

Protocol

INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS

Servei/Comissió:

- Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria (UPIIP)
- Servei de Neonatologia
- Servei d'Obstetrícia i Ginecologia
- Servei de Microbiologia
- Unitat d'Oftalmologia pediàtrica
- Unitat d'Otorrinolaringologia pediàtrica
- Unitat de Neurologia pediàtrica
- Servei de Radiologia
- Servei de Farmàcia
- Unitat de Rehabilitació Infantil

Codi | Versió 4 | Data febrer de 2025

1. Justificació

La infecció congènita por citomegalovirus (CMVc) es la infecció connatal més prevalent en la actualitat en nostre medi. Dado que su diagnòstic durante la gestació es difícil y la mayoría de los pacientes nacen asintomáticos, se trata de una infecció probablemente infradiagnosticada. A largo plazo, puede producir secuelas principalmente a nivel auditivo y neurológico provocando un deterioro en la calidad de vida de dichos pacientes y sus familias. Es por ello que consideramos necesario protocolizar su diagnòstic y tratamiento con el objetivo de mejorar su pronòstic.

2. Objectiu

Actualizar los conocimientos del CMVc y protocolizar el proceso diagnòstico- terapéutico para diagnosticar correctamente al mayor número de pacientes y ofrecerles las mejores opciones terapéuticas y de seguimiento y optimizar su pronòstic a largo plazo.

3. Descripció del protocol

La infecció congènita por citomegalovirus (CMV) es la infecció congènita més frecuente en nuestro medi. Conlleva importantes secuelas a largo plazo como la sordera neurosensorial y el retraso psicomotor, que podrían ser reducidas o atenuadas por el tratamiento antiviral si se administra precozmente. En este documento se resume su diagnòstico, seguimiento clínico y tratamiento.

Protocol	Versió
INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS	4

4. Contingut – procediments habituals

1.INTRODUCCIÓN

La infección por CMV es la infección congénita más frecuente en los países desarrollados. Dada su elevada prevalencia, el CMVc es la etiología más frecuente de hipoacusia neurosensorial de causa no hereditaria y una de las causas más importantes de alteraciones en el neurodesarrollo.

2.DEFINICIONES

CMVc: paciente en el que se detecta la presencia de CMV en orina, saliva, sangre o LCR en las tres primeras semanas de vida (preferiblemente en las dos primeras semanas de vida), incluyendo los casos diagnosticados retrospectivamente mediante el análisis de la sangre seca de la prueba de detección precoz.

CMVc sintomático: paciente que además de la demostración microbiológica, presenta ≥ 1 alteraciones compatibles con CMVc en la exploración física o en las pruebas complementarias realizadas. Se considera:

CMVc sintomático leve: 1 o 2 hallazgos clínicos insignificantes o transitorios como petequias, hepatomegalia o esplenomegalia leve, alteraciones hematológicas/bioquímicas (trombocitopenia, anemia, leucopenia, hipertransaminemia leve o hiperbilirrubinemia) o retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) sin microcefalia.

- **CMVc sintomático grave:** afectación del sistema nervioso central (SNC) (hipoacusia neurosensorial, afectación oftalmológica, neurológica o de neuroimagen consistente con CMVc), enfermedad que pone en riesgo la vida o evidencia de afectación orgánica (única o múltiple) grave (incluye insuficiencia hepática y marcada hepatoesplenomegalia).
- **CMVc sintomático moderado:** pacientes que no cumplen los criterios recogidos en los dos grupos anteriores. Por ejemplo, alteraciones analíticas persistentes (más de dos semanas), o más de dos manifestaciones leves.

CMVc asintomático: paciente en el que se demuestra la presencia viral pero que no presenta ninguna de las alteraciones compatibles con CMVc.

3.MICROBIOLOGÍA

El CMV o virus herpes humano 5 forma parte de la familia de *Herpesviridae*. Presenta un genoma de ADN lineal bicatenario dentro de una cápside icosaédrica. Se trata de un patógeno ubicuo, siendo el ser humano su único reservorio conocido. Como otros herpesvirus, el CMV tiene las propiedades de latencia y reactivación.

4.PATOGENIA

El CMVc se produce por la transmisión transplacentaria del virus durante la gestación. Esto puede producirse tras la primoinfección materna en madres seronegativas, tras la reactivación de un virus latente endógeno o tras la reinfección viral por una cepa diferente en gestantes inmunes previamente. La **tabla 1** resume el riesgo de transmisión y sus posibles consecuencias en función del mecanismo de infección.

