

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

SEDENA

SEMAR

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la **INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS** en la Edad Pediátrica

Evidencias y Recomendaciones

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: **IMSS-610-13**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



Av. Paseo de La Reforma #450, piso 13,
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc, CP 06600, México, D. F.
www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC
© Copyright CENETEC

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica el cuadro básico y, en el segundo y tercer nivel, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos, deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Deberá ser citado como: **Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Infección por Citomegalovirus en la Edad Pediátrica**. México: Secretaría de Salud, 2012.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html

CIE-10: B25 Enfermedad debida a virus citomegálico.
 GPC: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Infección por Citomegalovirus
 en la Edad Pediátrica.

AUTORES Y COLABORADORES

Coordinadores:

Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Infectología Pediátrica	IMSS	Jefe de Área División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
----------------------------	-------------------------	------	---

Autores :

Dra. Ileri García Juárez.	Infectología Pediátrica	IMSS	Médico adscrito al HGR 1 Morelia, Michoacán
Dra. Marcela Espinoza Oliva	Infectología Pediátrica	IMSS	Médico adscrito a la UMAE H. de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, Jalisco
Dr. Jorge Alberto García Campos	Infectología Pediátrica	IMSS	Médico adscrito a la UMAE H. de Especialidades No. 25, Nuevo León.
Dr. Juan Bernardo B Diamond Hernández	Infectología Pediátrica	IMSS	Médico adscrito al HI CMNR México, Distrito Federal.

Validación interna:

Dra. Gloria Concepción Huerta García	Infectología Pediátrica	IMSS	Coordinadora de Programas Clínicos División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dra. Olivia Madrigal Muñiz	Pediatría, Neonatología	IMSS	Jefe de Departamento Clínico del Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI
Dr. Adolfo Palma Chan	Infectología Pediátrica	Secretaría de Salud de Yucatán	Hospital O'Horán

ÍNDICE

AUTORES Y COLABORADORES	3
1. CLASIFICACIÓN.....	5
2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA.....	6
3. ASPECTOS GENERALES	7
3.1 ANTECEDENTES.....	7
3.2 JUSTIFICACIÓN.....	9
3.3 PROPÓSITO.....	9
3.4 OBJETIVO DE ESTA GUÍA	10
3.5 DEFINICIÓN	10
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	12
4.1 EPIDEMIOLOGÍA DE INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS (CMV) EN LA EDAD PEDIÁTRICA.....	13
4.2 VÍAS DE TRASMISIÓN DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS.....	17
4.3 FACTORES DE RIESGO PARA ADQUIRIR INFECCIÓN POR CMV EN LA EDAD PEDIÁTRICA.....	19
4.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN LA EDAD PEDIÁTRICA.....	22
4.4.1 INFECCIÓN CONGÉNITA.....	22
4.4.2 INFECCIÓN POSTNATAL.....	25
4.4.3 INFECCIÓN EN EDADES POSTERIORES A LA NEONATAL.....	27
4.4.4 INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN EL PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO.....	28
4.5 DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS.....	32
4.5.1 DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN FETAL.....	32
4.5.2 DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN EN EL RECIÉN NACIDO.....	34
4.5.3 DIAGNÓSTICO FUERA DEL PERIODO NEONATAL.....	35
4.6 TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS.....	36
4.6.1 TRATAMIENTO PARA LA INFECCIÓN EN EL RECIÉN NACIDO.....	36
4.6.2 TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POSTNATAL POR CITOMEGALOVIRUS.....	40
4.6.3 TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES Y EMBARAZO.....	41
4.7 COMPLICACIONES SECUNDARIAS A LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS.....	43
4.8 MEDIDAS DE PREVENCIÓN.....	44
4.9 SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS.....	48
5. ANEXOS.....	50
5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.....	50
5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	52
5.3 ESCALAS DE CLASIFICACIÓN CLÍNICA.....	53
5.4 MEDICAMENTOS.....	56
5.4 ALGORITMOS.....	57
6. GLOSARIO.....	59
7. BIBLIOGRAFÍA.....	60
8. AGRADECIMIENTOS.....	63
9. COMITÉ ACADÉMICO.....	64
10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR.....	65
11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	66

1. CLASIFICACIÓN.

Catálogo Maestro: IMSS-610-13	
Profesionales de la salud.	Infectología Pediátrica, Neonatología
Clasificación de la enfermedad.	CIE-10: B25X: Enfermedad debida a virus citomegalico
Categoría de GPC.	Segundo y Tercer nivel de atención.
Usuarios potenciales.	Pediatras, Infectólogos, Neonatólogos, Ginecólogos-Obstetras, Neurólogos Pediatras, Gastroenterólogos Pediatras, Especialista en Urgencias Médico-quirúrgicas, Médico Familiar, Médico General, Personal de salud en formación y servicio social, Personal de Enfermería.
Tipo de organización desarrolladora.	Instituto Mexicano del Seguro Social
Población blanco.	Pacientes menores de 16 años
Fuente de financiamiento / patrocinador.	Instituto Mexicano del Seguro Social
Intervenciones y actividades consideradas.	Criterios diagnósticos Recomendaciones terapéuticas Medidas de prevención Educación para la Salud (Evaluación pregestacional, gestacional, prevención de lactancia materna, prevención intrahospitalaria y en guarderías)
Impacto esperado en salud.	Mejora de la calidad de vida del niño Diagnóstico temprano Tratamiento específico y oportuno Contención de la infección Disminución del Número de Consultas y hospitalizaciones Reducción de Complicaciones Referencia oportuna y Efectiva Evitar secuelas Satisfacción con la Atención Uso Racional de Antivirales específicos Uso Eficiente de los Recursos Actualización Médica
Metodología^a.	Elaboración de la guía de nueva creación: revisión sistemática de la literatura, recuperación de guías internacionales previamente elaboradas, evaluación de la calidad y utilidad de las guías/revisiones/otras fuentes, selección de las guías/revisiones/otras fuentes con mayor puntaje, selección de las evidencias con nivel mayor, de acuerdo con la escala utilizada, selección o elaboración de recomendaciones con el grado mayor de acuerdo con la escala utilizada.
Método de validación y adecuación.	Enfoque de la GPC: Elaboración de preguntas clínicas. Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia. Protocolo sistematizado de búsqueda. Revisión sistemática de la literatura. Búsquedas mediante bases de datos electrónicas. Búsqueda de guías en centros elaboradores o ó compiladores. Búsqueda en páginas Web especializadas Búsqueda manual de la literatura. Número de fuentes documentales revisadas: 49. Guías seleccionadas: 6. Revisiones sistemáticas: 10. Ensayos controlados aleatorizados: 25. Reporte de casos: 2 Otras fuentes seleccionadas: 6.
Método de validación	Validación del protocolo de búsqueda: <Instituto Mexicano del Seguro Social>. Método de validación de la GPC: validación por pares clínicos. Validación interna: <Instituto Mexicano del Seguro Social por pares> Revisión institucional: < Instituto Mexicano del Seguro Social.>
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Registro y actualización	Registro: IMSS-610-13 Fecha de Publicación: 21 de marzo 2013 Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA.

1. ¿Cuál es la epidemiología de la infección por Citomegalovirus (CMV) en la edad pediátrica?
2. ¿Cuáles son las vías de transmisión de la infección por CMV?
3. ¿Cuáles son los factores de riesgo para adquirir la infección por CMV en las diferentes edades pediátricas?
4. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la infección por CMV en los diferentes grupos etarios?
5. ¿Cómo se establece el diagnóstico de la infección por CMV?
6. ¿Cuáles son las indicaciones de tratamiento para la infección por CMV?
7. ¿Cuáles son las indicaciones de profilaxis en pacientes con infección por CMV?
8. ¿Cuáles son las complicaciones que se presentan en pacientes con infección por CMV?
9. ¿Cuáles son las medidas de prevención en la infección por CMV?
10. ¿Cuál es el seguimiento que debe llevar un paciente que ha presentado infección por CMV?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 ANTECEDENTES

El Citomegalovirus (CMV) es la causa más común de infección congénita (perinatal) en Estados Unidos y Europa. (Amir J, 2010) Del 10 al 20% de los pacientes que sufren infección tendrán secuelas neurológicas sensoriales, disminución o pérdida de la audición, alteraciones oculares y deterioro en las funciones motoras y cognitivas. (Jasso L, 2011)

La infección por CMV en países en desarrollo se presenta prácticamente en el 90% de la población adulta, sin embargo, sólo desarrollarán síndrome clínico grave los pacientes con alteraciones específicas de los linfocitos T, principalmente pacientes trasplantados, con infección por VIH, pacientes con linfomas y/o leucemia y con inmadurez en la función celular (embriogénesis, prematuro y neonato). (Osawa R, 2009) Aun cuando en los países en desarrollo la infección congénita más frecuente sigue siendo la rubéola; la infección aguda por CMV ocupa los primeros lugares como consecuencia de la disminución de la rubeola congénita secundaria a las campañas de vacunación masivas contra rubéola en mujeres en edad reproductiva. (Jasso, 2011)

Citomegalovirus es un virus DNA de doble cadena que pertenece a la familia herpes virus. La infección en humanos es un balance que se mantiene entre el sistema inmune y la replicación viral en la que permanece el virus latente en leucocitos y otras células epiteliales del hospedero en forma latente. (Varani S, 2011)

La enfermedad es variable en las personas infectadas por CMV y va desde la ausencia de enfermedad hasta el Síndrome Congénito que puede ser mortal, pasando por el síndrome de mononucleosis Infecciosa. Los inmunocomprometidos como los neonatos, las embarazadas y pacientes con trasplante de órgano sólido o médula ósea son más susceptibles de presentar enfermedad por CMV. (Varini S, 2011; Wang, 2010) además, este último grupo es altamente susceptible de presentar neumonitis por CMV que incluso puede ser mortal. (Loutfy S, 2010; Chakravati A, 2009) En los pacientes con VIH la retinitis por CMV es una complicación común. Las enfermedades oncológicas que afectan los linfocitos T y el uso de quimioterapia son factores para presentar enfermedad por CMV. (CDC, 2008)

La prevalencia de la infección en guarderías, particularmente en menores de 2 años es de 80% en estudios realizados en países desarrollados. Las principales vías de transmisión son saliva, orina y fómites, lo que origina una transmisión horizontal en lugares con gran cantidad de susceptibles. Los besos y el contacto con líquidos corporales infectados como orina o saliva, son la principal forma de transmisión en preescolares seronegativos y personal de guarderías y otros establecimientos donde existe contacto estrecho con niños. Durante la adolescencia o en adultos jóvenes, la actividad sexual es la ruta más importante de adquisición. La saliva por si sola es suficiente para transmitir el CMV. (Schleiss M, 2009)

Existen tres formas de adquirir una infección activa por CMV: a) infección primaria, que ocurre cuando el virus entra por primera vez al organismo; b) infección endógena en individuos CMV positivos que presentan reactivación después de un periodo de latencia, y c) reinfección exógena por una cepa diferente en individuos previamente infectados. (Varani, 2001)

La posibilidad de seroconversión durante el embarazo es aproximadamente de 2.0% a 2.5%. Aunque la edad gestacional no influye en el riesgo de la transmisión uterina, las consecuencias son peores cuando la infección se presenta antes de las 20 semanas de gestación. (Polanco-Marin G. 1996, Baquero-Artiago F. 2009) A diferencia de la rubéola, el CMV es un virus que no afecta la organogénesis, sin embargo, produce graves daños cerebrales, hepáticos oculares y auditivos. (Jasso L, 2011)

El 90% de los individuos con infección congénita son asintomáticos al nacimiento, 5-17% desarrollan síntomas como pérdida auditiva neurosensorial, coriorretinitis o déficit neurológico que puede manifestarse desde los primeros 2 días de vida. Del 10% de los recién nacidos sintomáticos, el 20% muere y el 80% de los sobrevivientes pueden desarrollar secuelas neurológicas. (Suárez A, 2009)

Un tercio de las infecciones congénitas cursan con prematuridad y la mitad de los niños son pequeños para la edad gestacional, por lo que la búsqueda sistemática de CMV en orina de estos recién nacidos (principalmente en menores de 32 semanas de gestación y 1,500 g de peso) permite la distinción posterior con las infecciones perinatales transmitidas por leche materna o por aspiración de secreciones vaginales durante el parto. (Kylat R, 2006)

Cuando se sospecha de enfermedad congénita sintomática por CMV, los signos y síntomas que deben investigarse incluyen: exantema, petequias, retraso en el crecimiento intrauterino, microcefalia, hepatoesplenomegalia e ictericia. En los estudios de laboratorio buscar en forma intencionada daño hepático y reticuloendotelial, con hiperbilirrubinemia conjugada y transaminasas elevadas; a largo plazo, casi la mitad de este grupo de pacientes pueden mostrar alteraciones en sistema nervioso central, hipoacusia, dificultades para el aprendizaje, microcefalia y en raras ocasiones disminución de la agudeza visual. (Kadambari S, 2011)

La infección posnatal por CMV puede producirse por contacto con secreciones del tracto genital materno durante el parto, por alimentación con leche materna, transfusiones sanguíneas o a través de líquidos biológicos de pacientes infectados que excretan el virus, especialmente orina y saliva. Un 5% a 10% de las embarazadas seropositivas excretan CMV en el tracto genital al nacimiento, y entre un 25% a 55% de los neonatos expuestos se infectan. Alrededor del 1% de los recién nacidos y entre el 5% a 10% de los lactantes eliminan CMV en orina, y hasta el 10% de los recién nacidos prematuros lo eliminan durante más de un mes. (Diestéfano A, 2008)

La infección por CMV adquirida por transfusión de sangre infectada puede producir importantes complicaciones en prematuros. El riesgo de infección por esta vía está directamente relacionado al número de transfusiones sanguíneas y el número de donantes. (Alarcón A, 2011)

La mayoría de las infecciones adquiridas en neonatos o lactantes tiene un curso asintomático, sin embargo, en el recién nacido prematuro, que tiene menor cantidad de anticuerpos transferidos, tiene mayor riesgo de presentar síntomas. Las principales manifestaciones consisten en neumonitis, hepatitis, enteritis y menos frecuentemente linfadenopatía y meningitis aséptica. (Hamprecht K. 2001, Meier J. 2005)

La infección primaria por CMV después de la etapa perinatal y en adultos jóvenes puede manifestarse como síndrome de mononucleosis con fiebre, linfadenopatía y linfocitosis relativa. Existe una serie de síntomas que se presentan como manifestaciones iniciales de la infección por CMV, incluso en pacientes previamente sanos, como por ejemplo, neumonía intersticial, hepatitis, síndrome de Guillain Barré, meningoencefalitis, miocarditis, anemia hemolítica, trombocitopenia y erupciones dérmicas, principalmente. (CDC 2008, Baquero-Artiago F. 2009)

En el paciente inmunocomprometido, sobre todo en aquellos postrasplantados, es un problema frecuente y grave, por lo que debido a su importancia esta situación se aborda en otra guía.

3.2 JUSTIFICACIÓN

En México la infección perinatal por CMV es la primera causa de hipoacusia y sordera sensorineural en los niños, además de ser causante de un número no despreciable de casos de parálisis cerebral y trastornos cognitivos. La infección congénita por este virus es un problema subdiagnosticado debido a la amplia gama de sintomatología que pueden presentar estos pacientes (Pinillos-Pisón R, 2009).

