



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus

A. Alarcón Allen* y F. Baquero-Artigao, Grupo de estudio de la infección por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica[◇]

Servicio de Neonatología, Hospital Sant Joan De Déu, Esplugues De Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 3 de mayo de 2010; aceptado el 4 de mayo de 2010

Disponible en Internet el 14 junio 2010

PALABRAS CLAVE

Citomegalovirus;
Guía de práctica clínica;
Lactancia materna;
Leche materna;
Recién nacido;
Recién nacido prematuro;
Transfusión sanguínea

Resumen La infección posnatal por citomegalovirus (CMV) en el recién nacido (RN) puede ocurrir a través del contacto con las secreciones cervicales maternas durante el nacimiento, la ingesta de leche materna, la transfusión de hemoderivados o la transmisión por medio de fluidos biológicos de personas infectadas. La leche materna es la principal fuente de infección, dada la alta proporción de madres CMV-positivas que excretan CMV en la leche. La congelación disminuye el riesgo de transmisión de CMV por medio de la lactancia materna, aunque no lo elimina completamente. La pasteurización previene dicha transmisión, pero puede alterar las propiedades inmunológicas de la leche.

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. 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. El diagnóstico se basa en la detección del virus en orina coincidiendo con el inicio de la sintomatología. La infección adquirida por CMV en el RN suele resolverse espontáneamente sin necesidad de tratamiento antiviral. El tratamiento con ganciclovir debe reservarse para los casos graves. A diferencia de la infección congénita por CMV, la infección adquirida en el RN pretérmino no parece asociarse a sordera ni alteraciones en el neurodesarrollo a largo plazo.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anaalarcon@hsjdbcn.org (A. Alarcón Allen).

[◇] El listado de investigadores participantes del Grupo de estudio de la infección por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) se presenta en el Anexo 1.

KEYWORDS

Cytomegalovirus;
Practice guideline;
Breast feeding;
Breast milk;
Newborn infant;
Premature infant;
Blood transfusion

Review and guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of posnatal cytomegalovirus infection

Abstract Postnatal cytomegalovirus (CMV) infection in the newborn can occur from exposure to maternal cervical secretions during birth, ingestion of breast milk, transfusion of blood products or transmission by body fluids of infected people. Breast milk is the main source of infection, given the high rate of CMV-positive mothers excreting CMV in milk. Freezing reduces the risk of CMV transmission by breastfeeding, although it does not eliminate it completely. Pasteurisation prevents such transmission, but it can alter the immunological properties of breast milk.

Postnatal CMV infection is usually asymptomatic, as it normally results from viral reactivation in the mother, and the neonate is born with protective antibodies. However, in the very low birth weight premature infant the amount of transferred antibodies is smaller and a symptomatic infection can occur. Symptomatic posnatal CMV infection in the newborn typically causes hepatitis, neutropenia, thrombocytopenia or sepsis-like syndrome. Pneumonitis and enteritis are less common, but very characteristic. Diagnosis is based on urine virus detection at the time of onset of symptoms. Postnatal CMV infection in the newborn generally resolves spontaneously without antiviral treatment. Ganciclovir should be reserved for severe cases. Unlike congenital CMV disease, posnatal CMV infection in the preterm infant does not seem to be associated with hearing loss or abnormal neuro-development in long term follow-up.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La infección congénita por citomegalovirus (CMV) es una causa conocida de morbilidad y mortalidad perinatal. El CMV también puede ser transmitido al recién nacido (RN) al pasar por el canal del parto, o a través de la leche materna, las transfusiones sanguíneas u otras fuentes. La infección adquirida casi nunca se asocia a enfermedad significativa en el RN a término, porque suele resultar de una reactivación materna, y el niño nace con anticuerpos protectores adquiridos pasivamente. En cambio, los RN prematuros de muy bajo peso tienen un sistema inmunitario inmaduro y nacen antes de la transferencia de las inmunoglobulinas maternas, la cual ocurre principalmente después de las 28 semanas de gestación. Estos niños son susceptibles a la infección posnatal por CMV, que puede tener un curso sintomático, en ocasiones grave¹⁻²¹. El presente documento se centra en la infección adquirida por CMV en el RN, desde el momento del parto (por contacto con las secreciones cervicales maternas infectadas) hasta los primeros meses de vida (a través de la leche materna, transfusiones de hemoderivados o por transmisión nosocomial). Las infecciones por CMV adquiridas en la comunidad por lactantes y niños, así como las que ocurren en pacientes inmunodeprimidos no son tratadas en este artículo. La infección congénita por CMV es materia de otro documento de consenso elaborado por nuestro grupo²².

La prevalencia de infección adquirida por CMV en RN prematuros en estudios prospectivos oscila entre el 12–22%, dependiendo de la edad gestacional, el número de transfusiones que reciban, la proporción de niños alimentados con leche materna y el porcentaje de madres seropositivas en la población^{12,23}. En un estudio retrospectivo publicado en nuestro país, la infección adquirida se constató en un 6% de los prematuros menores de 1.500g durante un periodo de 3 años, y el 14% (3 de 21) tuvieron un cuadro infeccioso grave²⁴.

Fuentes de transmisión y prevención

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

Transfusiones. La infección por CMV adquirida por la transfusión de sangre infectada puede producir importantes complicaciones en prematuros^{1,7,8}. El riesgo de infección es más elevado cuanto mayores son el número de unidades de sangre transfundidas⁷ y el número de donantes⁸. Las unidades neonatales y los bancos de sangre utilizan diferentes estrategias preventivas, como los filtros de leucocitos, los hemoderivados de donante CMV-negativo y las políticas de reducción del número de transfusiones y donantes²⁵. El uso de sangre leucodeplecionada (<10⁶ leucocitos/bolsa) es una medida efectiva en la prevención de la infección por CMV en RN de muy bajo peso²⁶⁻²⁸. La leucodepleción universal de los componentes sanguíneos está recomendada por el Comité Científico para la Seguridad Transfusional y es una práctica habitual en nuestro medio, por lo que el riesgo de infección adquirida por hemoderivados es en la actualidad muy bajo²⁹. No obstante, aunque no hay estudios en RN que comparen la transfusión de sangre CMV-negativa frente a leucoreducida, en adultos sometidos a trasplante de médula ósea la sangre seronegativa se ha mostrado algo superior a la leucodeplecionada en la prevención de la infección por CMV²⁸. Por ello algunos expertos recomiendan la transfusión de hemoderivados CMV-negativos en los RN más pequeños y vulnerables (<1.000g)²⁵.

Fuente materna. El RN puede infectarse por exposición al CMV presente en el tracto genital o la leche de la madre^{9,10}. Un 5–10% de las embarazadas seropositivas excretan CMV en el tracto genital al nacimiento, y entre un 25–55% de los neonatos expuestos se infectan⁹. Sin

embargo, esta no es la principal vía de infección adquirida en el RN. Estudios sobre CMV adquirido en prematuros en los que se analizaron muestras vaginales^{19,30} o muestras de superficie de los niños al nacimiento^{3,4,17} con el objetivo de descartar infección adquirida durante el parto señalan a la leche como principal fuente de CMV frente a las secreciones cervicales.