Tabla 1. Transmisibilidad y gravedad de CMVc en función del estado serológico materno¹.

	Incidencia	Riesgo de transmisión vertical	Riesgo de secuelas a largo plazo
Primoinfección materna	1-2%	32% (1 ^{er} T 20-30%; 3 ^{er} T 70%)	1 ^{er} T 23%; 2 ^o T 0,1%; 3 ^{er} T 0%
Reactivación o reinfección	21,5%	<3,5%	*

*Clásicamente se ha postulado que el riesgo de secuelas a largo plazo era mayor en la primoinfección materna (en torno al 50%) y menor en caso de reactivaciones/reinfecciones (10-15%). Sin embargo, estudios recientes² apoyan la idea de que tanto el riesgo de secuelas a largo plazo (hipoacusia uni/bilateral y alteraciones del desarrollo psicomotor) como el riesgo de infección sintomática al nacimiento es similar en ambas formas de transmisión.

En Europa, con una seroprevalencia en mujeres embarazadas del 50–85%, alrededor de la mitad de las infecciones congénitas por CMV ocurren tras una reinfección/reactivación.

5.EPIDEMIOLOGÍA

La seroprevalencia a CMV en adultos a nivel mundial es de un 45-100%. La seroprevalencia de la infección en mujeres en edad fértil de entre 15-24 años es del 60% y en >36 años es del 95%. La prevalencia global de CMVc es de 0,3- 2,4% de los recién nacidos vivos, siendo menos frecuente en los países desarrollados. Europa presenta unas tasas de prevalencia en torno al 0,3-0,6% de los recién nacidos vivos.

¹ Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lilleri D, Blázquez-Gamero D, Alarcon A, Bourgon N, Foulon I, Fourgeaud J, Gonce A, Jones CE, Klapper P, Krom A, Lazzarotto T, Lyall H, Paixao P, Papaevangelou V, Puchhammer E, Sourvinos G, Vallely P, Ville Y, Vossen A. Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). *Lancet Reg Health Eur.* 2024 Apr 1;40:100892. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100892. PMID: 38590940; PMCID: PMC10999471.

² Maltezou PG, Kourlaba G, Kourkouni E, Luck S, Blázquez-Gamero D, Ville Y, Lilleri D, Dimopoulou D, Karalexi M, Papaevangelou V. Maternal type of CMV infection and sequelae in infants with congenital CMV: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2020 Aug;129:104518. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104518. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32622333.

Los factores relacionados con la transmisión fetal son los siguientes:

- Etapa de la gestación: mayor riesgo en el tercer trimestre que en el primer trimestre de la gestación. A pesar de ser menos frecuente la transmisión de madre a hijo, cuando la infección se produce durante el primer trimestre existe mayor riesgo de enfermedad con afectación neurológica grave.
- Edad materna: mayor riesgo cuánto más joven sea la madre.
- Nivel socioeconómico: mayor riesgo si éste es bajo.
- Paridad: mayor riesgo en primigrávidas.
- Exposición ocupacional: mayor riesgo si existe contacto con niños en edad preescolar.
- Inmunidad materna: mayor riesgo en caso de inmunosupresión materna.

6. CLÍNICA

En un 85-90% de los casos, la infección será asintomática, aunque en un 17-20% de los casos pueden presentar secuelas a largo plazo, siendo la más frecuente la hipoacusia neurosensorial (<10%), que puede ser fluctuante y progresiva. La **tabla 2** recoge los posibles signos y síntomas del CMVc sintomático y sus posibles secuelas.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas del CMVc.

SINTOMATOLOGÍA	DESCRIPCIÓN
Hepatoesplenomegalia (40-60%)	El 70-80% de los casos presentan elevación de transaminasas y colestasis. La hepatoesplenomegalia puede persistir hasta el año de vida.
Ictericia (40-70%)	Puede estar presente desde el primer día de vida y persistir más allá del periodo neonatal. La bilirrubina directa puede alcanzar el 50% de los niveles totales de bilirrubina.
Alteraciones cutáneas: Petequias (55-75%) Eritropoyesis extramedular ("blueberry muffin baby")	Suelen ser puntiformes y aparecen típicamente tras el parto y pueden persistir durante varias semanas. El recuento plaquetario en los niños con erupción petequeal suele oscilar entre 20.000-60.000/mm ³ .