Basados en datos nacionales y al analizar los resultados de otros países similares, aproximadamente el 8.6% de las mujeres en México en edad fértil (13 a 44 años) son seronegativas a CMV. En el año 2010 hubo en México 2,628,885 nacimientos (INEGI, 2011), por lo tanto 226,084 fueron hijos de madres seronegativas a CMV, si el riesgo de infección congénita es de 0.7%, se estima que 15,825 pacientes tuvieron infección congénita; de éstos, aproximadamente el 10% serán sintomáticos en la etapa neonatal (Adler 2007) con algún grado de alteración permanente, en sistema nervioso central alteración ocular y/o auditiva y alrededor de 64 niños morirán a causa de la infección por CMV al año.

En Norte América, la infección congénita por CMV se considera una causa importante de enfermedad que ocasiona pérdida auditiva en los recién nacidos afectados y otros tipos de discapacidad; en la década de los 1990s, el costo anual por atención a este grupo de pacientes fue de aproximadamente 1.86 billones de dólares. (Kadambari S, 2011)

Por lo anterior resulta indispensable contar con herramientas como esta guía que permite ordenar los criterios terapéuticos, y sensibilizar al personal de salud, médico y paramédico que atiende niños, sobre el diagnóstico oportuno y las medidas de prevención para esta enfermedad y así evitar secuelas graves y permanentes o incluso la muerte de pacientes afectados.

3.3 PROPÓSITO

La necesidad de contar con una guía sobre la infección por Citomegalovirus en edad pediátrica se fundamenta en la actual existencia de medicamentos útiles para el tratamiento de la enfermedad ocasionada por este virus y la utilidad de las técnicas de diagnóstico temprano que repercuten en la mejora de la calidad y sobrevida de estos pacientes, en un intento de unificar criterios diagnósticos y terapéuticos.

3.4 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La Guía de Práctica Clínica: **Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Infección por Citomegalovirus en la Edad Pediátrica**, forma parte de las guías que integrarán el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Específico: Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2007-2012.

La finalidad de este catálogo, es establecer un referente nacional para orientar y estandarizar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del primer, segundo y tercer niveles de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

1. Identificar en forma oportuna de los factores de riesgo para el desarrollo de infección por Citomegalovirus (CMV) de origen perinatal (congénita y posnatal) y adquirida por otros mecanismos en la edad pediátrica.
2. Identificar en forma temprana la vía de transmisión de la infección por CMV de acuerdo al caso, en las diferentes edades pediátricas.
3. Establecer las recomendaciones para disminuir la transmisión de la infección por CMV en pacientes susceptibles a la enfermedad sintomática grave por CMV.
4. Establecer en forma temprana el diagnóstico clínico y estudios de apoyo para el abordaje diagnóstico del paciente con sospecha de infección por CMV en la edad pediátrica.
5. Iniciar el tratamiento correcto y en forma temprana de acuerdo al caso.
6. Especificar las estrategias para disminuir las complicaciones relacionadas a la infección por CMV
7. Establecer las acciones para el seguimiento requeridas dependiendo el tipo de afección y momento de adquisición de la infección por CMV.

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.5 DEFINICIÓN

Enfermedad por Citomegalovirus en la edad pediátrica. Infección sintomática producida por un virus DNA de la familia de los Herpesvirus en pacientes menores de 16 años, que causa una gran variedad de síntomas que pueden ser leves hasta muy graves e incluso llevar a la muerte a individuos sanos. Lo más

frecuente es que la infección sea asintomática y permanezca latente en los individuos por toda la vida, sin embargo, la primoinfección o reactivación pueden causar enfermedad y su gravedad dependerá del estado inmunológico del paciente.

Síndrome de Infección Congénita por Citomegalovirus. Diagnóstico de infección congénita por citomegalovirus (CMV) durante las primeras tres semanas de vida en presencia de manifestaciones clínicas. (Kylat R, 2006)

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica o alfanumérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP (úlceras por presión), a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud	2++ (GIB, 2007)

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de éstos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	la [E: Shekelle] Matheson, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 5.2.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta Guía:



EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

4.1 EPIDEMIOLOGÍA DE INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS (CMV) EN LA EDAD PEDIÁTRICA.

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>La primoinfección por CMV en la embarazada en general es asintomática, sólo en el 30% se presenta fiebre prolongada, sintomatología de infección de vías respiratorias aguda (cuadro gripal o síndrome mononucleósico), con alteración de las pruebas de función hepática, linfocitosis y trombocitopenia.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Adler S., 2007</i></p>
<p>La infección fetal puede ocurrir durante todo el embarazo, las formas graves se presentan cuando se adquiere en el primer y segundo trimestre, aunque la transmisión es mayor durante el tercer trimestre, por lo tanto estas mujeres tienen alto riesgo de tener hijos con infección congénita sintomática por CMV.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Adler S., 2007</i></p>
<p>La infección por CMV es la principal causa de infección congénita en países desarrollados; en aquellos en vías de desarrollo, ocupa el segundo o tercer lugar sólo atrás de Rubéola o Toxoplasma. Tiene una incidencia que varía de 0.2% a 2.2%.</p>	<p>Ib (E. Shekelle) <i>Nassetta L., 2009</i> <i>Kaye S., 2008</i></p>

E

Alrededor del 90% de la población mundial presenta anticuerpos contra este virus, la mayor tasa de prevalencia se encuentra en población de bajos recursos económicos, en condiciones de hacinamiento y/o de conducta sexual promiscua.

III
(E. Shekelle)
Suárez A, 2009

E

En América Latina la seroprevalencia es variable, se reporta en Brasil una frecuencia del 40%, en Chile del 60%, en Costa Rica 95%, en Venezuela 93.3%. En México la prevalencia de CMV en mujeres en edad reproductiva es del 58%.

III
(E. Shekelle)
Suárez A, 2009

E

Existen pocos reportes que analizan la seroprevalencia del CMV en nuestro país, en el 2008, Gutiérrez Salinas menciona que el 85.23% de la población presenta IgG contra CMV, con un número importante de muestras obtenidas de pacientes hematológicos.

III
(E. Shekelle)
Gutiérrez-Salinas J, 2008

R

La infección por CMV es generalmente asintomática y auto-limitada; por lo que en muchas ocasiones solo se puede evidenciar por la presencia de anticuerpos específicos, sin embargo, puede causar enfermedad grave en pacientes inmunocomprometidos, recién nacidos, embarazadas y en ocasiones en personas inmunocompetentes.

C
(E. Shekelle)
Polanco-Marín G, 1996
Suárez A, 2009

R

Las muertes fetales pueden ser originadas:

- por infección directa,
- por daño placentario, ó
- por enfermedad materna grave,

Es indispensable buscar intencionadamente infección por CMV en la mujer embarazada en quien se sospeche pueda cursar con esta infección activa.

C
(E. Shekelle)
Jasso L, 2011

E

La primoinfección por CMV durante el embarazo ocurre en el 1 a 4 % de las gestantes seronegativas. Sólo el 40% de los fetos se infecta y un 10% presentará síntomas al nacimiento. De los recién nacidos sintomáticos: 20% mueren y de los sobrevivientes, el 90% desarrollan secuelas neurológicas, auditivas o con otras localizaciones en los primeros años de vida, lo que constituye un problema de salud pública.

III
(E. Shekelle)
Polanco-Marín G, 1996
Baquero-Artiago F, 2009

E

Si la infección primaria por CMV ocurre en el periodo previo a la concepción, el riesgo de transmisión al feto es de 8.7%.

Si la infección primaria ocurre en el 1º, 2º o 3er trimestre del embarazo el riesgo de infección congénita es de aproximadamente el 25%, 50% y 75% respectivamente.

II
(E. Shekelle)
Nyholm J, 2010

E

La prevalencia de la infección adquirida por CMV en Recién Nacidos (RN) prematuros oscila del 12% al 22%, dependiendo de la edad gestacional, el número de transfusiones que reciban, la proporción de niños alimentados con leche materna y la prevalencia en mujeres en edad reproductiva.

III
(E. Shekelle)
Alarcón A, 2011

E

La infección también puede ocurrir en mujeres previamente inmunes; por reactivación o reinfección viral. En esta situación, solo del 1% al 2% de los fetos se infectan, y la gran mayoría de los infectados (>90%) estarán asintomáticos al nacimiento. El 10% a 15% de los niños con infección asintomática presentarán secuelas de la infección a largo plazo.

III
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009

E

El CMV pertenece a la familia herpesviridae, este grupo de virus tiene la tasa más elevada de transmisión de la madre hacia el feto tanto por vía transplacentaria como intraparto o postnatal.

III
(E. Shekelle)
Jasso L, 2011

E

Debido a su alta prevalencia, el CMV congénito es una de las causas más frecuentes de retraso psicomotor y la principal de sordera neurosensorial de origen infeccioso.

III
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009
Amir J, 2010

E

Cuando la infección es adquirida por la reactivación de una infección materna, ocasionalmente se asocia a enfermedad en el recién nacido de término, debido a que nace con anticuerpos protectores adquiridos en forma pasiva.

Los recién nacidos prematuros de muy bajo peso y menores de 28 semanas tienen un sistema inmune inmaduro y antes de las 28 semanas no hay transferencia placentaria de inmunoglobulinas maternas, por lo que pueden tener un curso sintomático y en ocasiones grave.

III
(E. Shekelle)
Alarcón A., 2011

- E** La tasa de virolactia (aislamiento en leche materna del virus por cultivo) en mujeres CMV seropositivas oscila entre 13% a 85% y la proporción es aún mayor (20% a 97%) cuando se emplea la reacción en cadena de la polimerasa para la detección del DNA del CMV (DNA-lactia). La tasa de transmisión en recién nacidos prematuros expuestos a leche materna positiva a CMV es entre 5%-50%.
III
(E. Shekelle)
Alarcón A., 2011
- E** En la leche materna de mujeres CMV seropositivas, el número de copias aumenta y alcanza su pico máximo entre la 4ª a la 8ª semana de la gestación y posteriormente la carga se reduce hasta desaparecer entre la semana 9 a la 12 del postparto.
III
(E. Shekelle)
Alarcón A., 2011
- E** Entre 10% y 90% de los niños adquieren el CMV durante el primer año de vida.
IIb
(E. Shekelle)
Kaye S., 2008
- R** La infección por CMV fuera del periodo perinatal, se adquiere en dos momentos de la vida; el primero, durante la infancia por contacto familiar y principalmente en guarderías, ya que el virus es excretado incluso por años a través de la orina, saliva y otros fluidos biológicos, lo que facilita su diseminación. El segundo, durante el inicio de la actividad sexual de acuerdo a la proporción de individuos susceptibles, por lo que es importante evaluar estas situaciones ante un caso sospechoso.
C
(E. Shekelle)
Suárez A, 2009
- R** La principal fuente de infección adquirida por CMV en el recién nacido es la leche materna cuando existe una tasa elevada de seropositividad en la población general y de madres CMV-positivas que excretan el virus en la leche; sin embargo cuando se trata de recién nacidos (RN) prematuros, no se justifica dejar de recomendar la lactancia materna debido a sus ventajas nutricionales e inmunológicas.
III
(E. Shekelle)
Alarcón A., 2011
- R** La infección congénita por CMV debe sospecharse desde la gestación si la embarazada presenta un síndrome mononucleósico o si tiene alto riesgo de infección, especialmente si trabaja o convive habitualmente con niños.
C
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009

R

Aunque es una de las primeras causas de infección perinatal en el mundo, su frecuencia no obliga a realizar tamizaje neonatal para buscar CMV, solo se requiere realizar en pacientes con características clínicas que hacen sospechar la infección en la etapa perinatal.

C
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009

4.2 VÍAS DE TRASMISIÓN DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS.

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

Existen 3 formas de adquirir la infección activa por CMV:

- a. Infección primaria, que ocurre cuando el virus infecta a un hospedero.
- b. Infección endógena, que ocurre en un paciente seropositivo quién sufre reactivación del virus latente.
- c. Reinfeción exógena. Paciente previamente infectado que adquiere una cepa diferente del virus.

III
(E. Shekelle)
Varani S, 2011

E

La gran mayoría de las infecciones congénitas por CMV se producen tras una primoinfección materna durante el embarazo, lo que ocurre entre el 1 y el 4% de las gestantes seronegativas. El 40% de los fetos se infecta y un 10% presenta síntomas al nacimiento, de los cuales, el 4% fallece y el 50% presenta secuelas permanentes. La infección puede ocurrir en mujeres previamente inmunes por reactivación o reinfeción viral. En esta situación el 1–2% de los fetos se infecta y la mayoría de los infectados están asintomáticos al nacimiento. Un 10–15% de los niños con infección asintomática presenta secuelas.

III
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009

E

La infección fetal puede ocurrir durante todo el embarazo, si bien la gravedad es mayor en el primer y el segundo trimestre y la posibilidad de transmisión es mayor en el tercer trimestre.

III
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009

E

La infección postnatal por CMV puede producirse por contacto con el tracto genital materno durante el parto, la leche materna, transfusiones sanguíneas o a través de la orina y saliva de pacientes infectados que excretan el virus.

III
(E. Shekelle)
Alarcón A, 2011
Ludwig A, 2009

E

La infección por CMV adquirida por transfusión de sangre infectada puede producir importantes complicaciones en prematuros. El riesgo de infección es más elevado cuantas más unidades se administren y sea mayor el número de donantes.

III
(E. Shekelle)
Alarcón A, 2011

E

El recién nacido puede adquirir el CMV al pasar a través del canal del parto o tomar leche materna. Solo el 5% a 10% de las embarazadas positivas para CMV excretan el virus en el tracto genital al nacimiento y en consecuencia, 25% a 50% de los recién nacidos se infectan.

El aislamiento del CMV en la leche materna identificado mediante cultivo de fibroblastos oscila entre 13% y 85%, o mediante PCR entre 20% y 97%, que incrementa a las dos semanas del nacimiento y alcanza su pico máximo entre la 4^a. y 8^a. semana, reduciendo entre la semana postnatal 9 y 12; sin embargo, la tasa de transmisión en prematuros va del 5% al 50%.

III
(E. Shekelle)
Alarcón A, 2011

E

En la transmisión nosocomial, alrededor del 1% de los recién nacidos de término eliminan CMV en orina; esta situación también ocurre en más del 10% de los recién nacidos prematuros durante más de un mes.

III
(E. Shekelle)
Alarcón A., 2011

R

La congelación de la leche materna a -20°C inactiva al CMV y reduce la tasa de transmisión pero no elimina completamente este riesgo.

C
(E. Shekelle)
Alarcón A, 2011

R

Ante la sospecha de infección activa por CMV en un paciente pediátrico, se deberán investigar las siguientes rutas de transmisión:

1. Infección primaria que ocurre cuando el virus infecta a un hospedero.
2. Infección endógena que ocurre en un paciente seropositivo quien sufre reactivación del virus latente.
3. Reinfección exógena. Paciente previamente infectado que adquiere una cepa diferente del virus.