La transmisión posnatal de CMV por medio de la leche materna varía en distintas poblaciones según la seroprevalencia entre las mujeres en edad fértil y los patrones de lactancia⁹ (tabla 1). La tasa de virolactia (aislamiento en la leche del virus por cultivo en fibroblastos) en mujeres CMV-seropositivas oscila entre el 13–85%^{3–5,11,17,19,30,33–38}, y la proporción es aún mayor (20–97%) cuando se emplea la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección del ADN de CMV (DNA-lactia)^{3–5,11,17,20,30,32,38,39} (tabla 1). En el amplio estudio realizado en Alemania por Hamprecht et al, la tasa de virolactia en madres seropositivas fue del 76%, mientras que se observó DNA-lactia en el 96%⁴. El mecanismo de excreción de CMV en la leche es desconocido, y en las madres excretoras, el virus habitualmente se detecta solo en la leche y no en orina ni en saliva; los estudios serológicos muestran anticuerpos IgG y ausencia de anticuerpos IgM^{3,11,14,15,18–20}. Así, la reactivación parece tener lugar en la propia glándula mamaria^{3,6,10,40}. El ADN del virus puede ser detectable en el calostro en muy pequeñas cantidades, aunque en la mayor parte de casos se positiviza hacia las 2 semanas posparto. El número de copias aumenta y alcanza el pico entre las 4–8 semanas. Posteriormente, la carga viral se reduce, hasta desaparecer entre las 9–12 semanas posparto^{20,32,41}.

En los estudios más recientes, la tasa de transmisión en RN prematuros expuestos a leche materna CMV-positiva oscila entre el 5–50%^{4–6,11–20,30–33} (tabla 1). En el mencionado estudio alemán, la transmisión de CMV ocurrió en el 38% de los RN de madres con DNA-lactia, de los cuales el 48% presentaron infecciones sintomáticas⁴. No todos los estudios han mostrado tasas tan elevadas de transmisión. Por ejemplo, en un estudio realizado en Japón, la transmisión sucedió en el 10% de los niños expuestos, y ninguno fue sintomático³². Las diferentes tasas de transmisión parecen deberse en parte a variaciones en las prácticas de alimentación, como el tratamiento de la leche materna¹⁰. No está claro por qué solo algunos de los RN expuestos a leche CMV-positiva se infectan. Entre los factores de riesgo para la transmisión parecen encontrarse la aparición precoz del virus en la leche⁴, la presencia de una DNA-lactia elevada y la excreción viral prolongada en la leche materna²⁰. Hamprecht y colaboradores observaron una edad media de positividad del CMV en la orina de los RN prematuros infectados posnatalmente de 47 días⁴. Otros autores han encontrado periodos similares^{12–14,16–20,31–33} (tabla 1). Las infecciones tempranas (anteriores al mes de edad) parecen ocurrir en RN más inmaduros y asociarse a un curso más grave³.

La congelación de la leche humana reduce los títulos de CMV y la infectividad en un 90–100%, dependiendo de la duración^{42,43}. La pasteurización Holder (a 62,5 °C durante 30 min) elimina el CMV, con el inconveniente de que altera las propiedades inmunológicas de la leche materna^{44–46}. Métodos de pasteurización rápida recientemente descritos parecen ser efectivos en eliminar el CMV, perturbando en

menor grado las propiedades bioquímicas de la leche^{47,48}. Los estudios clínicos sobre transmisión de CMV a través de la leche materna a RN pretérmino han evidenciado que la congelación de la leche para inactivar el CMV reduce la tasa de transmisión, pero no elimina completamente este riesgo^{11,13,16–18,20,31,32} (tabla 1). Además, la administración de leche congelada no parece prevenir los casos sintomáticos y graves^{13,16–18,20}. En 2 trabajos en los que se administró exclusivamente leche previamente congelada a –20 °C durante más de 24 h¹⁶ y a –18 °C durante más de 72 h²⁰, la tasa de transmisión en pacientes expuestos a CMV fue de 9% y 47%, respectivamente, con un 50% y 37% de infecciones sintomáticas en cada uno de los estudios. En otro trabajo en el que todos los pacientes recibieron leche de banco pasteurizada o leche materna congelada a –20 °C durante 72 h, 1 de los 18 pacientes presentó infección por CMV, la cual fue asintomática³¹. Así, según concluyen 2 revisiones recientes, existe controversia en cuanto a la indicación del tratamiento de la leche materna para inactivar el CMV, así como el método y el periodo de aplicación durante el tiempo de lactancia^{6,10}. Actualmente existen unidades neonatales en las que no se trata la leche materna CMV-positiva, otras en las que se congela y otras en las que se pasteuriza previamente a su administración a los RN pretérmino. En los bancos de leche humana la leche de donante es congelada, después pasteurizada mediante el método Holder y posteriormente congelada de nuevo⁴⁹. Dicho método elimina el CMV de la leche y evita de manera segura su transmisión.

Transmisión nosocomial. Alrededor del 1% de los RN y entre el 5–10% de los lactantes eliminan CMV en orina, mientras que esto ocurre en más del 10% de los RN prematuros hospitalizados durante más de un mes⁵⁰. La transmisión del CMV paciente a paciente es posible a través de las manos del personal sanitario o de fómites^{51,52}. No obstante, el CMV es eliminado por el jabón y las soluciones alcohólicas, de modo que una correcta higiene de manos hace que la transmisión sea muy poco frecuente^{9,53}. De hecho, la infección posnatal por CMV en RN prematuros hijos de madres seronegativas y sin riesgo de transmisión por productos sanguíneos es muy rara. Por otro lado, las tasas de seropositividad a CMV en trabajadoras en salud pediátrica no parecen ser más elevadas que las del resto de la población^{50,54}. Así, no es necesario aislar a los pacientes con infección por CMV, siempre y cuando se cumplan las medidas adecuadas de higiene de manos. Las trabajadoras sanitarias embarazadas deben extremar dichas medidas, haciéndolas extensivas al contacto con cualquier RN de la unidad, ya que puede haber casos no identificados de infección excretoras de CMV^{10,50}.

Manifestaciones clínicas

En la mayoría de RN, la infección adquirida por CMV tiene un curso asintomático. Esto se debe a que la mayor parte de estas infecciones resultan de una reactivación del virus en la madre, de modo que el niño nace con anticuerpos protectores. El RN prematuro tiene una menor cantidad de anticuerpos transferidos, y por tanto, un mayor riesgo de infección sintomática. Los principales factores de riesgo son el menor peso al nacimiento y la transmisión posnatal temprana del virus⁵. La infección sintomática puede

Tabla 1 Resumen de los estudios prospectivos publicados en la última década sobre transmisión posnatal de CMV a través de la leche materna en RN prematuros

Estudio	Límites PN/EG (media)	Seroprevalencia materna	Virolactia en sero+	DNA-lactia En sero+	Tratamiento leche materna	Infectados/ expuestos	Edad media detección CMV en los RN (rango)	Sintomáticos/ infectados	Graves/ infectados
Hamprecht et al, 2001 ⁴	<1.500 g/ <32 s (1.100 g/29 s)	76/151 (50%)	58/76 (76%)	73/76 (96%)	No	33/87 (38%) ^a	47 d (27–120 d)	16/33 (48%)	4/33 (12%)
Maschmann et al, 2001 ⁵									
Mosca et al, 2001 ³⁰	<34 s (1.380 g/30,4 s)	24/29 (83%)	15/24 (63%)	16/24 (67%)	¿? IGIV	5/20 (25%) ^a		0	0
Sharland et al, 2002 ³¹	<32 s (28 s)	28/38 (74%)			Pasteurizada o congelada a –20 °C	1/18 (5%) ^a	62 d	0	0
Yasuda et al, 2003 ³²	<2.000 g/ <34 s (1.360 g/31,1 s)	24/30 (80%)		21/24 (87%)	Mayoría congelada a –20 °C	3/30 (10%) ^a	61 d (42–84 d)	0	0
Jim et al, 2004 ¹¹	<1.500 g/ <35 s (1.200 g/30 s)	36/37 (97%)	6/36 (17%)	35/36 (97%)	Congelada a –18 °C	6/40 (15%) ^a			
Mussi-Pinhata et al, 2004 ¹²	<1.500 g/ <34 s (1.170 g/31 s)	121/123 (98%)			Parte fresca (52% de los pacientes), parte pasteurizada	21/95 (22%) ^b	75 d (32–140 d)	1/21 (5%)	0
Doctor et al, 2005 ¹³	<1.001 g (771 g/26 s)	56/80 (70%)			Parte fresca, parte congelada a –20 °C	4/65 (6%) ^b	(48–72 d)	1/4 (25%)	1/4 (25%)
Miron et al, 2005 ¹⁴	<1.500 g/ <32 s (1.242 g/29,2 s)	72/77 (93%)			No	4/70 (6%) ^b	35 d (21–49 d)	3/4 (75%)	1/4 (25%)
Meier et al, 2005 ¹⁵	<34 s (1.119 g/28 s)			48/73 (66% del total de madres, no serología)	No	21/55 (38%) ^a		2/22 (9%)	1/22 (4%)
Crloy-Labourdet et al, 2006 ³³	<33 s (1.475 g/29,6 s)	10/28 (35%)	8/10 (80%)		Parte fresca, parte pasteurizada	1/8 (12%) ^a	53 d	0	0