Alteraciones neurológicas	<p><u>Microcefalia</u> (35-50%): es un buen predictor de la existencia de alteraciones neurocognitivas en el futuro.</p> <p><u>Hiperproteíorraquia</u> (45%)</p> <p><u>Letargia y/o hipotonía</u> (25-30%)</p> <p><u>Alteración de la succión</u> (20%)</p> <p><u>Convulsiones</u> (5-10%)</p> <p><u>Secuelas neurológicas a largo plazo</u>: retraso psicomotor (sobre todo si existe coriorretinitis, hipoacusia neurosensorial tardía, microcefalia, clínica neurológica al nacimiento y alteraciones en la neuroimagen), afectación neurocognitiva (47-55%), parálisis cerebral (13-27%), hipotonía, paresia, epilepsia (23%), retraso en el lenguaje y el aprendizaje.</p>
Alteraciones en la neuroimagen	<p>Calcificaciones, quistes periventriculares, dilatación ventricular, pseudoquistes subependimarios, quistes germinolíticos, alteraciones de la sustancia blanca, atrofia cortical, trastornos de la migración, hipoplasia cerebelar. Se excluye la vasculopatía lenticuloestriada.</p>
<p>Hipoacusia neurosensorial:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 12,7% presente al nacimiento - 4,5-6,5% de inicio posterior (en el 95% de los casos la hipoacusia aparece antes de los 5 años de vida). 	<p>En un 50% es bilateral (70% sintomáticos y 40% asintomáticos). Los pacientes con hipoacusia neurosensorial tardía tienen mayor riesgo de alteración del desarrollo motor a largo plazo. Los factores de riesgo que más se asocian a la presencia de hipoacusia neurosensorial tardía son la esplenomegalia y tener una RM cerebral patológica al nacimiento (ventriculomegalia y alteraciones en la sustancia blanca).</p>
Problemas vestibulares (17%)	<p>Se desconoce con exactitud la incidencia y el impacto del daño vestibular, pero según publicaciones recientes podría ser igual o incluso mayor que el de la hipoacusia neurosensorial en los pacientes con CMVc. Los problemas vestibulares pueden ser congénitos o aparecer de manera tardía, y fluctuar en gravedad a lo largo del seguimiento, contribuyendo en alta medida a la posibilidad de retraso en el desarrollo psicomotor. Algunos factores de riesgo conocidos para el desarrollo de afectación vestibular son la infección materna en el primer trimestre de embarazo o momento de</p>

	infección desconocido, la hipoacusia neurosensorial y la presencia de quistes periventriculares en la RM cerebral.
RCIU (40-50%)	Asimismo, un 35% serán prematuros.
Alteraciones oftalmológicas	<u>Coriorretinitis (10-20% en sintomáticos y 2% en asintomáticos)</u> <u>Estrabismo (30%)</u> <u>Cataratas</u> <u>Cicatrices retinianas</u> <u>Deficiencia visual cerebral</u> <u>Atrofia óptica</u>
Alteraciones hematológicas	Trombocitopenia (50-80%), anèmia hemolítica (11%), neutropenia, linfopenia o linfocitosis o reacció leucemoide.
Neumonitis (1%)	Poco frecuente.
Alteraciones dentales (27%)	Alteraciones del esmalte de la dentición primaria, hipoplasia e hipocalcificación. Predispone a posibles fracturas dentarias y caries.

7. DIAGNÓSTICO

- A) EN LA GESTANTE: actualmente el estudio estaría indicado en las mujeres que presenten hallazgos ecográficos sugestivos de infección fetal por CMV y en aquellas con síntomas compatibles con infección por CMV. La primoinfección en la embarazada suele ser asintomática, aunque en un 30% de los casos pueden aparecer síntomas como fiebre, mialgias, linfadenopatías o síndrome mononucleósico (5%). El diagnóstico se realiza mediante la demostración de la seroconversión, aunque una seropositividad no descarta la posibilidad de una reactivación o reinfección. Para ello es útil la valoración de la IgM, la IgG y su avidéz. Las técnicas de determinación de IgG para CMV de última generación tienen una alta sensibilidad (97–100%) y especificidad (96–100%). Las técnicas de determinación de IgM tienen una alta sensibilidad (>98%) para detectar la primoinfección materna en el mes anterior, aunque poseen una baja especificidad para el diagnóstico de infección reciente, ya que la IgM puede permanecer positiva en el 50-80% de los sueros hasta 6 meses después de la primoinfección, además de producirse falsos positivos por reactividad cruzada. Por tanto, para poder diferenciar entre una primoinfección y una reactivación o reinfección, es imprescindible realizar una prueba de avidéz de IgG, dado que una avidéz baja sugiere que la infección se ha producido en los últimos 2-4 meses.
- Actualmente no se realiza cribado serológico sistemático para CMV durante el embarazo en Cataluña. Sin embargo, estudios recientes han evaluado el efecto del valaciclovir oral a una dosis