C
(E. Shekelle)
Varani S, 2011

R

Cuando se sospecha infección posnatal por CMV investigar las siguientes vías de transmisión:

1. Contacto a través del canal de parto,
2. Ingestión de leche materna con infección reciente o activa por CMV durante la gestación.
3. Transfusiones sanguíneas, más frecuente en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer
4. A través de líquidos biológicos de pacientes infectados que excretan el virus, especialmente orina y saliva.

C
(E. Shekelle)
Alarcón A, 2011

El 1% de los recién nacidos, 5% a 10% de lactantes y 10% de los prematuros hospitalizados eliminan a través de orina el CMV durante más de un mes, por lo que la transmisión hospitalaria de este virus puede efectuarse a través de las manos del personal de salud o de fomites si no se realizan las precauciones estándar en forma adecuada.

R

- Una correcta higiene de manos con agua y jabón o con el uso de solución alcoholada minimiza el riesgo de transmisión nosocomial de CMV.
- Las trabajadoras embarazadas deben cumplir estrictamente con el lavado de manos antes y después del contacto con todo recién nacido de la Unidad ya que pueden adquirir la infección por CMV.

C
(E. Shekelle)
Alarcón A, 2011

4.3 FACTORES DE RIESGO PARA ADQUIRIR INFECCIÓN POR CMV EN LA EDAD PEDIÁTRICA.

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p> <p>El factor de riesgo más importante para infección materna por CMV durante el embarazo es la exposición frecuente y prolongada a niños pequeños, debido a que los menores de 2 años de edad excretan virus por orina y saliva durante un promedio de 24 meses. Esta exposición es más frecuente en el hogar y en guarderías, por lo cual estas mujeres tienen mayor riesgo de que su recién nacido desarrolle infección congénita sintomática por CMV.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Adler S., 2007</i></p>

E

Las mujeres embarazadas, sobre todo aquellas con deterioro de la respuesta inmune ya sea por inmunidad celular o humoral (VIH, cáncer, enfermedades reumatológicas, etc.) pueden transmitir el CMV al feto durante la gestación.

Se observa reducción de la gravedad de la enfermedad en niños nacidos de madres seropositivas, por lo que se presume que las infecciones recurrentes con inmunidad preexistente, reducen o eliminan la viremia materna, lo que protege al feto.

III

(E. Shekelle)

Adler S., 2007

R

Los factores de riesgo para el desarrollo de infección por CMV en niños son:

- Ser hijo de madre adolescente
- Presencia precoz del virus en la leche materna (primera semana de vida)
- DNA-lactia elevada en las primeras 4 semanas posparto
- Excreción viral prolongada a través de la leche materna
- Transfusión sanguínea
- Inmunocompromiso
- Prematurez
- Sepsis por otros microorganismos
- Ventilación mecánica prolongada

C

(E. Shekelle)

Kimberlin D, 2003

Alarcón A, 2011

Osawa R, 2009

R

Los factores de riesgo para un mal pronóstico son muerte, sordera, ceguera o déficit neurológico moderado a grave; incluye ultrasonido craneal anormal (OR 8.5, IC 95% 1.5-48), tomografía axial computarizada de cráneo anormal con OR de 21 (IC 95%, 2.5-195) y potenciales evocados anormales con OR 8.7 (IC 95%, 1.6-55).

C

(E. Shekelle)

Kylat R., 2006

Ante la sospecha de infección por CMV en el recién nacido por transmisión perinatal deberán investigarse los siguiente factores de riesgo:

1. En la embarazada:

- Exposición frecuente y prolongada a niños pequeños
- Enfermedades que comprometen la respuesta inmune (SIDA, Cáncer, Enfermedades Reumatológicas, etc.)
- Embarazo en adolescente
- Presencia precoz del virus en la leche materna (primera semana de vida)
- DNA-lactia elevada en las primeras 4 semanas posparto
- Excreción viral prolongada a través de la leche materna



C
(E. Shekelle)
Alarcón A, 2011
Adler S, 2007

2. En el niño

- Transfusión sanguínea
- Inmunocompromiso
- Prematurez
- Sepsis por otros microorganismos
- Ventilación mecánica prolongada



Para pronosticar el síndrome congénito por CMV es útil la determinación del estado serológico de las madres durante la gestación, lo que puede prevenir formas graves y secuelas de la enfermedad en el niño.

Una medida importante de Salud Pública es la prevención del desarrollo de este síndrome, efectuar medidas de higiene, detección previa al embarazo, y vacunación específica si se encuentra disponible.

C
(E. Shekelle)
Adler S, 2007



Una vez que se egresa del hospital a un paciente con CMV congénito, se requiere realizar higiene estricta de manos.

En mujeres embarazadas o aquellas en edad reproductiva, que deseen embarazarse y que estén en contacto con un niño infectado, se recomienda en forma estricta realizar el lavado de manos frecuente, no compartir objetos de higiene personal y evitar besar al niño en los labios.

C
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009

4.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN LA EDAD PEDIÁTRICA.

4.4.1 INFECCIÓN CONGÉNITA.

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p> <p>En una cohorte de 42 recién nacidos con infección sintomática confirmada, los hallazgos más frecuentes fueron hepato-esplenomegalia 19/42 (45%), trombocitopenia 21/42 (50%), transaminasemia 21/42(50%), ultrasonido craneal anormal 24/41(56%), tomografía craneal anormal 29/41 (71%) y resonancia magnética nuclear anormal17/19(89%).</p> <p>En esta misma cohorte los factores de riesgo para un mal pronóstico como muerte, sordera, ceguera o déficit neurológico fueron ultrasonido craneal anormal (OR 8.5), tomografía de cráneo anormal (OR 21) y potenciales evocados anormales (OR 8.7).</p>	<p>IIb (E. Shekelle) <i>Kylat R, 2006</i></p>
<p>E</p> <p>Los niños con infección congénita sintomática tienen un mal pronóstico, el 10-15% tendrán síntomas al nacimiento. La ictericia, hepato-esplenomegalia y petequias son los síntomas más frecuentes en neonatos presentes en 2/3 de los niños infectados. Las secuelas que pueden desarrollar son: microcefalia, retraso mental, alteraciones motoras, pérdida auditiva bilateral o unilateral, alteraciones visuales y convulsiones.</p>	<p>IIb (E. Shekelle) <i>Seale H, 2009</i></p>
<p>E</p> <p>Sólo el 10% de los niños infectados presentan síntomas en el momento del nacimiento; las manifestaciones más frecuentes son petequias, hepato-esplenomegalia, ictericia y microcefalia; menos frecuente calcificaciones cerebrales, prematuridad, retraso en el crecimiento intraútero y coriorretinitis. La hipoacusia sólo es detectable en el 30-50% de los casos durante el primer mes de vida.</p>	<p>IIb (E. Shekelle) <i>Pinillos P, 2009</i></p>
<p>E</p> <p>Las alteraciones ultrasonográficas en mujeres gestantes con infección primaria por CMV predicen sólo un tercio de los casos sintomáticos.</p>	<p>IIb (E. Shekelle) <i>Guerra B, 2008</i> <i>Guerra B, 2000</i></p>

R

Se debe monitorizar a las mujeres embarazadas con infección por CMV primaria comprobada, mediante ultrasonido fetal ya que es la única manera de encontrar anomalías causadas por infección congénita. Las anomalías identificadas incluyen, en orden de frecuencia e importancia:

- Intestino hiperecogénico
- Ventriculomegalia
- Retraso en el crecimiento intrauterino
- Hidronefrosis
- Hidrops fetal
- Hepatomegalia
- Atrofia cortical
- Calcificaciones intracraneanas
- Grosor placentario aumentado

Si en una embarazada se encuentra alguna de estas alteraciones, se debe investigar en forma intencionada infección por CMV.

B**(E. Shekelle)***Guerra B, 2008**Guerra B, 2000***R**

La realización de punción amniótica para hacer cultivo, PCR cualitativa, y PCR cuantitativa, debe ser cuidadosamente evaluada y sólo considerarse en casos seleccionados.

El momento más adecuado para realizar la amniocentesis es después de las 20 semanas de gestación para evitar falsos negativos ya que la excreción urinaria fetal de CMV, inicia después de la semana 20 a 21.

Este procedimiento debe realizarse por personal capacitado para evitar complicaciones (aborto espontáneo, infecciones bacterianas).

El valor de corte de PCR cuantitativa de $\geq 10^5$ copias/mL, predice infección congénita sintomática al nacimiento con una sensibilidad del 81.8%, especificidad y VPP del 100% y VPN de 91.6%.

B**(E. Shekelle)***Guerra B, 2000**Guerra B, 2008*

R

Las presentaciones clínicas más frecuentes en los RN sintomáticos que deben investigarse son: hepato-esplenomegalia, trombocitopenia, elevación de transaminasas y bilirrubinas (conjugada) en sangre, y microcefalia.

El 56% de los RN tienen afección en SNC observada por ultrasonido, 70% por tomografía y 89% por resonancia magnética. Las afecciones encontradas en SNC por imagen son: atrofia, hidrocefalia, paquigiria, liscencefalia, calcificaciones intracraneales, hipoplasia o ausencia del cuerpo calloso.

Los hallazgos oftalmológicos incluyen cataratas (7%), opacidad corneal (7%), hemorragia retiniana (5%), cicatrices retinianas (8%).

Otras alteraciones incluyen hernia inguinal, neumonitis, hipertensión pulmonar.

B
(E. Shekelle)
Kylat R, 2006

R

En recién nacidos prematuros o de término con alta sospecha de infección congénita por CMV que presenten en las primeras tres semanas de vida: neumonitis, hepatitis, enteritis, linfadenopatía o meningitis aséptica, debe buscarse intencionadamente la infección por este virus, incluyendo la realización de ultrasonido transfontanelar.

C
(E. Shekelle)
Kylat R, 2006
Seale H, 2009

R

Los niños con infección congénita sintomática pueden tener mal pronóstico; 10% a 15% tendrán síntomas al nacimiento como ictericia, hepato-esplenomegalia y petequias, que son los síntomas más frecuentes en neonatos.

Las principales secuelas descritas son: retraso mental, alteraciones motoras, pérdida auditiva bilateral o unilateral, alteraciones visuales y convulsiones. La hipoacusia es detectable en el 30 a 50% de los casos durante el primer mes de vida.

C
(E. Shekelle)
Seale H, 2009

R

La mayoría de los niños con infección congénita asintomática no desarrollan daño permanente, sin embargo se recomienda seguimiento para evaluar su desarrollo intelectual y neurofisiológico.

C
(E. Shekelle)
Seale H, 2009

4.4.2 INFECCIÓN POSTNATAL.

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p>	<p>La infección posnatal por CMV habitualmente es asintomática, debido a que suele resultar de una reactivación del virus en la madre y el niño nace con anticuerpos protectores. Sin embargo, el RN prematuro de muy bajo peso tiene una cantidad de anticuerpos transferidos menor y puede presentar una infección sintomática.</p> <p style="text-align: right;">III (E. Shekelle) <i>Alarcón A., 2011</i></p>
<p>E</p>	<p>La infección adquirida sintomática por CMV en el RN típicamente se manifiesta con hepatitis, neutropenia, trombocitopenia o apariencia séptica. La neumonitis y la enteritis son menos frecuentes, pero muy características.</p> <p style="text-align: right;">III (E. Shekelle) <i>Alarcón A., 2011</i></p>
<p>R</p>	<p>En algunos RN prematuros, la infección posnatal sintomática por CMV se manifiesta como sepsis, con apnea y bradicardia, por lo que se recomienda que además de realizar cultivos para buscar agentes bacterianos y hongos, se investigue en forma intencionada infección por CMV.</p> <p style="text-align: right;">C (E. Shekelle) <i>Alarcón A., 2011</i></p>
<p>E</p>	<p>La neumonitis es indistinguible de otros tipos de neumonía atípica en el neonato, como la producida por <i>Chlamydia trachomatis</i> o el virus sincitial respiratorio (VSR). Generalmente el curso es afebril, con aumento de secreciones de vías respiratorias altas, taquipnea, tos (en ocasiones paroxística), incremento progresivo de las necesidades de oxígeno y apnea. La radiografía de tórax puede mostrar atrapamiento aéreo, infiltrados parahiliares y grados variables de atelectasia.</p> <p style="text-align: right;">III (E. Shekelle) <i>Alarcón A., 2011</i></p>

E

La hepatitis suele ser poco sintomática, en la mayoría de los casos se manifiesta por hepatomegalia o hepatoesplenomegalia, ictericia leve con incremento moderado de transaminasas. Puede presentarse un curso grave con afección multisistémica, hipertensión portal y progresión a cirrosis.

Las transaminasas pueden alcanzar su valor máximo en la semana 2 a 3 de la infección, y disminuyen a valores normales en la semana 5 a 6, aunque pueden permanecer elevadas durante meses.

III
(E. Shekelle)
Alarcón, 2011

E

La enteritis se manifiesta con distensión y dolor abdominal, vómito y diarrea acuosa. En ocasiones el cuadro clínico es más grave con aparición de sangrado gastrointestinal, el diagnóstico diferencial debe efectuarse con enterocolitis necrosante. En RN prematuros, la perforación ileal y la estenosis colónica son complicaciones poco comunes asociadas a la infección gastrointestinal por CMV.

III
(E. Shekelle)
Alarcón A, 2011

E

Alrededor del 96% de las madres seropositivas para CMV tienen reactivación del virus durante la lactancia y su eliminación a través de la leche materna; la transmisión es de alrededor de 38% y el 18% de los niños expuestos pueden infectarse.

I**ib**
(E. Shekelle)
Bevot A, 2012

E

En recién nacidos de pretérmino que adquirieron la infección por CMV a través de leche materna, se analizó el valor de la Proteína C Reactiva encontrándose elevada en 10 a 20 mg/L, en comparación con los controles no infectados, ($P=0.001$). Valores mayores de proteína C reactiva no se asociaron con infección por CMV.

I**ib**
(E. Shekelle)
Neuberger, 2006

R

Aunque la infección posnatal por CMV en muchas ocasiones es asintomática, debe sospecharse en el RN prematuro alimentado con leche materna o que haya recibido transfusiones, que pasadas las 3 o 4 semanas de vida muestre un deterioro clínico, especialmente en presencia de neutropenia, plaquetopenia, hepatoesplenomegalia, aumento moderado de la proteína C reactiva, elevación de enzimas hepáticas o colestasis.