hospitalización. Cabe destacar que de entre todos los casos de infección posnatal por CMV en RN pretérmino descritos en la literatura de la última década, únicamente se han referido 4 muertes directamente relacionadas con esta^{21,58,70}.

Diagnóstico

En la *tabla 2* se resumen las pruebas diagnósticas y los exámenes complementarios a realizar ante la sospecha de infección adquirida por CMV.

Al igual que en la infección congénita, el diagnóstico se basa en el aislamiento del virus o la identificación de su genoma mediante PCR en muestras biológicas. La detección de anticuerpos IgG anti-CMV en los primeros 9–12 meses de edad habitualmente traduce transmisión transplacentaria de anticuerpos maternos. La determinación de anticuerpos IgM puede ser útil, pero su ausencia no descarta infección y su presencia no la confirma con seguridad, pues la técnica puede tener falsos negativos y positivos⁷¹.

Clásicamente el diagnóstico se ha realizado mediante el cultivo de la orina o la saliva para CMV. Con el cultivo en fibroblastos humanos los resultados se demoran alrededor de 2 semanas. Por ello, este ha sido prácticamente sustituido por la técnica de «shell vial», un método de aislamiento rápido del virus (24 h) o la PCR, que tiene como ventajas la pequeña cantidad de muestra requerida y el poco tiempo que se necesita para obtener los resultados (24–48 h)⁷². La detección del ADN de CMV mediante amplificación por PCR se ha mostrado sensible para la identificación del CMV en una variedad de muestras biológicas, como orina, saliva, suero, sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), material de biopsia, heces o lavado broncoalveolar^{73–80}. La PCR cuantitativa puede ser útil para identificar a los pacientes con una carga viral más alta (con mayor riesgo potencial de afectación severa), así como para monitorizar el curso de la infección, tanto espontáneo como en respuesta a tratamiento antiviral²¹.

La detección de CMV en orina en las 2 primeras semanas de vida permite hacer el diagnóstico de infección congénita, ya que este es el tiempo mínimo para que el virus sea detectado tras la transmisión durante el parto a través de las secreciones cervicales maternas infectadas⁹. Como la excreción viral es prolongada, la detección del virus a partir de las 2 semanas puede deberse a una infección congénita o adquirida (aunque es raro demostrar la presencia de CMV en orina antes de la 4.^a semana en las infecciones adquiridas posnatalmente). El diagnóstico diferencial en ocasiones es complicado porque ambas infecciones pueden tener manifestaciones clínicas superponibles. Sin embargo, el diagnóstico correcto es muy importante, ya que la infección adquirida por CMV, a diferencia de la congénita, no parece suponer un riesgo de secuelas a largo plazo (ver más adelante). Para hacer un diagnóstico de seguridad de infección adquirida debemos tener un cultivo o una PCR negativos en orina en las 2 primeras semanas de vida y una determinación positiva posterior. Esto hace muy recomendable el cribado sistemático de CMV en orina en los primeros días de vida a los RN prematuros menores de 32 semanas o de muy bajo peso²². En caso de no disponer de una determinación de CMV en orina en las 2 primeras semanas de vida, puede realizarse una PCR para CMV en la sangre seca del papel de filtro de la prueba del talón (*Guthrie card*)^{81–83}. Esta prueba se conserva en todas las comunidades autónomas durante periodos variables de tiempo. Un resultado positivo confirmaría una infección congénita (especificidad del 99–100%), mientras que un resultado negativo apoyaría una infección adquirida (sensibilidad del 28–100%)^{22,84}. Cuando no se pueda realizar la PCR en sangre seca de pruebas metabólicas, también apoyan el diagnóstico de infección posnatal el inicio de la sintomatología pasadas las primeras semanas de vida, la presencia de neumonitis o enteritis (raras en la infección congénita), la detección del virus en lavado broncoalveolar o material de biopsia intestinal en niños con síntomas compatibles y el aumento de la carga viral en sangre u orina o de la antigenemia en 2 muestras sucesivas. Además, la investigación de una fuente de

Tabla 2 Diagnóstico de la infección adquirida por CMV en el RN

1. Estudios a realizar en el RN con sospecha de infección adquirida por CMV

- Exploración física completa
- Analítica: hemograma, proteína C reactiva y bioquímica con función hepática
- Virología:
 - Serología CMV
 - 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
- Radiografía de tórax si deterioro respiratorio
- Radiografía de abdomen si clínica digestiva
- Ecografía de abdomen si hepatoesplenomegalia, hepatitis o colestasis

2. Criterios diagnósticos de infección adquirida por CMV en el RN

Se debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

- 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.

Tabla 3 Resumen de los estudios que reportan secuelas neurológicas a largo plazo en RN con infección postnatal por CMV

Estudio	Límites PN/EG (media)	N.º de casos	Diseño	Periodo de seguimiento	Resultados
Stagno et al, 1980 ³⁴	RN a término	39	Seguimiento prospectivo	Media 51 meses	No diferencias en alteraciones auditivas, visuales ni en evaluaciones psicométricas
Kumar et al, 1984 ⁸⁵	EG no descrita. PN 3.160 g	10	Prospectivo caso-control	Media 9,1 años (7,6–10,7 años)	No diferencias en alteraciones auditivas, neurológicas, cognitivas, del comportamiento ni del habla y el lenguaje
Gentile et al, 1989 ⁸⁶	RN a término	16	Prospectivo caso-control		No diferencias en alteraciones auditivas, visuales ni intelectuales
Paryani et al, 1985 ⁸⁷	RN prematuros o enfermos 9, <1.000 g; 25, 1.000–2.000 g; 21, >2.000 g	55	Prospectivo caso-control (pareados por PN, EG, sexo, VM<o> 1 semana)	3 años	No diferencias en SNS, microcefalia ni secuelas neurológicas. Posible propensión a secuelas neurológicas en <2.000g y excreción temprana de CMV (<8 semanas)
Johnson et al, 1986 ⁸⁸	RN prematuros o enfermos (subgrupo del estudio anterior)	40	Prospectivo caso-control	3 años	No diferencias en SNS
Vollmer et al, 2004 ⁸⁹	<1.500 g/ <32 s (1.020 g/27,6 s)	22	Prospectivo caso-control (pareados por EG, PN, sexo, HIV, duración VM)	2–4,5 años	No diferencias en SNS, examen neurológico, desarrollo motor, ni del habla y el lenguaje
Jim et al, 2004 ¹¹	<1.500 g/ <35 s (1.200 g/30 s)	6	6 RN con CMV posnatal comparados con 34 RN no infectados nacidos de madres CMV+ (no diferencias en EG, PN y sexo)	6 meses edad posmenstrual	No diferencias en perímetro craneal, índice de desarrollo mental y psicomotor, parálisis cerebral ni déficit auditivo
Miron et al, 2005 ¹⁴	<1.500 g/ <30 s (1.109 g/28,2 s)	4	Seguimiento prospectivo	2 años	Audición y evolución neurológica normales
Takahashi et al, 2007 ⁹⁰	622 g/23 s	1	Reporte de un caso	30 meses	Resolución de clínica y marcadores virológicos. Pérdida auditiva inicial con recuperación posterior. Evolución neurológica normal
Capretti et al, 2009 ¹⁹	<1.500 g/ <33 s (1.094 g/28,7 s)	9	Seguimiento prospectivo	2 años edad posmenstrual	Audición, visión y desarrollo psicomotor normales
Fischer et al, 2009 ⁹¹	780 g/24,6 s	1	Reporte de un caso	18 meses edad posmenstrual	Alteraciones moderadas en SB en RNM. Hipoacusia transitoria. Retraso psicomotor leve