Protocol	Versió
INFECCIÓ CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS	4

de 8g/día, mostrando una reducción del 71% en la transmisión vertical del CMV en mujeres con una primoinfección adquirida periconcepcionalmente o durante el primer trimestre del embarazo. Por ello, dado que cada vez existen más argumentos a favor del cribado serológico sistemático y de la prevención secundaria en la embarazada, se espera que éste pueda empezar a realizarse en un futuro próximo (*ver apartado "4.13. Prevención secundaria"*).

- A) **EN EL FETO:** la infección fetal puede ocurrir durante todo el embarazo, siendo más frecuente su transmisión al final de la gestación. La gravedad de la infección es mayor si la transmisión ocurre en el primer trimestre. El diagnóstico de la infección fetal debe realizarse mediante la **PCR cuantitativa a CMV en líquido amniótico** obtenido por amniocentesis **a partir de la semana 17 de gestación**. Es recomendable que se realice al menos 8 semanas más tarde desde la fecha aproximada de la infección materna (tras la infección materna es necesario un intervalo de 6-9 semanas hasta que el virus comienza a aislarse en orina fetal en cantidad suficiente para detectarse en líquido amniótico). **En estas condiciones, la especificidad de la PCR para CMV en líquido amniótico es cercana al 100% y la sensibilidad del 87-95%**. Asimismo, se deben realizar ecografías prenatales seriadas para detectar alteraciones sugestivas de CMVc, aunque sólo una tercera parte de los pacientes sintomáticos al nacimiento presentará alteraciones ecográficas prenatales. Combinar la ecografía fetal con la RM mejora la sensibilidad y especificidad para detectar anomalías cerebrales, sobre todo si ésta última se realiza después de la semana 30-34 de gestación. Los signos radiológicos sugestivos de infección fetal por CMV son:
- a. Oligohidramnios o polihidramnios.
 - b. *Hidrops* fetal.
 - c. Derrame pleural o pericárdico.
 - d. RCIU.
 - e. Hepatoesplenomegalia.
 - f. Calcificaciones intrahepáticas.
 - g. Hiperecogenicidad intestinal.
 - h. Engrosamiento placentario.
 - i. Alteraciones a nivel del SNC:
 - i. Microcefalia.
 - ii. Ventriculomegalia.
 - iii. Alteraciones del desarrollo cortical (atrofia cortical).
 - iv. Alteración de la sustancia blanca.
 - v. Alteración de la migración neuronal (polimicrogiria, paquigiria

- o lisencefalia).
- vi. Calcificaciones intracraneales (puntiformes en cualquier localización o en placas en la zona periventricular).
- vii. Hiperecogenicidad periventricular.
- viii. Pseudoquistes periventriculares o adyacentes al cuerno occipital o temporal.
- ix. Megacisterna magna.
- x. Sinequias intraventriculares.
- xi. Hipoplasia cerebelosa.
- xii. Vasculopatía lenticuloestriada.
- xiii. Disgenesia del cuerpo calloso.

Si no se detectan anomalías ecográficas, el riesgo de infección congénita sintomática y de secuelas a largo plazo se reduce significativamente, pero no puede excluirse (el valor predictivo negativo de la ecografía y RM normales para secuelas moderadas-graves es cercano al 100%, con un riesgo residual del 17% de pérdida auditiva neurosensorial unilateral). Las anomalías en la neuroimagen, en especial la microcefalia y las calcificaciones intracraneales, se asocian a peor pronóstico neurológico.