C
(E. Shekelle)
Alarcón A, 2011

4.4.3 INFECCIÓN EN EDADES POSTERIORES A LA NEONATAL.

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p>E</p>	<p>En Estados Unidos de Norte América el 30% a 70% de los niños se infectan con CMV en la edad escolar. Los humanos son los únicos hospederos para el CMV, la infección requiere del contacto con secreciones que contiene el virus. Las vías comunes de infección incluyen transmisión horizontal (más frecuente entre familiares), o vía sexual.</p>	<p>Ia (E. Shekelle) <i>Osawa R, 2009</i></p>
<p>E</p>	<p>La infección por CMV en pacientes inmunocompetentes generalmente se presenta con síntomas similares a mononucleosis con fiebre, malestar general, hepato-esplenomegalia, alteración de enzimas hepáticas y su evolución generalmente es benigna. El 10% de los pacientes críticamente enfermos pueden desarrollar enfermedad grave con neumonitis y afección neurológica.</p>	<p>Ia (E. Shekelle) <i>Osawa R, 2009</i></p>
<p>E</p>	<p>Otras alteraciones clínicas asociadas a infección por CMV en pacientes inmunocompetentes incluyen síndrome de Guillian-Barré, meningoencefalitis, anemia hemolítica y trombocitopenia.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Varani S, 2011</i></p>
<p>R</p>	<p>En niños inmunocompetentes que cursen con síndrome de mononucleosis y desarrollen manifestaciones clínicas como síndrome de Guillian-Barré, meningoencefalitis, anemia hemolítica y trombocitopenia, se recomienda investigar en forma intencionada, infección por CMV, para definir si requiere manejo específico.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Varani S, 2011</i></p>
<p>E</p>	<p>Numerosos estudios muestran que los virus Epstein Barr y Citomegalovirus pueden infectar pacientes inmunocompetentes en forma simultánea con otros agentes como virus sincitial respiratorio (VSR), <i>Chlamydia pneumoniae</i>, herpesvirus 6, virus de sarampión y otros.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Wang X, 2010</i></p>

E

La sintomatología es más grave en pacientes coinfectados con virus Epstein Barr y Citomegalovirus o con algún otro patógeno en coinfección. La aparición de fiebre, exantema, linfadenopatía, hepatomegalia, linfocitosis atípica >10% y pruebas de funcionamiento hepático anormales son datos frecuentes. Además el tiempo de estancia hospitalaria y la duración de la fiebre son mayores en estos pacientes que en pacientes no coinfectados.

III
(E. Shekelle)
Wang X, 2010

R

En pacientes pediátricos hospitalizados con síndrome de mononucleosis, en los que se identifica como etiología CMV o virus Epstein-Barr (EB), o si existe la sospecha de participación de otros virus respiratorios, deberán investigarse ya que puede asociarse hasta en el 68.9% otro patógeno respiratorio como virus sincitial respiratorio (VSR), *Chlamydia pneumoniae*, herpesvirus 6, virus de sarampión y otros virus.

C
(E. Shekelle)
Wang X, 2010

4.4.4 INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN EL PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO.

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p> <p>La infección por CMV puede causar enfermedad grave en el hospedero inmunocomprometido con VIH/SIDA y los trasplantados. Los pacientes críticamente enfermos internados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) pueden desarrollar enfermedad por CMV hasta en el 36% de los casos, como resultado de alteraciones en el sistema inmune.</p>	<p>Ia (E. Shekelle) <i>Osawa R, 2009</i></p>
<p>E</p> <p>El CMV es la causa más frecuente de complicaciones infecciosas en los primeros 100 días postrasplante. Cuando el receptor del trasplante es positivo para CMV la incidencia de infección es de 25% al 40% independientemente del estatus del donador. La incidencia de infección en receptores negativos con donador positivo para CMV es de 50% a 75%. Si ambos son negativos la incidencia es del 5%.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Chakravarti A, 2009</i></p>

E

Estudios de cohorte muestran que la infección por CMV se asocia con un incremento de rechazo del órgano trasplantado (riñón, hígado, pulmón); en el caso de pulmón además se asocia a bronquiolitis obliterante.

III
(E. Shekelle)
Varani S, 2011

R

Los pacientes trasplantados con alto riesgo (57.1%) para el desarrollo de infección por CMV por su estatus serológico D+/R- (Donador +/Receptor -), requieren profilaxis para este virus.

C
(E. Shekelle)
Bhat V, 2010

E

La infección por CMV en pacientes inmunocomprometidos (con VIH/SIDA, trasplante de médula ósea o de órganos sólidos) con deficiencia inmune combinada grave, es causada generalmente por reactivación del virus latente y puede ocasionar manifestaciones graves de la enfermedad. Durante la replicación activa del virus en estas circunstancias, el CMV es capaz de infectar diferentes tipos de células involucrando diferentes órganos y sistemas, sin embargo, los signos y síntomas de la infección por CMV pueden ser sutiles o inespecíficos, por lo que se requiere de un alto índice de sospecha para efectuar un diagnóstico y tratamiento oportunos.

III
(E. Shekelle)
Eisntein E, 2010

E

El CMV permanece latente en los leucocitos y puede reactivar la replicación viral conforme avanza la edad o por el uso de terapia inmunosupresora posterior al trasplante (de médula ósea o de órgano sólido). En este caso, la infección primaria se refiere a la reactivación del virus del donador en un receptor seronegativo para CMV, la infección secundaria ocurre cuando el virus latente endógeno del receptor seropositivo para CMV se reactiva, y la reinfección se refiere a la reactivación del CMV del donador en un receptor seropositivo.

III
(E. Shekelle)
Chakravarti A, 2009

E

En niños con infección por VIH la coinfección con CMV acelera la progresión del VIH comparado con aquellos niños no infectados por CMV. El riesgo de progresión de la infección por VIH en los coinfectados es de 2.6 (IC 95% 1.1 - 6.0). Los coinfectados tienen mayor riesgo de desarrollar manifestaciones del sistema nervioso central.

IIb
(E. Shekelle)
CDC, 2008

E

La retinitis por CMV es la manifestación más frecuente y grave en los niños infectados por VIH y ocurre en aproximadamente el 25% de los pacientes. En niños pequeños puede presentarse en forma asintomática y ser descubierta en un examen de rutina. En niños mayores se manifiesta como pérdida de la visión periférica o reducción de la visión central. Los niños con cuenta de linfocitos TCD4 $<100 /\text{mm}^3$ tienen mayor riesgo para el desarrollo de retinitis que los pacientes con cuentas mayores de linfocitos TCD4.

IIb

(E. Shekelle)

CDC, 2008

Douglas A, 2011

R

En niños con VIH en quienes se sospeche la participación extraocular por CMV, debe investigarse en forma intencionada manifestaciones en pulmón, hígado, páncreas, tracto gastrointestinal, riñón y sistema nervioso central.

Puede haber síntomas inespecíficos tales como fiebre, pobre ganancia de peso, anemia, trombocitopenia, o deshidrogenasa láctica elevada.

Las manifestaciones gastrointestinales incluyen colitis, úlceras esofágicas, gastritis, alteraciones hepáticas o colangiopatía; puede presentarse esofagitis con odinofagia, dolor abdominal y hematoquecia.

La neumonía intersticial se manifiesta con dificultad respiratoria, tos seca y pocos hallazgos a la auscultación.

En sistema nervioso central se presenta encefalopatía, mielitis, polirradiculoneuropatía y demencia.

B

(E. Shekelle)

CDC, 2008

R

- Los pacientes coinfectados con VIH y CMV con inmunocompromiso grave (adolescentes y adultos con linfocitos CD4 $<50 \text{ células}/\text{mm}^3$ y en otras edades pediátricas con CD4 $<5\%$.) deberá realizarse examen de retina cada 6 meses.
- En todos los niños con coinfección CMV/VIH debe efectuarse la búsqueda intencionada de alteraciones visuales.
- Se debe considerar profilaxis con valganciclovir en adolescentes y adultos con CD4 $<50 \text{ células}/\text{mm}^3$, y en otras edades pediátricas con CD4 $<10\%$.

B

(E. Shekelle)

CDC, 2008

R

Los lactantes expuestos al VIH, y los niños, adolescentes y adultos infectados con VIH que son seronegativos para CMV y requieren transfusión sanguínea se les debe administrar solamente productos seronegativos para CMV o leucorreducidos cuando no es una situación de emergencia.

B
(E. Shekelle)
CDC, 2008

R

El método primario para prevenir enfermedad grave por CMV en pacientes infectados por el VIH es la identificación temprana de manifestaciones de la enfermedad y la prevención del desarrollo de inmunosupresión grave mediante el tratamiento antirretroviral altamente activo (TAARA).

Los niños menores de 5 años VIH positivos con infección por CMV, con linfocitos CD4 $<50/\text{mm}^3$, o CD4 $<5\%$, deben recibir una evaluación de retina cada 6 meses por un oftalmólogo experto.

B
(E. Shekelle)
CDC, 2008

R

En niños con leucemia coinfectados con virus Herpes 6 y CMV, se debe investigar la presencia de episodios de fiebre y neutropenia, que en ellos se presenta con mayor frecuencia y duración.

B
(E. Shekelle)
Loutfy S, 2010

R

Investigar la reactivación del CMV en pacientes pediátricos con enfermedad reumatológica, principalmente en pacientes con lupus eritematoso Sistémico (LES), lo que sugiere una alteración del sistema inmune que lo predispone. Clínicamente se manifiesta por retinitis, neumonitis, hepatitis, esofagitis, enteritis, pancreatitis y anomalías hematológicas.

III
(E. Shekelle)
Eisenstein E, 2010

4.5 DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS.

4.5.1 DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN FETAL.

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p> <p>La demostración de seroconversión es el método más confiable para el diagnóstico de la infección primaria durante el embarazo. Si no es posible demostrar la seroconversión por IgM, se requiere realizar cultivo o PCR séricos, que pueden ser negativos en las dos primeras semanas para descartar infección congénita.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Alarcón A, 2011</i> <i>Baquero-Artiago F, 2009</i> <i>Pinillos-Pisón R, 2009</i></p>
<p>E</p> <p>Se considera diagnóstico de infección por CMV cuando la PCR es positiva en sangre, saliva y líquido cefalorraquídeo (LCR). La PCR realizada mediante sangre seca en papel filtro obtenida de talón o pruebas metabólicas realizadas antes de las dos primeras semanas de vida, tiene una especificidad de 99-100% con una sensibilidad del 28-100%. Cuando se realiza la detección de anticuerpos IgM, se confirma la infección congénita; sólo en el 70% de los recién nacidos infectados se detecta al nacimiento.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Alarcón A, 2011</i> <i>Baquero-Artiago F, 2009</i> <i>Pinillos-Pisón R, 2009</i></p>
<p>R</p> <p>El diagnóstico de infección fetal debe realizarse mediante amniocentesis a partir de la semana 21 de gestación. El cultivo viral del líquido amniótico tiene una especificidad del 100%. El mejor método diagnóstico es la PCR. Ante la imposibilidad de realizar un diagnóstico de exclusión de la infección congénita por PCR en sangre seca (papel filtro de tamiz neonatal). Una alternativa es el estudio de sangre fetal obtenida mediante cordocentesis.</p>	<p>C (E. Shekelle) <i>Alarcón A, 2011</i> <i>Baquero-Artiago F, 2009</i></p>

E

La cuantificación de la viremia o antigenemia en la embarazada no tiene utilidad para detectar la posibilidad de transmisión vertical por su baja sensibilidad y especificidad. El cultivo viral del líquido amniótico tiene una especificidad del 100%, pero tiene muchos falsos negativos (baja sensibilidad). El mejor método diagnóstico es la PCR (sensibilidad 90 a 98% y especificidad 92 a 98%), por lo que un resultado positivo confirma la infección fetal, mientras que un resultado negativo la hace improbable.

III**(E. Shekelle)***Baquero-Artiago F, 2009***R**

Se recomienda la realización de PCR cuantitativa en líquido amniótico ya que se ha encontrado que $\geq 10^5$ copias/mL tiene alta especificidad en el diagnóstico de infección congénita sintomática. Por tanto se debe realizar a partir de la semana 21 de la gestación ya que puede ayudar a predecir el grado de afectación.

C**(E. Shekelle)***Baquero-Artiago F, 2009***R**

Las infecciones por CMV que se presentan en el primer trimestre tienen mayor gravedad, por lo que se recomienda realizar ultrasonido obstétrico. Los hallazgos que indican la infección congénita son: oligohidramnios o polihidramnios, hidrops fetal, retraso del crecimiento intrauterino, hepato-esplenomegalia, calcificaciones intrahepáticas, aumento de la ecogenicidad intestinal, microcefalia, dilatación ventricular, atrofia cortical y calcificaciones intracraneales. La presencia de anemia, trombocitopenia o elevación de enzimas hepáticas indica alta probabilidad de infección sintomática.

C**(E. Shekelle)***Baquero-Artiago F, 2009*

4.5.2 DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN EN EL RECIÉN NACIDO.

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p>E</p>	<p>El diagnóstico en el recién nacido se realiza mediante el aislamiento del virus o la identificación (por amplificación) del genoma viral mediante PCR en muestras de orina, sangre, saliva, líquido cefalorraquídeo, material de biopsia, heces o lavado bronquioalveolar dentro de las dos primeras semanas de vida (congénita) o después (congénita vs. adquirida). La identificación de anticuerpos IgM para CMV, tienen una sensibilidad del 30 al 40% y un resultado negativo no descarta el diagnóstico. La IgM puede tener falsos positivos, por lo que siempre debe confirmarse mediante cultivo o PCR cuantitativa.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Baquero-Artiago F, 2009</i></p>
<p>R</p>	<p>El diagnóstico de la infección por CMV en el recién nacido, se establece mediante la detección del virus en orina, en cultivo y por PCR, este último es el método diagnóstico más utilizado por su rapidez (24-48h), con una sensibilidad de 94.5% y especificidad de 99%. La PCR para CMV en saliva y en muestras de sangre seca (tamiz neonatal) con sensibilidad del 99% y una especificidad del 100%, por lo que deben considerarse para el diagnóstico de infección en el recién nacido.</p>	<p>C (E. Shekelle) <i>Baquero-Artiago F, 2009</i> <i>Boppana S, 2011</i> <i>Diestéfano A, 2008</i></p>
<p>E</p>	<p>El método diagnóstico de referencia para infección congénita es el aislamiento viral en cultivo de tejidos obtenidos de biopsia, o de muestras de orina o saliva tomadas los primeros 15 días de vida. El estudio anatomopatológico de la placenta puede contribuir al diagnóstico (son algunos hallazgos: inflamación, necrosis vellosa, presencia de cuerpos de inclusión de CMV).</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Diestéfano A, 2008</i> <i>Baquero-Artiago F, 2009</i></p>
<p>R</p>	<p>El diagnóstico de certeza de infección por CMV debe realizarse a los hijos de madres con primoinfección demostrada durante el embarazo, a los niños con infección fetal demostrada o alteraciones en el ultrasonido durante el embarazo y ante la presencia de signos clínicos o radiológicos sugestivos de infección al nacimiento.</p>	<p>C (E. Shekelle) <i>Baquero-Artiago F, 2009</i></p>

R

Cuando exista duda de si la infección fue congénita o perinatal se recomienda realizar PCR para CMV en sangre seca en papel filtro tomada al nacimiento (tamiz neonatal).

C
(E. Shekelle)
Diestéfano A, 2008

R

El estudio de PCR en tiempo Real en saliva seca o líquida tiene una sensibilidad del 97% y una especificidad de 99.9% comparada con el cultivo rápido en saliva.

El estudio en saliva tiene mayor sensibilidad que el uso de muestras de sangre seca para el diagnóstico de infección congénita por CMV.