CMV: citomegalovirus; HIV: hemorragia intraventricular; PN/EG: peso al nacimiento/edad gestacional; RNM: resonancia nuclear magnética; SB: sustancia blanca; SNS: sordera neurosensorial; VM: ventilación mecánica.

infección posnatal, fundamentalmente la leche materna, suele ser positiva. Por el contrario, la afectación cerebral caracterizada por microcefalia y calcificaciones cerebrales o la coriorretinitis son muy sugestivas de infección congénita.

Evolución a largo plazo

Clásicamente se ha dicho que, al contrario que la infección congénita, la infección adquirida por CMV no causa secuelas a largo plazo. Sin embargo, esta aseveración se ha basado en estudios realizados en RN a término^{85,86}. Dado que el RN prematuro es, en cierto modo, comparable al feto en la fase tardía de la gestación, ha existido la preocupación de que los prematuros con infección adquirida por CMV puedan desarrollar secuelas similares a las observadas en la infección congénita. Existen pocos estudios y con reducidos números de pacientes que evalúen la evolución a largo plazo de los RN prematuros con infección adquirida por CMV (tabla 3). Un trabajo realizado por Paryani y colaboradores, apuntó a un posible mayor riesgo de secuelas en RN <2.000 g con excreción temprana del virus⁸⁷. Sin embargo, trabajos más recientes, incluyendo un estudio caso-control prospectivo del mencionado grupo alemán, sugieren que la infección posnatal por CMV no parece tener un efecto negativo en la evolución neurológica y la audición a largo plazo del RN prematuro^{11,14,19,89-91}.

Tratamiento

En el documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de la infección congénita por CMV previamente publicado por nuestro grupo, se describen los fármacos antivirales disponibles para el tratamiento de la infección por CMV, incluyendo su vía de administración, características farmacocinéticas, dosis recomendadas y efectos adversos²².

La evidencia de la eficacia del tratamiento antiviral en niños con infección por CMV adquirida de forma posnatal es muy escasa y se basa en casos clínicos. El fármaco más utilizado ha sido ganciclovir intravenoso. La dosis recomendada es 12 mg/kg/día en 2 dosis durante al menos 2 semanas. Si se observa mejoría clínica, el tratamiento puede prolongarse 1 o 2 semanas más en caso de que los síntomas y signos no se hayan resuelto⁹². Algunos autores han encontrado mejoría clínica con ganciclovir en la infección adquirida grave, en forma de síndrome séptico o afectación multisistémica^{15,21,91}, y en las infecciones posnatales que cursan con hepatitis y colestasis^{15,61,93-96}, neumonitis^{60,97,91,98}, enteritis^{57,91} y meningitis⁶⁰. En todos los casos ganciclovir acortó el curso natural de la enfermedad. En las neumonitis tratadas se ha descrito una rápida disminución de los infiltrados pulmonares y de las necesidades de oxígeno^{97,98}. En la hepatitis, el tratamiento produce un descenso acusado de la bilirrubina y de las transaminasas⁶¹, aunque se han descrito recaídas y el tratamiento antiviral no parece prevenir la progresión a hepatopatía crónica⁹⁹. En la enterocolitis hemorrágica y en la diarrea grave rebelde del lactante, ganciclovir intravenoso reduce la sintomatología y el tiempo hasta la recuperación^{65,91}, aunque el tratamiento oral podría obtener mejores resultados^{57,100}. En contraposición a estas publicaciones, existen otras en las que estos problemas clínicos se resolvieron espontáneamente sin

tratamiento antiviral^{3-5,12-14,16,18-20,70,90,101}, o en los que este no tuvo un claro efecto beneficioso⁷. El ganciclovir presenta comúnmente efectos adversos, siendo el más frecuente la granulocitopenia¹⁰². En los pacientes tratados, debe realizarse un hemograma de control semanal. El tratamiento se debe contraindicar o suspender en caso de que la cifra de neutrófilos sea inferior a 500/mm³, al menos transitoriamente hasta su recuperación espontánea o mediante tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos.

Valganciclovir es un profármaco de ganciclovir cuya biodisponibilidad por vía oral es de aproximadamente el 60% y que puede ser una alternativa en el tratamiento de estos pacientes, obviando los problemas derivados de un acceso intravenoso prolongado. Un reciente estudio de farmacocinética en neonatos ha establecido que dosis de 16 mg/kg por vía oral son equivalentes a 6 mg/kg de ganciclovir intravenoso¹⁰³. El fármaco está comercializado en suspensión oral (50 mg/ml) y sus principales efectos secundarios son la aparición de neutropenia, anemia y diarrea. La administración de valganciclovir en neonatos ha sido bien tolerada y ha conseguido inhibir la replicación viral de forma prolongada incluso en RN de muy bajo peso¹⁰⁴. Su principal problema es que no hay estudios de farmacocinética en prematuros y la experiencia en infección posnatal es muy escasa⁵⁷.

La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) inespecífica se emplea en algunas unidades para reducir el riesgo de infecciones en RN prematuros o de bajo peso. No existe una buena evidencia para recomendar su utilización en la prevención de la infección posnatal por CMV. En un estudio prospectivo sobre transmisión posnatal de CMV se observó una menor frecuencia de infecciones en pacientes <28 semanas que habían recibido IGIV frente a los que no la habían recibido (1/19 vs. 3/5, p<0,02)¹⁹. Los autores de otro trabajo atribuyeron el bajo porcentaje de casos sintomáticos observados a la administración de IGIV con elevados títulos de anticuerpos anti-CMV³⁰. Sin embargo, un estudio controlado con placebo sobre el uso de IGIV para prevenir la infección por CMV únicamente mostró una menor frecuencia no estadísticamente significativa de síndrome séptico (3,2 vs. 12,5%)¹⁰⁵.

Resumen y recomendaciones del grupo de estudio

Para evaluar la fuerza de la recomendación y la calidad de la evidencia científica del documento de consenso, se ha seguido el proceso utilizado en el desarrollo de guías de la *Infectious Disease Society of America* (IDSA) (tabla 4).

