV mostrando 83% de reducción de la enfermedad, sobre el tratamiento preventivo. Adicionalmente se observó que con el tratamiento profiláctico hay una disminución significativa en la mortalidad, en el índice de infecciones oportunistas o fúngicas, en el de rechazo del injerto. Dentro de los fármacos el Aciclovir y Ganciclovir son igualmente efectivos como tratamiento

Strippoli Giovani' Hudson Elisabeth Jones Cheryl Craig Jonathan Primera publicación 25enero 2006. revisión 2008 NIVEL DE EVIDENCIA 1a	Cochrane Rev sistemática	grupo 1: 288 grupo 2: 151 grupo 3: 22	No se reporta	Higado, riñón	Pp65 PCR ScII vial cultivo	Grupo 1 (6 estudios) Preventivo vs placebo vs Tx estándar Grupo 2 (3 estudios) Preventivo vs Tx profiláctico Grupo 3 (22pacientes) Viremia CMV Tx preventivo	Acyclovir Ganciclovir	Grupo 1: Comparada con el placebo o el tratamiento estándar se observo una reducción significativa del riesgo de CMV con el tratamiento preventivo con una reducción de hasta 95% del riesgo de enfermedad por CMV, No se encontraron diferencias significativas entre quienes usaron Tx profiláctico vs preventivo con Ganciclovir o Aciclovir Oral/IV. Tampoco hubo significancia para el riesgo de desarrollar rechazo agudo, perdida del injerto y otras infecciones, y en la mortalidad global En el grupo 2, se desarrollo viremia de un 26% a un 76% con el TX preventivo y de 0 a 42% en el grupo de profilaxis. El riesgo de desarrollar enfermedad por CMV en este grupo no fue significativo con TX VO o IV, tampoco hubo una diferencia significativa de riesgo para desarrollar rechazo o perdida del injerto de	Grupo 1: Perdida del injerto 37. Leucopenia 114 Disfunción renal:36 Grupo 2: Perdida del injerto 151, Leucopenia 117 Disfunción renal: 47. Disfunción ncurológica 117 Grupo 3: Por el tamaño de la muestra no se realizo análisis	El tratamiento preventivo para viremia por CMV reduce el riesgo de enfermedad por CMV en pacientes con trasplante de órgano sólido, disminuyendo costos por Tx y con menos efectos adversos pero con beneficios limitados en comparación con el tratamiento profiláctico En la monitorización de CMV se encontró que la carga viral con PCR provee de resultados mas confiables confiables sobre el Pp65 No hubo variaciones en el tratamiento con ganciclovir IV o VO.
Lorne Smell. Joseph Lau David Snydman Agosto 2006 Boston Massachusetts NIVEL DE EVIDENCIA 1a	Meta-análisis 17 Estudios con Tx profiláctico 9 Estudios con Tx preventivo	Grupo 1 Profilaxis:785 Control:775 Grupo2 Preventivo: 235 Control:222	No lo incluyeron en el análisis	Corazon, higado, riñón	Pp65 PCR	Profiláctico vs control Preventivo vs control	Ganciclovir IV y oral	El Meta-análisis de profilaxis con Ganciclovir mostró un RR de 0.49 (95% CI 0.39- 0.60) para desarrollar la enfermedad por CMV comparado con el control. En el grupo preventivo el RR fue de 0.30 (0.25-0.60) para desarrollar la enfermedad que en el grupo control Enfermedad tardía: Grupo profilaxis: En 6 estudios de 678 pacientes, 22 presentaron enfermedad para CMV 90dias posteriores al trasplante. RR1.02 (CI 95%, 0.43-2.44) Grupo preventivo: En 3 estudios con 192 pacientes se presentaron 5 casos RR 0.69 (95% CI, 0.15-3.11) Se valoro una reducción de enfermedad por CMV en un 70%, con ambos tratamientos. También se observo una disminución significativa en el índice de rechazo del injerto	No se reportan	Con el tx profiláctico vs preventivo se observo una disminución significativa de la enfermedad por CMV , sin encontrar diferencias en el uso de ambos tratamientos