C
(E. Shekelle)
Kadambari S, 2011

4.5.3 DIAGNÓSTICO FUERA DEL PERIODO NEONATAL.

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p>E</p>	<p>La infección adquirida debe considerarse muy probable si los síntomas se inician después de la semana 3 a 4 de vida extrauterina. El diagnóstico se basa en el aislamiento del virus o la identificación de su genoma mediante PCR en muestras biológicas.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Baquero-Artiago F, 2009</i></p>
<p>E</p>	<p>La detección de anticuerpos IgG anti CMV, en el recién nacido o lactante durante los primeros 9 a 12 meses de vida, traducen transmisión transplacentaria. La determinación de anticuerpos IgM anti-CMV indica infección activa; su ausencia no descarta la infección, y su presencia no la confirma con seguridad, ya que la técnica puede tener falsos positivos o negativos.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Baquero-Artiago F, 2009</i></p>
<p>R</p>	<p>La carga viral en orina (viruria), ha sido propuesta como marcador pronóstico del desarrollo de pérdida auditiva.</p>	<p>B (E. Shekelle) <i>Binda S, 2010</i></p>
<p>R</p>	<p>La búsqueda sistemática de CMV en orina es recomendable en los recién nacidos hijos de madre infectada con VIH, RN prematuros de bajo peso, especialmente menores de 32 semanas y peso inferior a 1,500 g.</p>	<p>C (E. Shekelle) <i>Baquero-Artiago F, 2009</i></p>

E

La sensibilidad de la antigenemia para identificar infección por CMV es de 81% (IC 95% 69.7-89.1). Con mayor número de células positivas en pacientes sintomáticos.

IIb
(E. Shekelle)
Binda S, 2010

E

Pasado el período de dos a tres semanas, ni el cultivo en la orina ni la detección del virus en la sangre o las serologías permiten diferenciar entre infección congénita o adquirida, puesto que la presencia del virus puede deberse a una infección perinatal o adquirida.

III
(E. Shekelle)
Pinillos-Pisón R, 2009

R

Se recomienda la recuperación del virus en pacientes gravemente enfermos (con daño a órgano específico) mediante cultivo celular a partir de tejidos (biopsias gastrointestinales, tejido pulmonar) o lavado bronquioalveolar donde puede observarse el efecto citopático del virus.

La tinción con anticuerpos monoclonales puede acortar el tiempo diagnóstico de infección.

En pacientes mayores de un año de edad la presencia de IgM anti-CMV más un cuadro clínico de Síndrome de Mononucleosis es diagnóstico, así como un incremento en la cantidad de IgG anti-CMV en dos muestras con una diferencia de dos semanas entre ellas.

C
(E. Shekelle)
CDC, 2008

4.6 TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS.

4.6.1 TRATAMIENTO PARA LA INFECCIÓN EN EL RECIEN NACIDO.

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p> <p>El tratamiento de la infección congénita por CMV sintomática mejora el pronóstico audiológico. El ganciclovir y valganciclovir son dos medicamentos antivirales que son efectivos en el tratamiento de neonatos con esta enfermedad.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Nassetta L, 2009</i></p>
<p>E</p> <p>El principal inconveniente del ganciclovir es que su mayor efectividad se obtiene mediante la administración intravenosa y requiere hospitalización prolongada; además, es necesario mantener una vía intravenosa, por lo que existe el riesgo de que los niños desarrollen infecciones nosocomiales.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Baquero-Artiago F, 2009</i></p>

E

El uso del valganciclovir es una alternativa en el tratamiento ambulatorio. El objetivo del tratamiento deberá ser lograr la supresión de la carga viral en plasma y mantener la negativización del CMV en orina, durante su administración.

III
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009

R

Todos los neonatos con infección sintomática y afectación del SNC deben recibir tratamiento para prevenir el desarrollo de hipoacusia progresiva y secuelas graves.

C
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009
Kimberlin D, 2003

R

El tratamiento antiviral también está indicado en neonatos sintomáticos sin afección del SNC con deterioro multisistémico o riesgo de vida. Se recomienda en recién nacidos con formas leves o monosintomáticos, ya que el riesgo de hipoacusia parece similar al de los niños con afección neurológica.

C
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009

E

El efecto adverso más frecuente del ganciclovir y en menor grado del valganciclovir (60% y 40% respectivamente) es la neutropenia. Particularmente peligrosa en pacientes prematuros hospitalizados en terapias intensivas.

III
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009
Amir J, 2010
Nassetta, 2009

E

Otros efectos adversos que se presentan con menor frecuencia para ambos medicamentos, son trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, fiebre y erupciones cutáneas, y en el caso de ganciclovir, los asociados a la vía vascular (flebitis, infección asociada a catéter venoso central, etc.).

III
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009

E

La infección adquirida por CMV en el recién nacido de término, suele resolverse espontáneamente, por lo que no está indicado el tratamiento sistémico.

III
(E. Shekelle)
Alarcón A, 2011

E

Existen otros tratamientos antivirales en la infección congénita como es el foscarnet, indicado en casos de infección por CMV si no pueden emplearse los anteriores y principalmente para pacientes con coriorretinitis activa. (No disponible en México). Medicamento con alta nefrotoxicidad.

III
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009

E

En estudios recientes se ha comprobado que se alcanzan niveles séricos equivalentes con el uso de valganciclovir oral a 32 mg/kg/día en dos dosis, igual al ganciclovir intravenoso a 12 mg/k/día.

II
(E. Shekelle)
Ludwig A, 2009
Nassetta L, 2009
Kimberlin D, 2008

E

La profilaxis o tratamiento con inmunoglobulina humana inespecífica intravenosa (IG_CMV), para infección adquirida en el RN pretérmino no ha mostrado beneficios que justifiquen su uso.

III
(E. Shekelle)
Alarcón A, 2011

Indicaciones de Tratamiento farmacológico:

R

1. Recién nacido con infección congénita por CMV sintomática, con afectación de SNC (microcefalia, alteraciones en los estudios de gabinete, PCR-CMV positivo, alteraciones del citoquímico de LCR, corioretinitis o sordera neurosensorial). El fármaco de elección es ganciclovir a 12 mg/Kg/día IV, en dos dosis durante 6 semanas y cambiar a valganciclovir después de obtener el uso compasivo y el niño tenga adecuada tolerancia.
2. La duración mínima es de 6 semanas, pero puede prolongarse hasta 6 meses en paciente con afección neurológica o gravemente sintomáticos.
3. Se debe considerar el uso de ganciclovir en:
 - Neonatos sin afectación del SNC con un síntoma o con una afección leve.
 - En lactantes entre uno y seis meses sintomáticos con afectación del SNC, diagnosticados en forma retrospectiva.

C
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009
Nassetta L, 2009

R

Los niños mayores de 6 meses diagnosticados en forma retrospectiva, no necesariamente requieren tratamiento, sólo cuando se detecta hipoacusia progresiva antes de año de vida.

- Iniciar valganciclovir durante un mínimo de 6 semanas y máximo de 6 meses.

C
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009
Nassetta L, 2009
Schulzke S, 2006

R

Los niños mayores de un año diagnosticados retrospectivamente no se recomienda iniciar tratamiento, sin embargo, si requieren se efectúe un control audiológico seriado, ya que la pérdida auditiva puede desarrollarse hasta los 6 años de vida.

C
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009

R

Son indicaciones de tratamiento antiviral específico:

- Recién nacido con enfermedad adquirida de órgano-específico como: síndrome séptico, neumonitis con necesidad de oxigenoterapia, o ventilación mecánica, hepatitis colestásica o con aumento moderado (>3 veces de lo normal) o progresivo de transaminasas, enterocolitis hemorrágica, diarrea grave o meningoencefalitis.

Iniciar tratamiento con Ganciclovir a 12 mg/Kg/día IV en dos dosis. La duración del tratamiento debe ser de 2 semanas evaluando la respuesta clínica. Si los signos desaparecen se suspende el tratamiento. Si se observa mejoría pero persisten los síntomas o signos de enfermedad, el tratamiento debe prolongarse por una o dos semanas más.

C
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009
Alarcón A, 2011

R

Cuando hay neutropenia grave (<500 neutrófilos/mm³) secundaria al uso de ganciclovir, la recomendación es utilizar factor estimulante de colonias de granulocitos y la suspensión temporal del tratamiento. Por lo tanto, se recomienda hacer hemograma semanal durante el tratamiento antiviral.

C
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009

R

La dosis recomendada de valganciclovir es de 32 mg/kg/día dividida en dos dosis por vía oral y su uso debe limitarse para continuación y mantenimiento del tratamiento inicial con ganciclovir endovenoso (2 a 3 semanas); en enfermedad leve (a completar seis semanas) y en profilaxis en inmunocomprometidos.

C
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009
Kadambari S, 2011

4.6.2 TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POSTNATAL POR CITOMEGALOVIRUS.

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E La terapia antiviral está indicada, en lactantes menores de 6 meses sin hipoacusia, o con hipoacusia leve a moderada para intentar preservar la función auditiva.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Baquero-Artiago F, 2009</i></p>
<p>E El uso de la PCR cuantitativa (carga viral) es útil para monitorizar el curso de la infección en respuesta al tratamiento antiviral.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Alarcón A, 2011</i></p>
<p>R El tratamiento antiviral de niños diagnosticados con infección congénita fuera del periodo neonatal debe ser individualizado, tomando en cuenta la carga viral, y con la finalidad de preservar la función auditiva.</p>	<p>C (E. Shekelle) <i>Baquero-Artiago F, 2009</i></p>
<p>R El fármaco de elección es el ganciclovir a una dosis de 12 mg/Kg/día, intravenoso, dividido en dos dosis durante 6 semanas. No se recomienda el ganciclovir oral debido a su pobre biodisponibilidad oral y se requieren dosis elevadas para obtener niveles adecuados.</p>	<p>C (E. Shekelle) <i>Baquero-Artiago F, 2009</i></p>
<p>R Los lactantes entre uno y seis meses sintomáticos con afectación del SNC, diagnosticados en forma retrospectiva, deben recibir tratamiento con ganciclovir.</p>	<p>C (E. Shekelle) <i>Baquero-Artiago F, 2009</i></p>
<p>R La duración del tratamiento antiviral, en lactantes menores de 6 meses es de un mínimo 6 semanas y un máximo de 6 meses, para preservar la función auditiva.</p>	<p>C (E. Shekelle) <i>Baquero-Artiago F, 2009</i></p>

4.6.3 TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES Y EMBARAZO.

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p>E</p>	<p>Los pacientes que requieren trasplante de órgano sólido o de médula ósea que son seronegativos para CMV, requieren vigilancia serológica anual con la búsqueda intencionada de IgG e IgM, y en forma inmediata antes de realizar el trasplante, para definir el riesgo de infección al momento de trasplante, que de acuerdo al estado serológico del donante, planear lo que requiere el paciente, ya sea profilaxis, terapia preventiva o tratamiento para CMV.</p>	<p>Ia (E. Shekelle) <i>Huprikar S, 2007</i> <i>Ljungman P, 2010</i></p>
<p>E</p>	<p>El riesgo de infección y enfermedad en pacientes con trasplante de órgano sólido depende de la presencia o ausencia de CMV latente en el donador y el receptor. Los individuos con infección latente por CMV tienen anticuerpos IgG para CMV detectables y se definen como seropositivos para CMV.</p> <p>Los pacientes receptores del trasplante seropositivos (R+) tienen riesgo de desarrollar enfermedad por CMV independientemente del estado serológico del donador (D+, o D-), pero el mayor riesgo de infección y enfermedad por CMV ocurre cuando el receptor es seronegativo para CMV (R-) y el donador es seropositivo (D+), o recibe tratamiento con anticuerpos anti-linfocitos con alta dosis de esteroides posterior al trasplante.</p>	<p>Ila (E. Shekelle) <i>Huprikar S, 2007</i></p>
<p>R</p>	<p>En pacientes con trasplante renal e infección por CMV el tratamiento de elección es ganciclovir por vía intravenosa a dosis de 5 mg/Kg/dosis cada 12 horas, durante 14 días. Si existe afección del tubo digestivo o globo ocular o daño en el Sistema Nervioso Central (SNC), se debe prolongar hasta 21 días. En pacientes con insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse a la depuración de creatinina.</p>	<p>C (E. Shekelle) <i>Asberg A. 2007</i> <i>Torres-Madriz G, 2008</i></p>

R

En pacientes con trasplante de órgano sólido con manifestaciones clínicas leves (fiebre o síndrome vírico no grave), puede plantearse el tratamiento con valganciclovir por vía oral.

C
(E. Shekelle)
Asberg A, 2007
Torres-Madriz G, 2008

E

Para el tratamiento de infección por CMV resistente a ganciclovir o con leucopenia o neutropenia asociada a su uso, la alternativa es utilizar foscarnet.

III
(E. Shekelle)
Asberg A, 2007
Torres-Madriz G, 2008

E

La Inmunoglobulina específica para CMV (IG-CMV) tiene efectos inmunomoduladores y reduce la carga viral materna, la inflamación placentaria y mejora la nutrición y oxigenación fetal.

III
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009
Nigro G, 2005

E

La eficacia profiláctica de la IG-CMV en mujeres con primoinfección por CMV durante la gestación se documentó con la reducción de la infección congénita cuando las embarazadas recibieron 100 U/Kg hasta el nacimiento del producto, comparada con el 56% de aquellas que no la recibieron ($p < 0.001$).

III
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009

R

Durante el embarazo, no se recomienda el tratamiento antiviral para prevenir la infección fetal por CMV, debido a que los antivirales específicos para este virus tienen efectos teratogénicos en animales de experimentación, aunque en fetos que lo han recibido no se han documentado alteraciones.

C
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009

E

El uso de IG-CMV es más prometedor en embarazadas con infección fetal demostrada, se ha confirmado que su uso revierte alteraciones ecográficas fetales, sin causar efectos adversos significativos.

III
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009

R

En mujeres con alto riesgo de infección neonatal sintomática (carga viral en líquido amniótico $\geq 10^5$ copias/mL), debe valorarse el tratamiento con IG-CMV (200 U/Kg) para mejorar el pronóstico de la infección en el recién nacido.

C
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009

4.7 COMPLICACIONES SECUNDARIAS A LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS.

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p> <p>Las complicaciones que se presentan secundarias a la infección por CMV dependen de la edad en la que se adquiere esta infección y de acuerdo al momento en que se presenten pueden clasificarse en tempranas o tardías.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Baquero-Artiago F, 2009</i></p>
<p>E</p> <p>En la etapa prenatal la infección congénita lleva a la muerte hasta un 4% de los pacientes. Las complicaciones tempranas se presentan por disfunción hepática, daño cerebral grave por crisis convulsivas o hemorragia; trombocitopenia intensa o coagulación intravascular diseminada, o por infecciones bacterianas agregadas.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Baquero-Artiago F, 2009</i></p>
<p>R</p> <p>Los pacientes con infección congénita por CMV pueden presentar múltiples complicaciones en órgano blanco como cerebro, riñón, hígado y médula ósea, por lo que deben ser monitorizados en forma continua y en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.</p>	<p>C (E. Shekelle) <i>Baquero-Artiago F, 2009</i></p>
<p>E</p> <p>Las complicaciones tardías de la infección congénita son el daño en el desarrollo psicomotor, retraso cognitivo, hipoacusia de grados variables y coriorretinitis.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Baquero-Artiago F, 2009</i> <i>Douglas A. 2011</i></p>
<p>R</p> <p>Todos los recién nacidos con infección congénita por CMV deben recibir un control durante toda su infancia con vigilancia neurológico para detectar precozmente alteraciones del desarrollo psicomotor e hipoacusia. En niños con microcefalia o alteraciones estructurales cerebrales es fundamental un tratamiento rehabilitador precoz.</p>	<p>C (E. Shekelle) <i>Baquero-Artiago F, 2009</i></p>

E

Los pacientes con infección postnatal por CMV presentan alteraciones neurológicas y de la audición en forma gradual y se manifiestan durante los primeros años de la infancia.