1. Prevención

- Para la prevención de la infección por CMV adquirida por la transfusión de sangre CMV-positiva, las unidades neonatales deben emplear estrategias como el empleo de filtros de leucocitos, la transfusión de hemoderivados de donante CMV-negativo y las políticas de reducción del número de transfusiones y/o donantes, especialmente en RN prematuros de muy bajo peso (<1.500 g) (BI).
- Los RN de muy bajo peso deben recibir sangre leucodeplecionada (<10⁶ leucocitos/bolsa) o CMV-negativa

Tabla 4. Sistema de calificación de la Infectious Disease Society of America (IDSA) y de US Public Health Service (Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos) para establecer recomendaciones en guías clínicas

Categoría, calificación	Definición
<i>Fuerza de la recomendación</i>	
A	Buena evidencia para sostener una recomendación a favor o en contra del uso
B	Evidencia moderada para sostener una recomendación a favor o en contra del uso
C	Poca evidencia para sostener una recomendación
<i>Calidad de la evidencia</i>	
I	Evidencia de 1 o más ensayos controlados debidamente aleatorizados
II	Evidencia de 1 o más ensayos clínicos bien diseñados, sin aleatorización, de estudios analíticos con cohorte o controlados por caso (preferentemente de más de 1 centro), de series múltiples reiteradas o de resultados dramáticos de experimentos no controlados
III	Evidencia de opiniones de autoridades respetadas, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos

(BI). La leucodepleción universal es una medida muy extendida en los bancos de sangre de nuestro país.

- La principal fuente de infección adquirida por CMV en el RN es la leche materna, dada la alta tasa de seropositividad en la población y la elevada proporción de madres CMV-positivas que excretan CMV en la leche.
- Los principales factores de riesgo para la transmisión a través de la leche materna son la detección precoz del virus en la leche (primera semana de vida) y la presencia de una DNA-lactia elevada a las 4 semanas posparto. Los RN más inmaduros pueden tener infecciones más tempranas y con un curso más grave.
- La posibilidad de infección posnatal por CMV en los RN prematuros no es una justificación para dejar de recomendar la lactancia materna en estos pacientes, dadas sus ventajas nutricionales e inmunológicas (AIII).
- La congelación de la leche materna reduce el riesgo de transmisión del CMV. Esta práctica no debe realizarse en RN a término porque la posibilidad de infección sintomática es muy baja (AIII). No obstante, puede considerarse en RN prematuros de muy bajo peso (CIII). Si se opta por esta medida, es recomendable retrasarla hasta que la producción de leche esté instaurada, con el fin de no interferir con esta y optimizar el aprovechamiento de la leche humana (CIII). Además, la posibilidad de infección posnatal por la leche es muy baja en la primera semana de lactancia. La congelación de la leche debe ser a -18 o -20°C y prolongarse durante al menos 24 h (BII). En caso de que el centro no pueda poner en marcha esta política o si esta interfiere con la administración de leche materna, el RN continuará alimentándose con leche materna fresca, ya que la leche materna tiene claros beneficios, la congelación no elimina completamente el riesgo de transmisión del CMV, y no parece reducir la proporción de casos sintomáticos o graves (CIII).
- No se recomienda la pasteurización de la leche materna para eliminar el CMV, ya que este tratamiento altera sus propiedades inmunológicas. Por el contrario, la leche de donante sí debe ser pasteurizada y congelada en los bancos de leche humana (BIII).
- En caso de que se diagnostique una infección adquirida sintomática en los primeros meses de vida, debe

investigarse el virus en leche materna como principal fuente de transmisión. Se desconoce el riesgo de empeoramiento clínico de seguir administrando leche materna fresca a estos pacientes. Este es probablemente bajo, y la leche contiene anticuerpos que podrían ayudar al RN a hacer frente a la infección. No obstante, en niños de alto riesgo o con infecciones graves se puede considerar suspender la administración o congelar la leche materna durante la infección, especialmente en ausencia de tratamiento antiviral (CIII).

- Una correcta higiene de manos con jabón o solución alcohólica minimiza el riesgo de transmisión horizontal del CMV. No está indicado el aislamiento de contacto de los RN con infección por CMV. Las trabajadoras sanitarias que estén embarazadas deben cumplir estrictamente con el lavado de manos antes y después del contacto con todo RN de la unidad, ya que puede haber casos no identificados de infección excretores de CMV (BIII).

2. Diagnóstico

- 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. La infección adquirida por CMV también puede cursar con neumonitis, enteritis o meningitis aséptica. Algunos pacientes tienen apariencia séptica, debiendo realizarse el diagnóstico diferencial con sepsis nosocomial de causa bacteriana, fúngica o causada por otros virus.
- El diagnóstico de infección por CMV debe confirmarse mediante el cultivo del virus o la identificación del genoma viral mediante PCR en una muestra de orina recogida a partir de las 2 semanas de vida. También es diagnóstica una PCR positiva en sangre, saliva o líquido cefalorraquídeo o la positividad de anticuerpos IgM, aunque su sensibilidad es inferior a la de la orina. Para diferenciar entre infección congénita y adquirida debe tenerse en cuenta el momento de la detección

del virus. Si no podemos demostrar una seroconversión IgM, precisamos un cultivo o PCR negativos en las 2 primeras semanas de vida para poder descartar infección congénita. Esto hace muy recomendable el cribado sistemático de CMV en orina en los primeros días de vida a los RN prematuros menores de 32 semanas o de muy bajo peso.

- En caso de no disponerse de tales determinaciones tempranas, puede realizarse detección de ADN de CMV mediante PCR a partir del papel de filtro de las pruebas metabólicas. Si esta es negativa, la infección congénita es menos probable.
- Ante la imposibilidad de realizar un diagnóstico de exclusión de la infección congénita por PCR en sangre seca, la infección adquirida debe considerarse muy probable si los síntomas se inician después un periodo libre de 3 o 4 semanas tras el nacimiento, no hay microcefalia, calcificaciones cerebrales ni coriorretinitis y se identifica una fuente de transmisión posnatal del virus, fundamentalmente leche materna positiva a CMV.

3. Pronóstico

- A pesar de que la infección adquirida por CMV en el RN prematuro puede tener un curso sintomático y en ocasiones grave, su mortalidad es muy baja y no parece asociarse a un mayor riesgo de displasia broncopulmonar o restricción del crecimiento.
- Los estudios más recientes sobre seguimiento, aunque escasos y con números reducidos de pacientes, parecen indicar que la infección posnatal por CMV no tiene un efecto negativo sobre la evolución neurológica ni la audición a largo plazo del RN prematuro. Así, de cara a la información pronóstica para los padres y los programas de seguimiento y estimulación temprana, se deben hacer consideraciones similares a las de otros RN prematuros del mismo peso, edad gestacional e iguales complicaciones neonatales (BIII).

4. Tratamiento

- La infección adquirida por CMV en el RN suele resolverse espontáneamente sin necesidad de tratamiento antiviral en la mayoría de casos. Además, no parece aumentar el riesgo de sordera a largo plazo, cuya prevención es el principal objetivo del tratamiento antiviral en la infección congénita. Por tanto, no está indicado el tratamiento sistemático de la enfermedad adquirida por CMV en el RN (BIII).
- El tratamiento antiviral debe reservarse para los casos más graves de síndrome séptico, así como para los pacientes que presenten neumonitis con necesidad de oxigenoterapia o asistencia ventilatoria, hepatitis colestásica o con aumento moderado (>3 veces los valores normales) o progresivo de transaminasas, enterocolitis hemorrágica, diarrea grave rebelde o meningoencefalitis (CIII). Estos cuadros son mucho más frecuentes en el RN prematuro de bajo peso que en el RN a término.
- Ganciclovir intravenoso (12 mg/kg/d en 2 dosis) es el tratamiento de elección.
- Valganciclovir oral (32 mg/kg/d en 2 dosis) podría ser una alternativa en ciertos casos, aunque no hay estudios de farmacocinética en RN prematuros

y la experiencia en infección posnatal es muy escasa.

- La duración del tratamiento debe ser de 2 semanas, evaluando posteriormente la respuesta clínica. Si se observa mejoría pero persisten los síntomas y signos de enfermedad, el tratamiento puede prolongarse 1 o 2 semanas más (BIII).
- La PCR cuantitativa puede ser útil para monitorizar el curso de la infección en respuesta a tratamiento antiviral (CIII).
- El beneficio del tratamiento antiviral debe individualizarse cuidadosamente, ya que puede presentar efectos adversos graves, principalmente neutropenia (CIII).
- La profilaxis o el tratamiento con IGIV de la infección adquirida por CMV en el RN pretérmino no han mostrado beneficios que justifiquen su uso (CIII).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1.