B) EN EL RECIÉN NACIDO: el diagnóstico del CMVc en nuestro centro se realiza mediante la identificación del genoma viral mediante **PCR en una muestra de orina** (o cualquier otro líquido estéril) dentro de las 3 primeras semanas de vida, idealmente dentro de las primeras 2 semanas (sensibilidad 100% y especificidad 99%). La PCR en saliva es una alternativa, aunque las muestras deben tomarse inmediatamente antes de la toma y en caso de resultado positivo confirmarse con una muestra de orina, ya que se han registrado falsos positivos (hasta 0,3%). En la **tabla 3** se recogen las indicaciones de cribado.

Tabla 3. Indicaciones de la realización de PCR a CMV en orina en el recién nacido.

INDICACIONES	COMENTARIOS
1.- Infección materna demostrada durante la gestación.	Seroconversión con IgM positiva e IgG de baja avidéz.
2.- Infección fetal demostrada durante la gestación.	PCR a CMV positiva en líquido amniótico (amniocentesis) o en sangre fetal (cordocentesis).

<p>3.- Hallazgos ecográficos o de RMN prenatales indicativos de CMVc.</p>	<p>Oligohidramnios o polihidramnios, hidrops fetal, derrame pleural o pericárdico, RCIU, hepatoesplenomegalia, calcificaciones intrahepáticas, hiperecogenicidad intestinal, microcefalia, ventriculomegalia, atrofia cortical y calcificaciones intracraneales.</p>
<p>4.- Presencia de hallazgos clínicos sugestivos de CMVc en el recién nacido.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Trombocitopenia, exantema petequeial o eritropoyesis extramedular (<i>blueberry muffin baby</i>). - Hepatoesplenomegalia. - Ictericia prolongada, con hipertransaminemia o con hiperbilirrubinemia conjugada. - Afectación del SNC: <ul style="list-style-type: none"> - Microcefalia - Clínica neurológica (hipotonía, letargia o convulsiones sin otra explicación). - Alteraciones ecográficas o RM (ventriculomegalia, calcificaciones cerebrales, quistes en la región de la matriz germinal periventricular, displasias corticales, alteración de la sustancia blanca, especialmente en la región temporal anterior y parietal profunda, quistes periventriculares y calcificación de las arterias talamoestriadas). - Hiperproteínorraquia de etiología no filiada. - Coriorretinitis. - Hipoacusia neurosensorial.
<p>5.- Hijos de madres con infección por el VIH</p>	<p>Dada la frecuente reactivación del CMV en la madre durante la gestación.</p>
<p>6.- Cribado auditivo neonatal alterado o hipoacusia neurosensorial detectada posteriormente.</p>	
<p>7.- Recién nacidos prematuros y/o BPEG (< 32SG y/o <1500g)</p>	<p>Dado que un tercio de las infecciones congénitas cursan con prematuridad y la mitad de los niños son pequeños para la edad gestacional. Asimismo, facilita</p>

Protocol	Versió
INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS	4

	el diagnóstico de la infección postnatal por CMV si se tiene un primer control negativo.
8.- RCIU simétrico	Percentil de peso y de perímetro craneal afectados
9.- Microcefalia	

A) FUERA DEL PERÍODO NEONATAL: todos los niños con hipoacusia neurosensorial o coriorretinitis de etiología no filiada, y aquellos con retraso psicomotor y alteraciones en la neuroimagen deben evaluarse para descartar un CMVc. El único método que la permite diferenciar de una infección postnatal es la realización de una **PCR para CMV en la sangre seca** del papel de filtro que se utiliza para la prueba de detección precoz de metabolopatías en el recién nacido (sensibilidad 71-100% y especificidad 99-100%). Dicha prueba pierde sensibilidad en niños con cargas virales bajas al nacimiento ($<10^4$ copias/ml). Sin embargo, a algunos estudios realizados en nuestro medio⁹ han demostrado una baja sensibilidad (56%) como técnica de cribado poblacional, por lo que un resultado negativo no excluye totalmente esta infección. Sin embargo, un resultado positivo sí que lo confirma.