III
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009

R

Los pacientes que presentan infección congénita o postnatal por CMV deben ser vigilados por un equipo multidisciplinario que incluya Pediatra, Neurólogo, Oftalmólogo, Otorrinolaringólogo y Especialista en Medicina Física y Rehabilitación, hasta la edad escolar para detectar de forma temprana las complicaciones e incidir en ellas precozmente.

C
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009

R

Las complicaciones de la infección por CMV se pueden presentar en cualquier persona incluso si la primoinfección es asintomática.

Las complicaciones asociadas fuera del periodo perinatal se pueden presentar en pacientes previamente sanos o en individuos postrasplantados o con otro tipo de inmunocompromiso, por lo que se debe tener especial atención ante síntomas que orienten a:

1. Neumonía intersticial
2. Hepatitis
3. Síndrome de Guillain Barré
4. Meningoencefalitis
5. Miocarditis
6. Trombocitopenia y anemia hemolítica
7. Exantema

C
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009

4.8 MEDIDAS DE PREVENCIÓN.

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p> <p>La infección posnatal es poco frecuente y habitualmente se desarrolla en forma asintomática, sin embargo, los pacientes prematuros, pueden presentar hasta en un 22% de los casos, enfermedad por CMV (dependiendo de la serie), debido a su inmadurez inmunológica. Entre menor es el peso y la edad gestacional, mayor es la posibilidad de presentar enfermedad grave.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Alarcón A, 2011</i></p>

E

La infección posnatal se adquiere a través del canal de parto, al ingerir leche materna de madres infectadas, a través de otros líquidos corporales como orina, saliva, o mediante transfusiones sanguíneas.

En prematuros, la transfusión de sangre es una de las principales vías de transmisión del CMV y desarrollo de enfermedad grave.

III
(E. Shekelle)
Alarcón A, 2011

R

Una de las estrategias para disminuir la posibilidad de infección en un recién nacido de bajo peso, debe estar encaminada a disminuir el número de leucocitos que se transfunden, para lo cual se utilizan filtros de leucocitos, hemoderivados del donante CMV seronegativo y sangre leucodepletada (<10⁶ leucocitos/bolsa). Lo anterior debe ser una obligación del servicio de neonatología a cargo del paciente, según la disposición de estos recursos y los factores de riesgos que el paciente presenta para adquirir una infección sintomática posnatal por CMV.

C
(E. Shekelle)
Alarcón A, 2011

E

La leche materna de madres seropositivas a CMV transmite el virus a los recién nacidos prematuros. En dos estudios prospectivos encontraron que el CMV se transmitió en 38% de los niños y de éstos, el 48% presentaron síntomas.

IIb
(E. Shekelle)
Hamprecht K, 2001
Meier J, 2005

E

Existen medidas para disminuir la concentración de virus en la leche materna, como congelarla a -20°C por 24 horas o hervirla a más de 63°C por 30 minutos. Desafortunadamente con estas medidas no se ha logrado desaparecer la presencia de casos graves y sí la pérdida de las propiedades biológicas de la leche materna.

III
(E. Shekelle)
Alarcón A, 2011

R

La decisión de hervir la leche materna o congelarla para su uso en neonatos prematuros debe individualizarse en madres con infección activa por CMV, de acuerdo a los factores de riesgo y los recursos de cada unidad y al análisis de riesgos y beneficios. Esta decisión debe tomarse por la madre, con la asesoría del médico pediatra o neonatólogo.

C
(E. Shekelle)
Alarcón A, 2011

E

El 1% de los recién nacidos y hasta el 10% de los lactantes eliminan CMV por la orina, y en el 10% de los prematuros se prolonga su eliminación por más de un mes.

IIb
(E. Shekelle)
Kaye S, 2008

E

Una de las principales vías de transmisión del CMV fuera del periodo neonatal, es a través de las manos del personal de salud y por fómites.
El CMV es muy lábil al jabón y a las soluciones con alcohol al 70%.

III
(E. Shekelle)
Alarcón A, 2011

R

En pacientes hospitalizados con infección por CMV, deben establecerse las Precauciones de Contacto y las Precauciones Estándar para disminuir la posibilidad de transmisión horizontal de esta infección, con énfasis en un adecuado programa de higiene de manos y aseo de equipo médico.

C
(E. Shekelle)
Alarcón A, 2011

R

El personal de salud femenino que labora con pacientes pediátricos y que curse con embarazo, debe realizar estrictamente las Precauciones de Contacto y Estándar para evitar la transmisión del CMV y el desarrollo de infección en ella y en su producto de la gestación.

C
(E. Shekelle)
Alarcón A, 2011

E

En un estudio fase 2, placebo controlado doble ciego se evaluó una vacuna recombinante de CMV, de la glicoproteína B de la envoltura asociada a un adyuvante aplicadas a mujeres seronegativas para CMV. Las dosis se aplicaron a los 0, 1 y 6 meses. Después de un año de seguimiento, se identificaron 49 infecciones confirmadas, 18 en el grupo de mujeres vacunadas y 31 en el grupo placebo ($P= 0.02$); la eficacia de la vacuna fue de 50% (IC 95%, 7-73). Se presentó una infección congénita en el grupo vacunado y 3 en el grupo placebo. El estudio fue detenido.

Ib
(E. Shekelle)
Pass R, 2009

R

Debido a que no existe una vacuna efectiva y a la falta de evidencia de la eficacia de las medidas profilácticas y terapéuticas en mujeres seronegativas, no se recomienda el tamizaje serológico para CMV en embarazadas de forma rutinaria: pero sí debe efectuarse una serología en la primera visita de control prenatal, para estimar el riesgo de infección y mencionar medidas preventivas. Esta deberá ser solicitada por el ginecólogo-obstetra o el médico familiar encargado del control prenatal, y de preferencia antes, en caso de que se trate de un embarazo planeado.

C
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009

E

La inmunoglobulina IgG específica humana contra CMV aplicada en mujeres embarazadas que presentan primoinfección ha demostrado disminuir la incidencia de infección congénita.

III
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009

R

En mujeres embarazadas en las que se demuestre la presencia de primoinfección por CMV, su producto puede ser beneficiado con la administración de IgG específica contra CMV a dosis de 200 U/Kg, vía intravenosa en forma mensual hasta después del parto, si se dispone de ella. Este tratamiento debe ser indicado por el especialista en perinatología.

C
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009

R

La profilaxis contra CMV en pacientes con trasplante sólido o de médula ósea está recomendada en situaciones específicas y deberá indicarse sólo por los médicos del equipo de trasplante. El tipo y tiempo de profilaxis dependerá del tipo de trasplante y el estatus serológico del donador y receptor inmediatamente previo al trasplante.

A
(E. Shekelle)
Knoll G, 2010
Huprikar S, 2007

R

Todos los pacientes que reciben trasplante renal o hepático (excepto D-/R-) deben recibir profilaxis para CMV con ganciclovir o valganciclovir oral por lo menos tres meses después del trasplante y por 6 semanas después del tratamiento con anticuerpo que depleta células T.

Profilaxis para trasplante renal: valganciclovir 900 mg VO c/ 24 h por 3-6 meses.

Profilaxis para trasplante hepático: Ganciclovir 5 mg/Kg IV c/ 24 h ó 1 g VO c/ 8 horas por 3-6 meses.

A
(E. Shekelle)
Knoll G, 2010
Huprikar S, 2007

R

Los pacientes que reciben trasplante de médula ósea alogénico o autólogo deben recibir profilaxis desde el día cero postrasplante con ganciclovir 5mg/Kg c/12 IV por 5-7 días, y continuar 5mg/Kg IV diario hasta completar 100 días.

A
(E. Shekelle)
Ljungman P, 2010

R

Los pacientes con HIV que desarrollaron alguna infección por CMV deben recibir tratamiento y al término de éste, se indica profilaxis secundaria hasta haber alcanzado una cuenta de CD4 >100 a 150 células/mL durante 3 a 6 meses. La dosis recomendada de valganciclovir es 900 mg vía oral cada 24 horas.

B
(E. Shekelle)
Sharma S, 2008

4.9 SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS.

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p> <p>Los estudios de agudeza auditiva en recién nacidos con infección congénita por CMV detectan menos del 50% de los casos, ya que ésta es progresiva. La hipoacusia se puede presentar en niños con infección asintomática y con o sin afectación del sistema nervioso central.</p>	<p>IIb (E. Shekelle) <i>Fowler K, 1997</i></p>
<p>E</p> <p>El desarrollo de vacunas y la detección temprana de la pérdida de la agudeza auditiva, son dos áreas importantes que deben seguir los programas para prevenir las consecuencias de la infección congénita por CMV.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Pass R, 2007</i></p>
<p>R</p> <p>Los pacientes con infección congénita por CMV deben recibir control clínico por un especialista en otorrinolaringología durante su infancia con control de potenciales evocados auditivos y audiometría conductual entre los 3 a 6 meses y al año, posteriormente en forma anual hasta los 3 años de vida.</p>	<p>C (E. Shekelle) <i>Baquero-Artiago F, 2009</i></p>
<p>R</p> <p>Si existe hipoacusia neurosensorial grave o profunda bilateral o hipoacusia profunda de un oído y moderada o grave en el otro, debe evaluarse la necesidad de un implante coclear. Las alteraciones cerebrales en niños sin retraso o con retraso leve o moderado no debe ser una contraindicación para la realización de un implante.</p>	<p>C (E. Shekelle) <i>Baquero-Artiago F, 2009</i></p>
<p>R</p> <p>La coriorretinitis puede aparecer tardíamente incluso en niños asintomáticos al nacimiento, lo que obliga a llevar controles oftalmológicos anuales hasta el fin de la edad escolar.</p>	<p>C (E. Shekelle) <i>Baquero-Artiago F, 2009</i></p>

E

Los pacientes con infección congénita por CMV presentan alteraciones en el desarrollo neurológico que se detectan tardíamente y cuando ya no es posible realizar intervenciones correctivas.

III
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009

R

Todos los niños infectados por CMV, sintomáticos o no, deben recibir evaluación neurológica, audiológica y oftalmológica al menos una vez al año hasta el final de la edad escolar para detectar oportunamente complicaciones.

IIIb
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009

R

Los pacientes con infección congénita o postnatal por CMV deben ser evaluados tempranamente por un neurólogo pediatra durante los primeros 6 años de vida para detectar oportunamente alteraciones en su desarrollo psicomotor, y llevar a cabo la terapia de rehabilitación correspondiente.

C
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009

R

Si el paciente presenta microcefalia, alteraciones neurológicas o alteraciones estructurales en el cerebro es fundamental un tratamiento rehabilitador temprano.

C
(E. Shekelle)
Baquero-Artiago F, 2009

5. ANEXOS

5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.

La búsqueda sistemática de información se enfocó a documentos obtenidos acerca de la temática **Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Infección por Citomegalovirus en la Edad Pediátrica**. La búsqueda se realizó en PubMed y en el listado de sitios Web para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en **español y en inglés**.
- Documentos publicados los últimos **5 años** (rango recomendado) o, en caso de encontrarse escasa o nula información, documentos publicados los últimos **10 años** (rango extendido).
- Documentos enfocados al **diagnóstico y tratamiento de la infección por CMV en la edad pediátrica**.

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma que no sea español o inglés.

Estrategia de búsqueda

Primera etapa

Esta primera etapa consistió en buscar guías de práctica clínica relacionadas con el tema:

Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Infección por Citomegalovirus en la Edad Pediátrica en PubMed.

La búsqueda fue limitada a humanos, documentos publicados durante los últimos 10 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de guías de práctica clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el término MeSh: Cytomegalovirus. En esta estrategia de búsqueda también se incluyeron los subencabezamientos (subheadings): Classification, diagnosis, drug effects, drug therapy, epidemiology, prevention and control, rehabilitation y se limitó a la población de menores de 16 años. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 13 resultados, de los cuales se utilizaron 4 guías por considerarlas pertinentes y de utilidad en la elaboración de la guía.

Protocolo de búsqueda de GPC.

Resultado Obtenido

("Cytomegalovirus infection/classification"[Mesh] OR "Cytomegalovirus infection/diagnosis"[Mesh] OR "Cytomegalovirus infection/drug effects"[Mesh] OR "Cytomegalovirus infection/drug therapy"[Mesh] OR "Cytomegalovirus infection/epidemiology"[Mesh] OR "Cytomegalovirus infection/prevention and control"[Mesh] OR "Cytomegalovirus infection/rehabilitation"[Mesh]) OR "cytomegalovirus congenital infection"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND ("aged"[MeSH Terms] OR "aged, less than 16 "[MeSH Terms]) AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2010/01/30"[PDAT]))

Algoritmo de búsqueda

1. Cytomegalovirus infection [Mesh]
2. Diagnosis [Subheading]
3. Therapy [Subheading]
4. Epidemiology [Subheading]
5. Prevention and Control [Subheading]
6. Rehabilitation [Subheading]
7. #2 OR #3 OR #4
8. #1 And #7
9. 2005[PDAT]: 2010[PDAT]
10. Humans [MeSH]
11. #8 and # 10
12. English [lang]
13. Spanish [lang]
14. #12 OR # 13
15. #11 AND # 14
16. Guideline [ptyp]
17. #15 AND #12
18. Aged 16 and down [MesSH]
19. #17 AND #18
20. - # 1 AND (# 2 OR # 3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #9 AND #10 AND (#12 OR #13) and (#16) and #18

Segunda etapa

Una vez que se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica en PubMed y al haberse encontrado pocos documentos de utilidad, se procedió a buscar guías de práctica clínica en sitios Web especializados.

En esta etapa se realizó la búsqueda en 6 sitios de Internet en los que se buscaron guías de práctica clínica, en 6 de estos sitios se obtuvieron 75 documentos, de los cuales se utilizaron 4 documentos para la elaboración de la guía.

No.	Sitio	Obtenidos	Utilizados
1	NGC	19	2
2	TripDatabase	40	1
3	NICE	2	0
4	Singapore Guidelines Moh	5	0
5	AHRQ	9	1
6	SIGN	0	0
Totales		75	4

Tercera etapa

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en la biblioteca Cochrane, relacionadas con el tema de infección por Citomegalovirus en pediatría. Se obtuvieron 11 RS, 3 de los cuales tuvieron información relevante para la elaboración de la guía.

5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Criterios para Gradar la Evidencia

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. En palabras de David Sackett, *“la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales”* (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett DL et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero L, 1996).

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006).