Ana Alarcón Allen: Servicio de Neonatología, Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona. **Fernando Baquero Artigao:** Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Materno-Infantil La Paz, Madrid. **Concepción Figueras Nadal:** Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, Barcelona. **Claudia Fortuny Guasch:** Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona. **M. Carmen Medina López:** Servicio de Neonatología y Banco de Leche Humana, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. **David Moreno-Pérez:** Unidad de Infectología e Inmunodeficiencias, Servicio de Pediatría, Hospital Materno-Infantil Carlos Haya, Málaga. Universidad de Málaga. **Félix Omeñaca Teres:** Servicio de Neonatología, Hospital Universitario Materno-Infantil La Paz, Madrid. **José Tomás Ramos Amador:** Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Getafe, Madrid. **Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria:** Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona. **Pablo Rojo Conejo:** Sección de Lactantes e Inmunodeficiencias, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. **Jesús Saavedra Lozano:** Sección de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Hospital Infantil Universitario Gregorio Marañón, Madrid. **Paula Sánchez Pintos:** Servicio de Neonatología, Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña.

Bibliografía

1. Ballard RA, Drew WL, Hufnagle KG, Riedel PA. Acquired cytomegalovirus infection in preterm infants. *Am J Dis Child.* 1979;133:482-5.

- Documento de carga de http://www.elsevier.es/130/01/2011. Cuidado personal se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio electrónico.
- Yeager AS, Palumbo PE, Malachowski N, Ariagno RL, Stevenson DG. Acquisition of cytomegalovirus infection by breast milk associated with prematurity. *J Pediatr*. 1983;102:918–22.
 - Vochem M, Hamprecht K, Jahn G, Speer CP. Transmission of cytomegalovirus to preterm infants through breast milk. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:53–8.
 - Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet*. 2001;357:513–8.
 - Maschmann J, Hamprecht K, Dietz K, Jahn G, Speer CP. Cytomegalovirus infection of extremely low-birth weight infants via breast milk. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1998–2003.
 - Hamprecht K, Maschmann J, Jahn G, Poets CF, Goelz R. Cytomegalovirus transmission to preterm infants during lactation. *J Clin Virol*. 2008;41:198–205.
 - Yeager AS, Grumet FC, Haffleigh EB, Arvin AM, Bradley JS, Prober CG. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infections in newborn infants. *J Pediatr*. 1981;98:281–7.
 - Adler SP, Chandrika T, Lawrence L, Baggett J. Cytomegalovirus infections in neonates acquired by blood transfusions. *Pediatr Infect Dis*. 1983;2:114–8.
 - Stagno S, Britt B. Cytomegalovirus. En: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6.ª ed Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 740–81.
 - Luck S, Sharland M. Postnatal cytomegalovirus: innocent bystander or hidden problem? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94:F58–64.
 - Jim WT, Shu CH, Chiu NC, Kao HA, Hung HY, Chang JH, et al. Transmission of cytomegalovirus from mothers to preterm infants by breast milk. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:848–51.
 - Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, do Carmo Rego MA, Pinto PC, da Motta MS, Calixto C. Perinatal or early-posnatal cytomegalovirus infection in preterm infants under 34 weeks gestation born to CMV-seropositive mothers within a high-seroprevalence population. *J Pediatr*. 2004;145:685–8.
 - Doctor S, Friedman S, Dunn MS, Asztalos EV, Wylie L, Mazzulli T, et al. Cytomegalovirus transmission to extremely low-birthweight infants through breast milk. *Acta Paediatr*. 2005;94:53–8.
 - Miron D, Brosilow S, Felszer K, Reich D, Halle D, Wachtel D, et al. Incidence and clinical manifestations of breast milk-acquired Cytomegalovirus infection in low birth weight infants. *J Perinatol*. 2005;25:299–303.
 - Meier J, Lienicke U, Tschirch E, Krüger DH, Wauer RR, Prösch S. Human cytomegalovirus reactivation during lactation and mother-to-child transmission in preterm infants. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1318–24.
 - Lee HC, Enright A, Benitz WE, Madan A. Postnatal cytomegalovirus infection from frozen breast milk in preterm, low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:276.
 - Omarsdottir S, Casper C, Zweygberg Wirgart B, Grillner L, Vanpée M. Transmission of cytomegalovirus to extremely preterm infants through breast milk. *Acta Paediatr*. 2007;96:492–4.
 - Buxmann H, Miljak A, Fischer D, Rabenau HF, Doerr HW, Schloesser RL. Incidence and clinical outcome of cytomegalovirus transmission via breast milk in preterm infants <1=31 weeks. *Acta Paediatr*. 2009;98:270–6.
 - Capretti MG, Lanari M, Lazzarotto T, Gabrielli L, Pignatelli S, Corvaglia L, et al. Very low birth weight infants born to cytomegalovirus-seropositive mothers fed with their mother's milk: a prospective study. *J Pediatr*. 2009;154:842–8.
 - Jim WT, Shu CH, Chiu NC, Chang JH, Hung HY, Peng CC, et al. High Cytomegalovirus Load and Prolonged Virus Excretion in Breast Milk Increase Risk for Viral Acquisition by Very Low Birth Weight Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:891–4.
 - Hamele M, Flanagan R, Loomis CA, Stevens T, Fairchok M. Everly morbidity and mortality associated with breast milk associated cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:84–6.
 - Baquero-Artigao F. Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:535–47.
 - De Cates CR, Gray J, Robertson NR, Walker J. Acquisition of cytomegalovirus infection by premature neonates. *J Infect*. 1994;28:25–30.
 - Pérez A, Apolinar E, Acosta B, Ribes C, Díaz C, Muñoz A. Infección perinatal por citomegalovirus en recién nacidos pretérmino. *An Esp Pediatr*. 2002;57:244–8.
 - Alzina V, Bastero P, Gaboli M. Prevención del citomegalovirus en recién nacidos pretérmino. *An Esp Pediatr*. 2002;57:205–8.
 - Gilbert GL, Hayes K, Hudson IL, James J. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infection in infants by blood filtration to remove leucocytes. Neonatal Cytomegalovirus Infection Study Group. *Lancet*. 1989;1:1228–31.
 - Eisenfeld L, Silver H, McLaughlin J, Klevjer-Anderson P, Mayo D, Anderson J, et al. Prevention of transfusion-associated cytomegalovirus infection in neonatal patients by the removal of white cells from blood. *Transfusion*. 1992;32:205–9.
 - Vamvakas EC. Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion? A review of the literature and meta-analysis. *Transfus Med Rev*. 2005;19:181–99.
 - Comité científico para la seguridad transfusional. Leucodeplección universal de componentes sanguíneos. [consultado 2/5/2010]. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/acuerdos/docs/leucodeplecion.Enero2008.pdf>.
 - Mosca F, Pugni L, Barbi M, Binda S. Transmission of cytomegalovirus. *Lancet*. 2001;357:1800.
 - Sharland M, Khare M, Bedford-Russell A. Prevention of postnatal cytomegalovirus infection in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;86:F140.
 - Yasuda A, Kimura H, Hayakawa M, Ohshiro M, Kato Y, Matsuura O, et al. Evaluation of cytomegalovirus infections transmitted via breast milk in preterm infants with a real-time polymerase chain reaction assay. *Pediatrics*. 2003;111:1333–6.
 - Croly-Labourdette S, Vallet S, Gagneur A, Gremmo-Feger G, Legrand-Quillien MC, Ansquer H, et al. Transmission du cytomegalovirus par le lait maternel cru aux enfants prématurés: étude épidémiologique pilote. *Arch Pediatr*. 2006;13:1015–21.
 - Stagno S, Reynolds DW, Pass RF, Alford CA. Breast milk and the risk of cytomegalovirus infection. *N Eng J Med*. 1980;302:1073–6.
 - Dworsky M, Yow M, Stagno S, Pass RF, Alford C. Cytomegalovirus infection of breast milk and transmission in infancy. *Pediatrics*. 1983;72:295–9.
 - Peckham CS, Johnson C, Ades A, Pearl K, Chin KS. Early acquisition of cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child*. 1987;62:780–5.
 - Ahlfors k, Ivarsson SA. Cytomegalovirus in breast milk of Swedish milk donors. *Scand J Infect Dis*. 1985;17:11–6.
 - Asanuma H, Numazaki K, Nagata N, Hotsubo T, Horino K, Chiba S. Role of milk whey in the transmission of human cytomegalovirus infection by breast milk. *Microbiol Immunol*. 1996;40:201–4.
 - Hotsubo T, Nagata N, Shimada M, Yoshida K, Fujinaga K, Chiba S. Detection of human cytomegalovirus DNA in breast milk by means of polymerase chain reaction. *Microbiol Immunol*. 1983;38:809–11.
 - Numazaki K, Chiba S, Asanuma H. Transmission of cytomegalovirus. *Lancet*. 2001;357:1799–800.