8. EVALUACIÓN DEL RECIÉN NACIDO AFECTO DE CMVc

A los pacientes afectados de CMVc se les debe evaluar mediante las siguientes exploraciones complementarias, buscando específicamente las manifestaciones clínicas descritas en la **tabla 2**:

- Exploración física completa incluida la evaluación neurológica.
- Somatometría incluyendo perímetro cefálico (cálculo de las desviaciones estándar).
- Analítica con hemograma, coagulación y bioquímica (función renal y hepática con aminotransferasas y bilirrubina directa).
- PCR a CMV cuantitativa en sangre. Su negatividad está asociada a mejor pronóstico pero no excluye el diagnóstico.
- Fondo de ojo y exploración oftalmológica.
- Potenciales evocados de tronco cerebral auditivos.
- Neuroimagen:
 - Ecografía cerebral.
 - **RM cerebral solo en caso de manifestaciones clínicas compatibles con CMVc, hipoacusia o coriorretinitis al nacimiento y/o ecografía cerebral patológica. También se recomienda en caso de primoinfección materna en el 1^{er}T o fecha desconocida de la primoinfección.**

Existen scores validados para clasificar la afectación de la neuroimagen, en base a los cuales se decidirá la indicación de tratamiento antiviral.

- EEG si existe clínica neurológica o alteraciones en la neuroimagen.
- Potenciales evocados de tronco cerebral visuales (sólo en el caso de que se observe una alteración del nervio óptico en el fondo de ojo o si existe una alteración en la vía visual en la RM cerebral).

Según las recomendaciones actuales, no se recomienda la realización de punción lumbar de manera sistemática, ya que la tasa de detección de ADN CMV en LCR es baja (~13–15%), incluso con afectación confirmada del SNC.

Mediante la exploración física y las exploraciones complementarias realizadas, se catalogará al paciente como asintomático o sintomático según la descripción en el apartado 4.2.

9. TRATAMIENTO

Ganciclovir intravenoso y su prodroga oral **valganciclovir**, son los fármacos indicados para el tratamiento de elección en el recién nacido. Otros antivirales como **foscarnet** se reservan para casos refractarios, resistencia a ganciclovir o toxicidad. El objetivo del tratamiento es conseguir la supresión de la carga viral plasmática y la negativización del CMV en orina mientras dure su administración.

Valganciclovir oral es el fármaco de elección hoy en día. Ganciclovir intravenoso está indicado en pacientes que no toleran la vía oral o cuya absorción intestinal sea incierta, así como para los casos más graves o con inmunodeficiencia subyacente. Una vez el paciente esté estable, y siempre que el paciente tolere la vía oral, se puede realizar un tratamiento secuencial con valganciclovir oral. La **tabla 4** recoge las indicaciones de tratamiento:

Tabla 4. Indicaciones de tratamiento en CMVc.

Manifestación de la enfermedad	Recomendación
CMVc asintomático	No tratamiento
CMVc sintomático leve (incluyendo RCIU aislado)	No tratamiento*
CMVc con afectación de SNC (microcefalia, calcificaciones, coriorretinitis o pacientes con score 2 o 3 en la clasificación de la neuroimagen) <i>En pacientes con score 1 se recomienda consultar con un experto.</i>	Ganciclovir/valganciclovir 6 meses
Hipoacusia neurosensorial aislada	Ganciclovir/Valganciclovir 6 meses
Clinica significativa en relación al CMVc	6 meses

* **Los casos de hepatitis aislada clínicamente significativa o trombocitopenia aislada son raros. Sin embargo, se recomienda tratarlos durante 6 semanas.**

En todos los casos se debe informar a la familia de los posibles riesgos y beneficios del tratamiento antiviral.

El tratamiento debe iniciarse **lo más pronto posible** dado que su efectividad es mayor si se inicia antes de los primeros 30 días de vida. **Si hay un retraso en el diagnóstico, se podría iniciar hasta las 12 semanas de edad. En casos seleccionados, si se considera iniciar el tratamiento después de las 12 semanas de edad, debe discutirse con un experto.** El tratamiento antiviral no está recomendado en lactantes mayores de 1 año de edad con CMVc dado que no hay suficiente evidencia científica que demuestre que los beneficios superan los riesgos.

Tabla 5. Posología de los antivirales y sus posibles efectos adversos.