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se presentan las escalas de evidencia de cada una de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

LA ESCALA MODIFICADA DE SHEKELLE Y COLABORADORES

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasi experimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

5.3 ESCALAS DE CLASIFICACIÓN CLÍNICA.

Cuadro 1. Diagnóstico de infección adquirida por Citomegalovirus en el RN

Estudios a realizar en el recién nacido con sospecha de infección adquirida por CMV	Criterios diagnósticos de infección adquirida por CMV en el RN
1 • Exploración física completa. 2 • Laboratorio: <ul style="list-style-type: none"> • Biometría hemática completa, proteína C reactiva y bioquímica con pruebas de función hepática. • Seroconversión IgM para CMV 3 • Virología: <ul style="list-style-type: none"> • PCR cuantitativa CMV en sangre y orina • Antigenemia CMV (si PCR cuantitativa no disponible) • Cultivo o PCR CMV en leche materna y secreción vaginal. • Valorar cultivo o PCR CMV en LCR, heces, lavado broncoalveolar o material de biopsia según clínica. 4• Gabinete: <ul style="list-style-type: none"> • Radiografía de tórax si hay deterioro respiratorio. • Radiografía de abdomen si hay clínica digestiva. • Ultrasonido de abdomen si hay hepatoesplenomegalia, hepatitis o colestasis. 	Se debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Seroconversión IgM CMV más un cultivo o PCR positivo en orina a partir de las 2 semanas de vida (para descartar falsos positivos de la IgM). • Cultivo o PCR CMV negativos en orina o sangre en las 2 primeras semanas de vida y positivos posteriormente. • Cultivo o PCR CMV positivos a partir de las 2 semanas de vida y PCR negativa en sangre seca de pruebas metabólicas.

CMV: Citomegalovirus; LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

Fuente: Alarcón A, Baquero-Artigao F. Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus. An Pediatr (Barc). 2011;74:52.e1—52.e13

CUADRO 2. EVALUACIÓN DEL RECIÉN NACIDO CON INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS.

- Exploración física completa y evaluación neurológica estructurada
- Biometría hemática completa, coagulación y bioquímica con pruebas de funcionamiento hepático
- Serología de CMV
- PCR cuantitativa CMV en sangre
- Antigenemia CMV (si PCR cuantitativa en sangre no disponible)
- LCR, Citoquímico
- PCR para CMV
- Fondo de ojo
- Potenciales evocados del tronco cerebral auditivos y visuales
- Ultrasonido cerebral
- RM cerebral (en sintomáticos)
- EEG (si tiene clínica neurológica o alteraciones en la neuroimagen)

CMV: Citomegalovirus; LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; EEG: electroencefalograma RM: Resonancia magnética
Fuente: Baquero-Artigao. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. An Pediatr (Barc). 2009;71:535-547

CUADRO 3. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR CMV EN SITUACIONES ESPECIALES

SITUACIÓN	GANCICLOVIR	VALGANCICLOVIR	FOSCARNET	IG-CMV ESPECÍFICA	CIDOFOVIR*
TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO	5mg/Kg/dosis Cada 12h /14 días. 21 días si la afección es en SNC, tubo digestivo o globo ocular	Sólo si las manifestaciones sistémicas son leves. O Seguimiento de tratamiento en caso de que no se cuente con vía parenteral	INDUCCIÓN 90mg/kg para 2h q12h 60mg/kg en 1h q8h MANTENIMIENTO 90-120mg/kg para 2h q24. SOLO SI HAY CONTRAINDICACION O EFECTOS ADVERSOS GRAVES DE GANCICLOVIR	SIN EVIDENCIA QUE RECOMIENDE.	Terapia de inducción 50mg/kg por semana por dos semanas IV Mantenimiento: 50mg/kg cada dos semanas. IV Segunda línea de tratamiento para CMV resistentes a ganciclovir. Uso limitado por toxicidad renal. Experiencia limitada
EMBARAZO	NO RECOMENDADO	NO RECOMENDADO	NO RECOMENDADO	200U/Kg IV mensual hasta después del parto en caso de tener en resultado de carga viral >105 copias/mL	

CMV: Citomegalovirus. IG: inmunoglobulina. Fuente: Asberg A, Humar A, Rollag H, Mouas H, Pescovitz M, et al. Oral valganciclovir is non-inferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Am J Trasplant 2007;7:2106-13
Baquero A. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. An Pediatr (Barc). 2009;71:535-47

*El cidofovir sólo está indicado en pacientes con retinitis por CMV en pacientes con VIH/SIDA. (No se ha establecido su eficacia en el tratamiento de neumonitis o gastroenteritis por CMV en pacientes con VIH, ni en infecciones congénitas, neonatales u otras infecciones por CMV en pacientes sin VIH)

CUADRO 4. MEDIDAS PREVENTIVAS PARA ADQUIRIR INFECCIÓN POR CMV

	INFECCIÓN CONGENITA	INFECCIÓN EN ETAPA NEONATAL	INFECCIÓN POSNATAL	EMBARAZADAS	TRASPANTE ÓRGANO SÓLIDO
SUSPENDER SENO MATERNO	NO	SÓLO EN PREMATUROS DE BAJO PESO SIN INFECCIÓN	X	X	X
HERVIR O CONGELAR LECHE MATERNA	NO	INDIVIDUALIZAR SEGÚN FACTORES DE RIESGO Y RECURSOS DE LAS UNIDADES	X	X	X
PRECAUCIONES DE CONTACTO Y ESTÁNDAR	SI	SI	SI	SI EVITAR CONTACTO CON FLUIDOS CORPORALES	SI
LAVADO DE MANOS CON JABON O SOLUCIÓN CON ALCOHOL	SI	SI	SI	SI	SI
VACUNA	NO	NO	NO	NO	NO
PROFILAXIS	NO	NO	NO	IG-CMV*	SI

*Ver cuadro de tratamiento en situaciones especiales. CMV: Citomegalovirus; Fuente: Baquero A. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. An Pediatr (Barc). 2009;71:535-47

CUADRO 5. TRATAMIENTO PROFILÁCTICO

	GANCICLOVIR	VALGANCICLOVIR	IG-CMV	FOSCARNET
EMBARAZADAS	X	X	200U/Kg IV MENSUAL HASTA DESPUÉS DEL PARTO EN CASO DE TENER EN RESULTADO DE CARGA VIRAL >105 COPIAS/ML	X
TRASPLANTE RENAL	X	900mg VO q24H POR 3-6 MESES	X	X
TRASPLANTE HEPÁTICO	5mg/K IV cada 24h o 1g VO cada 8h por 3-6 meses	VALORAR CASO	X	X
TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA	5mg/k IV cada 12h por 5-7 días CONTINUAR 5mg/k IV cada 24h por 100 días	X	x	X
VIH	X	900mg cada 24h 3-6 MESES DESPUÉS DE HABER ALCANZADO CIFRA >100 cel/mL de CD4	X	X

CMV: Citomegalovirus; VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

Fuente: Knoll G, Blydtl-Hansen T, Campbell p, Cantarovich M, Cole E, Fairhead T, et al. Canadian Society of trasplantation and Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practive Guideline for the Care of Kidney Trasplant Recipients. Am J K Dis 2010;56:219-46

5.4 MEDICAMENTOS

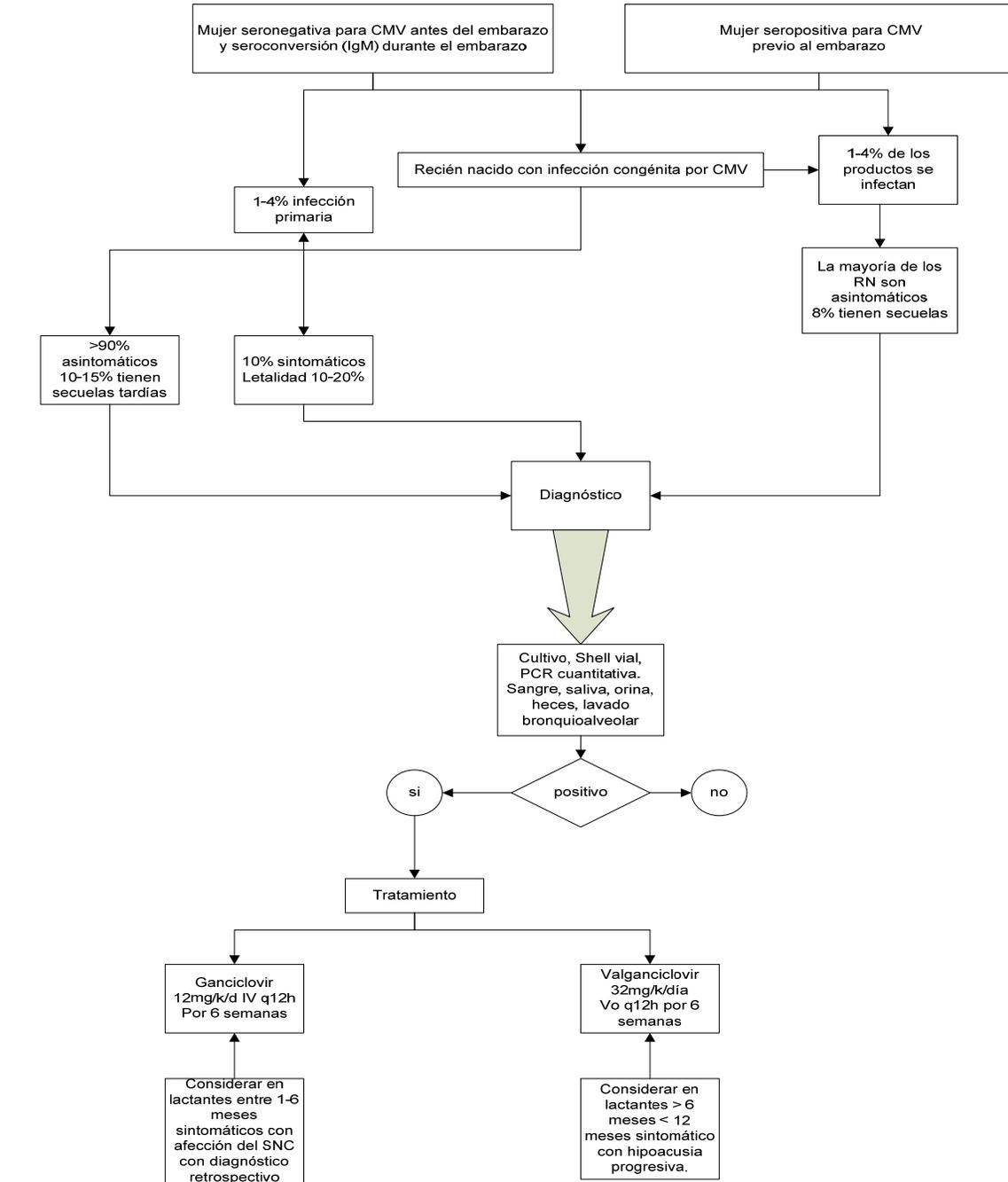
CUADRO I. MEDICAMENTOS INDICADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR CMV

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
4264	Aciclovir	NO ES EFECTIVO EN LAS INFECCIONES POR CMV					
5268	Ganciclovir	Para tratamiento: Niños y adultos 6 mg/kg/dosis, IV. Cada 12 h.	Solución inyectable de 500mg Fco. Ampula de 10 ml	Adulto y Niños: 14 días.	Cefalea, náuseas, hematuria. Erupción cutánea, alucinaciones, convulsiones y neutropenia	Deprime el tejido hematopoyético Con el imipenem aumenta el riesgo de convulsiones	Hipersensibilidad al fármaco, en enfermedad hepática activa y lactancia.
4373	Valganciclovir	Para tratamiento: Adultos: 450 mg VO cada 12 h. Niños: 15 a 30 mg/Kg/día cada 12 h IV (enf. Aguda) y En profilaxis cada 24 h.	Comprimidos de 450 mg Frasco de 60 comprimidos	Adulto y niños 14 días	Cefalea, náuseas, hematuria. Erupción cutánea, alucinaciones, convulsiones	Con Imipenem aumenta el riesgo de convulsiones. Con Probenecid, deprime depuración renal del ganciclovir	Hipersensibilidad al fármaco o a algún otro componente del medicamento

FUENTE: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12th Edition 2011. Bruton L, Chabner B, Knollman B. McGraw-Hill Professional

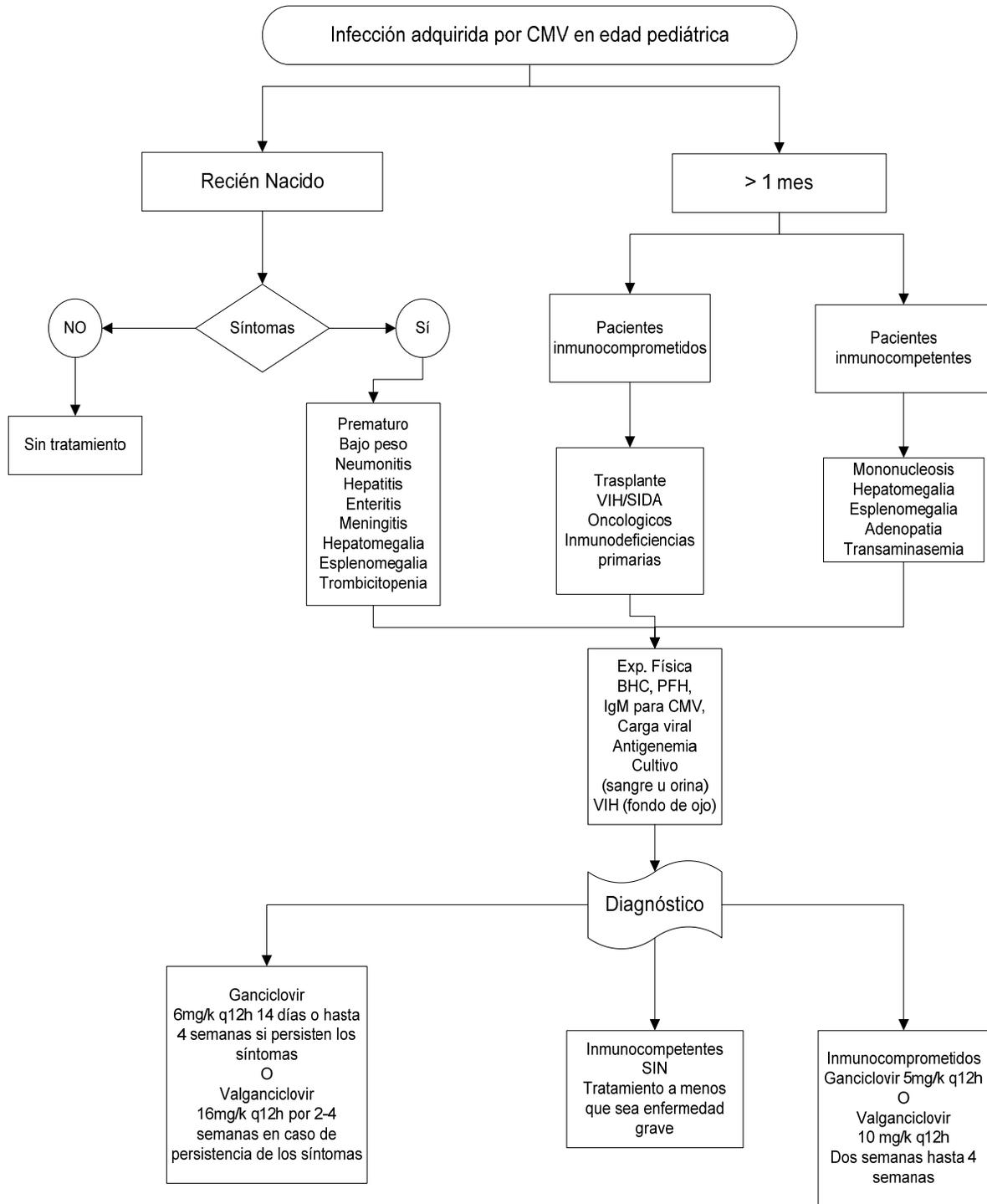
5.4 ALGORITMOS

ALGORITMO 1. INFECCIÓN CONGÉNITA POR CMV.