<p>Courchourd-Heder Cecile 2009 Revisión 2010</p> <p>Francia</p> <p>NIVEL DE EVIDENCIA 1a</p>	<p>Cochrane</p> <p>Revisión sistemática</p>	<p>13 estudios 1138 pacientes 585 grupo Tx profilaxis Y 553 en el grupo control.</p>	<p>No se describe</p>	<p>Riñón, páncreas, hígado, corazón</p>	<p>No se describe</p>	<p>Profiláctico vs placebo o no tratamiento</p>	<p>Aciclovir y Ganciclovir</p>	<p>El tratamiento profiláctico se encuentra asociado con una disminución significativa en la enfermedad por CMV en comparación con placebo o ningún tratamiento, con el logaritmo del método de riesgo relativo (RR 0.51, IC 95% 0.41-0.64, p valor de χ^2 asociación <0.001). El tratamiento profiláctico también disminuyó la tasa de infección por CMV (RR 0.62, IC 95% 0.53-0.73, p <0.001). Nuestro análisis no mostró una disminución significativa en la pérdida del injerto RR of 0.92 (95% CI 0.79-1.07), el rechazo agudo o la muerte en el grupo de tratamiento profiláctico. Los resultados de los análisis de subgrupos según el tipo de agentes antivirales (Aciclovir o Ganciclovir) mostró una disminución significativa en la enfermedad por CMV: RR 0,42 (IC del 95%, 0,24-0,73) y 0,45 (IC 95% 0,34 a .59), respectivamente. El cuanto al tratamiento el Ganciclovir se asoció con una disminución estadísticamente significativa en la infección por CMV: RR 0,52 (IC del 95%, 0,42 a 0,64), mientras que el Aciclovir tuvo un RR 0,8 (95% CI; 0.60-1.05, p = 0.11</p>	<p>Infección tardía posterior a la profilaxis asociándose con rechazo agudo. Con el Ganciclovir existe el riesgo de toxicidad y resistencia al tratamiento</p>	<p>Disminución significativa en el riesgo de enfermedad por CMV. No hay disminución en el riesgo de pérdida del injerto Tanto el Aciclovir como el Ganciclovir disminuyen significativamente el riesgo de enfermedad.</p>
--	---	--	-----------------------	---	-----------------------	---	--------------------------------	--	--	---

<p>Elisabeth Hudson Cheryl Jones Angela Webster Giovanni F.M Strippoli Jonathan Craig</p> <p>Mayo 2005 Revision: 2008 USA</p>	<p>Cochrane</p> <p>Ensayos clínicos controlados aleatorizados y cuasi aleatorizados</p>	<p>34 estudios incluidos</p> <p>3850 pacientes</p>	<p>Prednisona Ciclosporina, Azatioprina, Trioglobulina - antitímocito</p>	<p>Hígado, Corazón Riñón, páncreas, pulmón</p>	<p>Pp65 PCR</p>	<p>19 estudios (1981 pacientes) compararon profilaxis vs placebo o no Tx de estos 6 estudios administraron ACV, 11 estudios GCV 2 estudios VGC</p> <p>11 estudios compararon diferentes medicamentos antivirales y 2 estudios compararon diferentes regimenes de aplicación del GCV</p>	<p>Acyclovir Vanganciclovir Ganciclovir VO</p>	<p>El riesgo de enfermedad por CMV se redujo en un 60% la mortalidad disminuyo en un 40%. La profilaxis con todas las medicaciones reduce el riesgo de enfermedad por CMV, sin importar además, el estatus serológico del paciente (1981 pacientes) 95%, el riesgo de infección por CMV (1786 pacientes) 95%, síndrome asociado a CMV (1570 pacientes) 95% y enfermedad invasiva a órganos por CMV (1628 pacientes) comparado con el placebo o no Tx La profilaxis reduce el riesgo de mortalidad asociada a CMV en un 95% No hay una reducción significativa en el riesgo de rechazo agudo o pérdida del injerto, en todos los órganos trasplantados Hay reducción en el riesgo de enfermedades bacterianas (3 estudios, 175 pacientes) RR 0.65. infecciones por protozoarios (2 estudios, 114 pacientes) RR0.31 y herpes (9 estudios,1113 pacientes)RR 0.27 En 7 estudios (1113 pacientes) el Ganciclovir fue mas efectivo que el Aciclovir para prevenir enfermedad por CMV, pero no hubo diferencia significativa entre Valganciclovir y Ganciclovir como tratamiento</p>	<p>En 16 estudios re reportaron eventos adversos El vanganciclovir esta relacionado con mayores efectos adversos como alucinaciones (8.5%), y rechazo agudo mas que con el Ganciclovir La leucopenia se presento con mayor frecuencia en pacientes tratados con Ganciclovir que con Aciclovir, pero con ambos medicamentos no se observo disfunción renal o complicaciones neurológicas</p>	<p>El riesgo de infección por CMV se redujo en un 60%, la mortalidad en un 40% favoreciendo al Tx profiláctico como una buena opción terapéutica No esta bien claro si disminuyo el riesgo de rechazo agudo El tratamiento preventivo es significativamente mejor que el placebo o el tratamiento estándar por enfermedad de CMV pero menos efectivo que la profilaxis sobre todo de pacientes de alto riesgo La profilaxis no se recomienda en pacientes trasplantados con CMV positivo o con estatus de donador negativo, receptor negativo</p>
---	---	--	---	--	---------------------	---	--	--	---	---

NIVEL DE EVIDENCIA
1a