41. Hamprecht K, Witzel S, Maschmann J, Dietz K, Baumeister A, Müller E, et al. Rapid detection and quantification of cytomegalovirus by a high-speed centrifugation-based microculture assay: comparison to longitudinally analyzed viral DNA load and pp67 late transcript during lactation. *J Clin Virol.* 2003;28:303–16.
42. Friis H, Andersen HK. Rate of inactivation of cytomegalovirus in raw banked milk during storage at -20°C and pasteurisation. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;285:1604–5.
43. Dworsky M, Stagno S, Pass RF, Cassady G, Alford C. Persistence of cytomegalovirus in human milk after storage. *J Pediatr.* 1982;101:440–3.
44. Björkstén B, Burman LG, De Chateau P, Fredrikzon B, Gothefors L, Hernell O. Collecting and banking human milk: to heat or not to heat? *BMJ.* 1981;281:765–9.
45. Liebhaber M, Lewiston NJ, Asquith MT, Olds-Arroyo L, Sunshine P. Alterations of lymphocytes and of antibody content of human milk after processing. *J Pediatr.* 1977;91:897–900.
46. Welsh JK, Arsenakis M, Coelen RJ, May JT. Effect of antiviral lipids, heat, and freezing on the activity of viruses in human milk. *J Infect Dis.* 1979;140:322–8.
47. Hamprecht K, Maschmann J, Müller D, Dietz K, Besenthal I, Goelz R, et al. Cytomegalovirus (CMV) inactivation in breast milk: reassessment of pasteurization and freeze-thawing. *Pediatr Res.* 2004;56:529–35.
48. Goelz R, Hihn E, Hamprecht K, Dietz K, Jahn G, Poets C, et al. Effects of different CMV-heat-inactivation-methods on growth factors in human breast milk. *Pediatr Res.* 2009;65:458–61.
49. Vázquez S, Alonso C, Medina C, Bustos G, Martínez MV, Pallás CR. Puesta en marcha del banco de leche materna donada en una unidad neonatal. *An Pediatr (Barc).* 2009;71:343–8.
50. Dworsky ME, Welch K, Cassady G, Stagno S. Occupational risk for primary cytomegalovirus infection among pediatric health-care workers. *N Engl J Med.* 1983;309:950–3.
51. Hutto C, Little EA, Ricks R, Lee JD, Pass RF. Isolation of cytomegalovirus from toys and hands in a day care center. *J Infect Dis.* 1986;154:527–30.
52. Faix RG. Survival of cytomegalovirus on environmental surfaces. *J Pediatr.* 1985;106:649–52.
53. Adler SP, Baggett J, Wilson M, Lawrence L, McVoy M. Molecular epidemiology of cytomegalovirus in a nursery: lack of evidence for nosocomial transmission. *J Pediatr.* 1986;108:117–23.
54. Ahlfors K, Ivarsson SA, Johnsson T, Renmarker K. Risk of cytomegalovirus infection in nurses and congenital infection in their offspring. *Acta Paediatr Scand.* 1981;70:819–23.
55. Stagno S, Brasfield DM, Brown MB, Cassell GH, Pifer LL, Whitley RJ, et al. Infant pneumonitis associated with cytomegalovirus, Chlamydia, Pneumocystis, and Ureaplasma: a prospective study. *Pediatrics.* 1981;68:322–9.
56. Whitley RJ, Brasfield D, Reynolds DW, Stagno S, Tiller RE, Alford CA. Protracted pneumonitis in young infants associated with perinatally acquired cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 1976;89:16–22.
57. Buonomo PS, Maurizi P, Valentini P, Mastrangelo S, Lazzareschi I, Ridola V, et al. Successful treatment with oral valganciclovir in immunocompetent infant with gastrointestinal manifestations of cytomegalovirus infection. *J Perinatol.* 2006;26:648–9.
58. Cheong JL, Cowan FM, Modi N. Gastrointestinal manifestations of postnatal cytomegalovirus infection in infants admitted to a neonatal intensive care unit over a five year period. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:F367–9.
59. Kumar ML, Nankervis GA, Cooper AR, Gold E. Postnatally acquired cytomegalovirus infections in infants of CMV-excreting mothers. *J Pediatr.* 1984;104:669–73.
60. Baquero-Artigao F, Méndez A, del Castillo F, Velázquez R. Cerebrospinal fluid beta 2-microglobulin values in perinatally acquired cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;23:89–92.
61. Ozkan TB, Mistik R, Dikici B, Nazlioglu HO. Antiviral therapy in neonatal cholestatic cytomegalovirus hepatitis. *BMC Gastroenterol.* 2007;7:9.
62. Huang YC, Lin TY, Huang CS, Hseun C. Ileal perforation caused by congenital or perinatal cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 1996;129:931–4.
63. Ekema G, Pedersini P, Milianti S, Ubertazzi M, Minoli D, Manciana A. Colonic stricture mimicking Hirschsprung's disease: a localized cytomegalovirus infection. *J Pediatr Surg.* 2006;41:850–2.
64. Shetty A, Barnes R, Lazda E, Doherty C, Maxwell N. Cytomegalovirus: a cause of colonic stricture in a premature infant. *J Infect.* 2007;54:e37–9.
65. Ramos E, Molina M, Sarria J, Larrauri J, Prieto G. Infección por citomegalovirus como causa de diarrea grave rebelde en un lactante inmunocompetente. *An Pediatr (Barc).* 2009;70:582–5.
66. Konstantinidou AE, Morphopoulos G, Korkolopoulou P, Eftychiadis C, Stamokosta E, Saetta A, et al. Menetrier disease of early infancy: a separate entity? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:177–82.
67. Sheen JM, Kuo HC, Yu HR, Huang EY, Wu CC, Yang KD. Prolonged acquired neutropenia in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53:1284–8.
68. Knorr B, Kessler U, Pöschl J, Fickenscher H, Linderkamp O. A haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)-like picture following breastmilk transmitted cytomegalovirus infection in a preterm infant. *Scand J Infect Dis.* 2007;39:173–6.
69. Neuberger P, Hamprecht K, Vochem M, Maschmann J, Speer CP, Jahn G, et al. Case-control study of symptoms and neonatal outcome of human milk-transmitted cytomegalovirus infection in premature infants. *J Pediatr.* 2006;148:326–31.
70. Maschmann J, Hamprecht K, Weissbrich B, Dietz K, Jahn G, Speer CP. Freeze-thawing of breast milk does not prevent cytomegalovirus transmission to a preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91:F288–90.
71. Stagno S, Tinker MK, Elrod C, Fuccillo DA, Cloud G, O'Beirne AJ. Immunoglobulin M antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay and radioimmunoassay in the diagnosis of cytomegalovirus infections in pregnant women and newborn infants. *J Clin Microbiol.* 1985;21:930–5.
72. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:680–715.
73. Demmler GJ, Buffone GJ, Schimbor CM, May RA. Detection of cytomegalovirus in urine from newborns by using polymerase chain reaction DNA amplification. *J Infect Dis.* 1988;158:1177–84.
74. Warren WP, Balcarek K, Smith R, Pass RF. Comparison of rapid methods of detection of cytomegalovirus in saliva with virus isolation in tissue culture. *J Clin Microbiol.* 1992;30:786–9.
75. Nelson CT, Istas AS, Wilkerson MK, Demmler GJ. PCR detection of cytomegalovirus DNA in serum as a diagnostic test for congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Microbiol.* 1995;33:3317–8.
76. Revello MG, Zavattoni M, Baldanti F, Sarasini A, Paolucci S, Gerna G. Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. *J Clin Virol.* 1999;14:57–66.
77. Troendle Atkins J, Demmler GJ, Williamson WD, McDonald JM, Istas AS, Buffone GJ. Polymerase chain reaction to detect cytomegalovirus DNA in the cerebrospinal fluid of neonates with congenital infection. *J Infect Dis.* 1994;169:1334–7.
78. Bachor E, Sudhoff H, Litschel R, Karmody CS. The pathology of the temporal bones of a child with acquired cytomegalovirus infection: studies by light microscopy, immunohistochemistry