Considerar cambio a valganciclovir, después de dos semanas de ganciclovir IV, en pacientes con difícil acceso vascular o para tratamiento ambulatorio

ALGORITMO 2. INFECCIÓN ADQUIRIDA POR CMV.



6. GLOSARIO.

Antigenemia PP65: Detección directa de los antígenos en los neutrófilos, mediante la utilización de un anticuerpo monoclonal frente a la proteína pp65 de la matriz del CMV.

Citomegalovirus (CMV): Virus que pertenece a la familia herpesviridae del grupo beta, cuyo genoma es una molécula de ADN lineal de doble cadena.

DNA-lactia: Detección del DNA del CMV en la leche materna.

Infección Congénita: Infección materna que afecta al feto en gestación.

Inclusión Intracitoplasmática: Es la demostración histopatológica del característico ojo de búho y pequeños cuerpos de inclusión intracitoplásmica e intranucleares en muestras de biopsia.

Inmunocomprometido: Pacientes en los que la respuesta inmune esta reducida o es defectuosa debido a una supresión (pacientes pos-trasplantados, oncológicos, inmunodeficiencias primarias y pacientes que viven con VIH).

PCR Cuantitativa o Carga Viral: Es la cuantificación del Acido Desoxirribonucleico viral en un líquido corporal estéril, utilizando la técnica de amplificación de con polimerasa.

Shell Vial: Cultivo celular que detecta los antígenos tempranos del CMV mediante anticuerpos monoclonales con tinción fluorescente.

Viremia: Detección de partículas virales en la sangre demostrada con cultivo viral o PCR.

Virolactia: Aislamiento en la leche del virus por cultivo en fibroblastos.

Viruria: Detección de partículas virales en la orina demostrada con cultivo viral o PCR.

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Adler SP, Nigro G, Pereira L. Recent advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections. *Semin Perinatol*. 2007;31:10-18.
2. Alarcón A, Baquero-Artiago F. Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74:52.e1—52.e13
3. Amir J, Wolf D, Levy I. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 1061-1077.
4. Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardine A, Mouas H, et al. Oral valganciclovir is non-inferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Trasplant* 2007;7:2106-2113.
5. Baquero-Artiago F. y Grupo de Estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:535–547.
6. Bevat A, Hambrecht K, Krägeloh-Mann I, Brosch S, Goelz R, Vollmer B. Long-term outcome in preterm children with human cytomegalovirus infection transmitted via breast milk. *Acta Pædiatrica* 2012; 101: e167–e172. DOI:10.1111/j.1651-2227.2011.02538.x
7. Bhat V, McIntyre M, Meyers T. Efficacy and Safety of a Lower-Dose Valganciclovir (Valcyte) Regimen for Cytomegalovirus Prophylaxis in Kidney and Pancreas Transplant Recipients. *Pharmacotherapy* 2010;35:676-679.
8. Binda S, Mammoliti A, Primache V, Dido P, Corbetta C, et al. Pp65 antigenemia, plasma real-time PCR and DBS test in symptomatic and asymptomatic cytomegalovirus congenitally infected newborns. *BMC Infectious Diseases* 2010;10:24-28.
9. Boppana S, Ross S, Shimamura M, Palmer A, Ahmed A, et al. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med*. 2011;364:2111-2118.
10. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-Exposed and HIV-Infected Children June 20, 2008, <http://AIDSinfo.nih.gov>.
11. Chakravarti A, Kashyap B, Matlani M. Cytomegalovirus infection: An Indian perspective. *Indian J Med Microbiol* 2009;27:3-11.
12. Diestéfano A, González A, Pardón F, Sarubi M, Canero C. Diagnóstico de la infección congénita por citomegalovirus en muestras de sangre seca de recién nacidos en la tarjeta Guthrie. Una técnica promisoriosa. *Arc Argent Pediatr* 2008;106:132-137.
13. Douglas A. Cytomegalovirus Retinitis and the acquired immunodeficiency syndrome-bench to bedside: Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Opht* 2011;151:198-216.

14. Eisenstein E, Wolf D. Cytomegalovirus infection in pediatric rheumatic diseases: a review. *Pediatric Rheumatology* 2010; 8:17-24 .
15. Fowler K, McCollister F, Dahle A, Boppana S, Britt W, et al. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 1997;130:624-630.
16. Guerra B, Lazzarotto T, Quarta S, Lanari M, Bovicelli L, et al. Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:476-482.
17. Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, et al. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198:380.e1-7.
18. Gutierrez-Salinas J, Cruz-Tovar L. Estudio de la seroprevalencia de la infección por citomegalovirus a través de la concentración sérica de IgG en un hospital de tercer nivel. *Rev Mex Patol Clin.* 2008;55: 175-186.
19. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer C, et al. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet.* 2001;357:513-518.
20. Huprikar S. Update in Infectious Diseases in Liver Transplant Recipients. *Clin Liver Dis* 2007;11:337-354.
21. Jasso L. Infecciones congénitas de baja frecuencia en los neonatos. Algunos aspectos relevantes. *Bol. Med. Hosp Infant. Mex* 2011;68:7-20.
22. Kadambari S, Williams EJ, Luck S, Griffiths D, Sharland M. Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. *Early Hum Dev* (2011), doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.08.021
23. Kaye S, Miles D, Antoine P, Burny W, Bukky O, et al. Virological and immunological correlates of mother to child transmission of cytomegalovirus in the Gambia. *JID* 2008;197:1307-1314.
24. Kimberlin D, Chin-Yu L, Sanchez P, Demmler G, Dankner W, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J. Pediatr* 2003;143:16-25.
25. Kimberlin D, Acosta E, Sanchez P, Sood S, Agrawal V, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *JID* 2008;197:836-845.
26. Knoll G, Blydtl-Hansen T, Campbell P, Cantarovich M, Cole E, et al. Canadian Society of trasplantation and Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practive Guideline for the Care of Kidney Trasplant Recipients. *Am J K Dis* 2010;56:219-246.
27. Kylat R, Kelly E, Ford-Jones E. Clinical findings and adverse outcome in neonates with symptomatic congenital cytomegalovirus (SCCMV) infection. *Eur J Pediatr* 2006;165:773–778.
28. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Infect Dis Clin N Am* 2010;24:319-337.
29. Loutfy S, Fawzy M, El-Wakil M, Moneer M. Presence of Human Herpes Virus 6 (HHV6) in pediatric lymphomas: impact on clinical course and association with cytomegalovirus infection. *Virology Journal* 2010;7:287- 295.
30. Ludwig A, Hengel H. Epidemiological impact and disease burden of congenital cytomegalovirus infection in Europe. *Eurosurveillance*, 2009;14 · Issue 9 · 5 March 2009 · www.eurosurveillance.org
31. Meier J, Lienicke U, Tschirch E, Krüger H, Wauer R, et al. Human cytomegalovirus reactivation during lactation and mother-to-child transmission in preterm infants. *J Clin Microbiol.* 2005;43:1318-1324.

32. Nassetta L, Kimberlin D, Whitley R. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:862-867.
33. Neuberger P, Hamprecht K, Vochem M, Maschmann J, Speer CP, et al. Case-control study of symptoms and neonatal outcome of human milk-transmitted cytomegalovirus infection in premature infants. *J Pediatr* 2006;148:326-331.
34. Nigro G, Adler S, La Torre R, Best A. Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2005;353:1350-1362.
35. Nyholm J, Schleiss M. Prevention of maternal cytomegalovirus infection: current status and future prospects. *International Journal of Women's Health* 2010;2:23-35.
36. Osawa R, Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review. *Critical Care*. 2009;13:R68:1-10. Online at: <http://ccforum.com/content/13/3/R68>
37. Pass R. Congenital cytomegalovirus infection: Impairment and immunization. *JID* 2007;195:767-769.
38. Pass R, Zhang C, Evans A, Simpson T, Andrews W, et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2009;360:1191-1199.
39. Pinillos-Pisón R, Llorente-Cereza MT, López-Pisón J, Pérez-Delgado R, Lafuente-Hidalgo M, et al. Infección congénita por citomegalovirus. Revisión de nuestra experiencia diagnóstica de 18 años. *Rev Neurol* 2009;48:349-353.
40. Polanco-Marín GG, Puerto FI, Puerto-Solís M, González-Losa MR, Albertos-Alpuche NE, et al. Prevalencia e incidencia de infección por CMV en mujeres embarazadas del estado de Yucatán. México. *Rev. Biomed* 1996; 7:127-131.
41. Schleiss M. Persistent and Recurring Viral Infections: The Human Herpesviruses. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2009;39:7-23.
42. Schulzke S, Bühner C. Valganciclovir for treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Eur J Pediatr*. 2006;165:575-576.
43. Seale H, Booy R, MacIntyre CR. Trends in hospitalizations for diagnosed congenital cytomegalovirus in infants and children in Australia. *BMC Pediatrics* 2009;9:7.
44. Sharma S, Kadiravan T. Management of the Patient with HIV Disease. *Dis Mon* 2008;54:162-165.
45. Suarez A, Monsalve-Castillo F, Romero T, Costa-León L, Mindiola R, et al. Prevalencia de la infección por citomegalovirus en mujeres fértiles de comunidades indígenas Yulapa estado de Zulia, Venezuela. *Kasmera* 2009;37: 168-178.
46. Torres-Madriz G, Boucher H. Perspectives in the treatment and prophylaxis of cytomegalovirus disease in Solid-organ transplant. *Recipients*. *CID* 2008;47:702-711.
47. Varani S, Landini MP. Cytomegalovirus-induced immunopathology and its clinical consequences. *Herpesviridae* 2011;2:6-20. Online: <http://www.herpesviridae.org/content/2/1/6>
48. Wang X, Yang K, Wei C, Huang Y, Zhao D. Co-infection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis. *Virology Journal* 2010;7:247-257.

8. AGRADECIMIENTOS.

Se agradece a las autoridades de Instituto Mexicano del Seguro Social las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el Instituto Mexicano del Seguro Social y el apoyo, en general, al trabajo de los expertos.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Lic. Francisco García	Licenciado e Bibliotecología adscrito al CENAIDS. Instituto Mexicano del Seguro Social
Srita. Luz María Manzanares Cruz	Secretaria División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajería División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

9. COMITÉ ACADÉMICO.

Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

Dr. José de Jesús González Izquierdo	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de la División de Excelencia Clínica
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefe de Área Médica
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Gloria Concepción Huerta García	Coordinadora de Programas Médicos
Lic. Ana Belem López Morales	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador

10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR

Directorio sectorial

Secretaría de Salud
Dra. Mercedes Juan López
Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social
Dr. José Antonio González Anaya
Director General

**Instituto de Seguridad y Servicios
Sociales de los Trabajadores del Estado**
Lic. Sebastian Lerdo de Tejada Covarrubias
Director General

**Sistema Nacional para el Desarrollo
Integral de la Familia**
Lic. Laura Vargas Carrillo
Titular del organismo SNDIF

Petróleos Mexicanos
Dr. Emilio Ricardo Lozoya Austin
Director General

Secretaría de Marina Armada de México
Almirante Vidal Francisco Soberón Sanz
Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional
General Salvador Cienfuegos Zepeda
Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General
Dr. Leobardo Ruíz Pérez
Secretario del Consejo de Salubridad General

Directorio institucional.

Instituto Mexicano del Seguro Social
Dr. Javier Dávila Torres
Director de Prestaciones Médicas

Dr. Fernando José Sandoval Castellanos
Titular de la Unidad de Atención Médica

Dr. José de Jesús González Izquierdo
Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Dra. Leticia Aguilar Sánchez
Coordinadora de Áreas Médicas

Dr. Arturo Viniegra Osorio
División de Excelencia Clínica

11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dr. Luis Rubén Durán Fontes	Presidente
Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud Dr. Pablo Kuri Morales	Titular
Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud Dr. Romeo Rodríguez Suárez	Titular
Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad Dr. Gabriel Oshea Cuevas	Titular
Comisionado Nacional de Protección Social en Salud Dr. Alfonso Petersen Farah	Titular
Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud Dr. Pedro Rizo Ríos	Titular
Secretario Técnico del Consejo de Salubridad General Dr. Pedro Rizo Ríos	Titular
Director General Adjunto de Priorización del Consejo de Salubridad General General de Brigada M. C. Ángel Sergio Olivares Morales	Titular
Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional Contraalmirante. SSN, M.C. Pediatra. Rafael Ortega Sánchez	Titular
Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina Armada de México Dr. Javier Dávila Torres	Titular
Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social Dr. José Rafael Castillo Arriaga	Titular
Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate	Titular
Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos Lic. Guadalupe Fernández Vega Albafull	Titular
Directora General de Integración del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia Dra. Martha Griselda del Valle Cabrera	
Director General de Rehabilitación del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia Dr. José Meljem Moctezuma	Titular
Comisionado Nacional de Arbitraje Médico Dr. Francisco Hernández Torres	Titular
Director General de Calidad y Educación en Salud Dr. Francisco Garrido Latorre	Titular
Director General de Evaluación del Desempeño Lic. Juan Carlos Reyes Oropeza	Titular
Director General de Información en Salud M. en A. María Luisa González Rétiz	Titular y Suplente del presidente del CNGPC
Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud Dr. Norberto Treviño García Manzo	Titular 2012-2013
Secretario de Salud y Director General del OPD de los Servicios de Salud de Tamaulipas Dr. Germán Tenorio Vasconcelos	Titular 2012-2013
Secretario de Salud y Director General de los Servicios de Salud de Oaxaca Dr. Jesús Salvador Fragoso Bernal	Titular 2012-2013
Secretario de Salud y Director General del OPD de los Servicios de Salud de Tlaxcala Dr. Enrique Ruelas Barajas	Titular
Presidente de la Academia Nacional de Medicina Dr. Alejandro Reyes Fuentes	Titular
Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía Act. José Cuauhtémoc Valdés Olmedo	Asesor Permanente
Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud Dra. Sara Cortés Bargalló	Asesor Permanente
Presidenta de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina Dr. Francisco Pascual Navarro Reynoso	Asesor Permanente
Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales Ing. Ernesto Dieck Assad	Asesor Permanente
Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados Dr. Sigfrido Rangel Frausto	Asesor Permanente
Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud Dra. Mercedes Macías Parra	Invitada
Presidenta de la Academia Mexicana de Pediatría Dr. Esteban Hernández San Román	Secretario Técnico
Director de Evaluación de Tecnologías en Salud, CENETEC	