- and polymerase-chain reaction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000;53:213–24.
79. Bewig B, Haacke TC, Tiroke A, Bastian A, Böttcher H, Hirt SW, et al. Detection of CMV pneumonitis after lung transplantation using PCR of DNA from bronchoalveolar lavage cells. *Respiration*. 2000;67:166–72.
80. Boom R, Sol C, Weel J, Lettinga K, Gerrits Y, van Breda A, et al. Detection and quantitation of human cytomegalovirus DNA in faeces. *J Virol Methods*. 2000;84:1–14.
81. Shibata M, Takano H, Hironaka T, Hirai K. Detection of human cytomegalovirus DNA in dried newborn blood filter paper. *J Virol Methods*. 1994;46:279–85.
82. Johansson PJ, Jonsson M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Svanberg L, Guthenberg C. Retrospective diagnostics of congenital cytomegalovirus infection performed by polymerase chain reaction in blood stored on filter paper. *Scand J Infect Dis*. 1997;29:465–8.
83. Fischler B, Rodensjo P, Nemeth A, Forsgren M, Lewensohn-Fuchs I. Cytomegalovirus DNA detection on Guthrie cards in patients with neonatal cholestasis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80:F130–4.
84. Boppana SB, Ross SA, Novak Z, Shimamura M, Tolan Jr RW, Palmer AL, et al. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA*. 2010;303:1375–82.
85. Kumar ML, Nankervis GA, Jacobs IB, Ernhart CB, Glasson CE, McMillan PM, et al. Congenital and posnatally acquired cytomegalovirus infections: long-term follow-up. *J Pediatr*. 1984;104:674–9.
86. Gentile MA, Boll TJ, Stagno S, Pass RF. Intellectual ability of children after perinatal cytomegalovirus infection. *Dev Med Child Neurol*. 1989;31:782–6.
87. Paryani SG, Yeager AS, Hosford-Dunn H, Johnson SJ, Malachowski N, Ariagno RL, et al. Sequelae of acquired cytomegalovirus infection in premature and sick term infants. *J Pediatr*. 1985;107:451–6.
88. Johnson SJ, Hosford-Dunn H, Paryani S, Yeager A, Malachowski N. Prevalence of sensorineural hearing loss in premature and sick term infants with perinatally acquired cytomegalovirus infection. *Ear Hear*. 1986;7:325–7.
89. Vollmer B, Seibold-Weiger K, Schmitz-Salue C, Hamprecht K, Goelz R, Krageloh-Mann I, et al. Postnatally acquired cytomegalovirus infection via breast milk: effects on hearing and development in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:322–7.
90. Takahashi R, Tagawa M, Sanjo M, Chiba H, Ito T, Yamada M, et al. Severe posnatal cytomegalovirus infection in a very premature infant. *Neonatology*. 2007;92:236–9.
91. Fischer C, Meylan P, Bickle Graz M, Gudinchet F, Vaudaux B, Berger C, et al. Severe Postnatally Acquired Cytomegalovirus Infection Presenting with Colitis, Pneumonitis and Sepsis-Like Syndrome in an Extremely Low Birthweight Infant. *Neonatology*. 2009;97:339–45.
92. American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus Infection. En: Pickering LK, editor. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28.^a ed Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 275–80 [consultado 2/5/2010]. Disponible en: <http://aapredbook.aappublications.org/cgi/content/full/2009/1/3.35>.
93. Fischler B, Casswall TH, Malmberg P, Nemeth A. Ganciclovir treatment in infants with cytomegalovirus infection and cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34:154–7.
94. Nigro G, Krzysztofiak A, Bartmann U, Clerico A, Properzi E, Valia S, et al. Ganciclovir therapy for cytomegalovirus-associated liver disease in immunocompetent or immunocompromised children. *Arch Virol*. 1997;142:573–80.
95. Radi S, Janvresse C, Lardennois C, Michel C, Brossard V, Marret S. Cytomegalovirus néonatal et allaitement maternel chez le nouveau-né prématuré. Quelles propositions? *Arch Pediatr*. 2007;14:31–5.
96. Díaz J, del Blanco I, Huidobro B, Suárez J, de Frutos C. Infección precoz posnatal por citomegalovirus en un gran prematuro. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65:167–8.
97. Boyce TG, Wright PF. Cytomegalovirus pneumonia in two infants recently adopted from China. *Clin Infect Dis*. 1999;28:1328–30.
98. Siret D, David V. Traitement d'une pneumopathie à cytomegalovirus par ganciclovir chez un nourrisson immunocompétent. *Arch Pediatr*. 2002;9:499–502.
99. Vancíková Z, Kucerová T, Pelikán L, Zikmundová L, Priglová M. Perinatal cytomegalovirus hepatitis: to treat or not to treat with ganciclovir. *J Paediatr Child Health*. 2004;40:444–8.
100. Nigro G, Pietrobattista A, Divito S, Gambarara M. Oral Ganciclovir Therapy for Immunocompetent Infants With Cytomegalovirus-associated Hemorrhagic or Intractable Enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50:111–3.
101. Kerrey BT, Morrow A, Geraghty S, Huey N, Sapsford A, Schleiss MR. Breast milk as a source for acquisition of cytomegalovirus (HCMV) in a premature infant with sepsis syndrome: detection by real-time PCR. *J Clin Virol*. 2006;35:313–6.
102. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, 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.
103. Kimberlin DW, Acosta EP, Sánchez PJ, Sood S, Agrawal V, Homans J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis*. 2008;197:836–45.
104. Müller A, Eis-Hübinger AM, Brandhorst G, Heep A, Bartmann P, Franz AR. Oral valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in an extremely low birth weight infant. *J Perinatol*. 2008;28:74–6.
105. Snyderman DR, Werner BG, Meissner HC, Cheeseman SH, Schwab J, Bednarek F, et al. Use of cytomegalovirus immunoglobulin in multiply transfused premature neonates. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:34–40.