Fármaco	Presentación	Posología	Efectos secundarios	Inconvenientes
Ganciclovir	Cymevene® vial 500mg	12mg/kg/día (2 dosis) IV	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Nefrotoxicidad Hepatotoxicidad Fiebre Erupción cutánea	Requiere una hospitalización prolongada y el mantenimiento de una vía intravenosa.
Valganciclovir	Valcyte® suspensión oral 50mg/ml	32mg/kg/día (2 dosis) VO antes de las comidas y debe ser ajustada mensualmente con el aumento de peso	Igual que ganciclovir, además de alteraciones gastrointestinales como diarrea.	
Foscarnet	Foscavir® vial 24mg/ml	<u>Inducción:</u> 180 mg/kg/día (3 dosis) IV <u>Mantenimiento:</u> 90 mg/kg/día (1 dosis) IV	Insuficiencia renal, alteraciones gastrointestinales, anemia, alteraciones iónicas.	Alta nefrotoxicidad, es importante mantener una hidratación adecuada.

A continuación, se detalla el manejo de los posibles efectos adversos del tratamiento antiviral:

- **Neutropenia:** raramente es grave y normalmente se resuelve suspendiendo el tratamiento 1-7 días, reiniciando la misma dosis posteriormente. No se recomienda reiniciar el tratamiento con dosis inferiores por el riesgo de generar cepas resistentes a ganciclovir.

Actitud a seguir en función del recuento de neutrófilos:

- Si valor absoluto > 1000/mm³: seguimiento normal.

Protocol	Versió
INFECCIÓ CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS	4

- Si valor absoluto > 800 - 1000/mm³: continuar con el tratamiento, informando a los padres qué hacer en caso de que el paciente presente fiebre o malestar. Repetir control analítico en 2 semanas.
 - Si valor absoluto > 500 - 800/mm³: continuar con el tratamiento, informando a los padres qué hacer en caso de que el paciente presente fiebre o malestar. Repetir control analítico en 1 semana.
 - Si valor absoluto < 500/mm³: suspender tratamiento e informar a los padres qué hacer en caso de que el paciente presente fiebre o malestar. Repetir control analítico en 1 semana y reiniciar tratamiento únicamente si el recuento de neutrófilos es > 800 – 1000/mm³. Aunque no existe consenso, otra opción es usar G-CSF durante el tratamiento antiviral si los valores de neutrófilos descienden <500/mm³ de forma persistente. Si no se resuelve y el paciente está grave se debe pensar en otras alternativas como foscarnet.
- **Trombocitopenia:** se debe valorar si se trata de toxicidad farmacológica o la trombopenia está causada por la propia infección. Si la viremia baja y persiste la trombopenia es posible que se trate de un efecto secundario del tratamiento.
 - **Hepatotoxicidad:** puede producirse un ligero aumento de ALT/AST, generalmente a medida que avanza el tratamiento, y rara vez más de 2-4 veces el límite superior de la normalidad. Por lo general, los valores vuelven a la normalidad con la suspensión del tratamiento.
 - **Nefrotoxicidad:** si existe afectación renal la dosis deberá ajustarse a la función renal. Para más información, se recomienda consultar: [https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Guia d'antiinfecciosos a pediatria. 0.pdf](https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Guia_d'antiinfecciosos_a_pediatria_0.pdf)

No existe evidencia de efectos adversos significativos a largo plazo, a pesar de que se ha descrito alteraciones a nivel testicular en fetos de ratas y ratas adultas expuestas a ganciclovir, no habiendo sido demostrado en humanos.

La farmacocinética de ganciclovir en niños es similar a la de los adultos. Está indicado realizar monitorización de concentraciones plasmáticas en los casos con insuficiencia renal moderada o grave, paciente sometido a técnicas de depuración extrarrenal, tratamiento concomitante con otros fármacos mielotóxicos, insuficiencia medular o administración de valganciclovir por vía oral en paciente con patología digestiva/sospecha de malabsorción.

10. PREVENCIÓN PRIMARIA

En mujeres seronegativas para el CMV, la exposición a niños pequeños es el principal factor de riesgo de primoinfección materna, ya que los niños infectados excretan el virus en la orina y la saliva

Protocol	Versió
INFECCIÓ CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS	4

durante un largo período de tiempo. El mayor riesgo de desarrollar una primoinfección por CMV lo presentan las mujeres jóvenes que han tenido hijos, nacidas en países de altos recursos y que conciben otro embarazo en un plazo de dos años. Debido a esto, se recomiendan medidas higiénicas en todas las mujeres seronegativas, sobre todo antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo, con el objetivo de reducir el riesgo de secuelas relacionadas con el CMVc.

De la misma manera, aunque en mujeres seropositivas no se han identificado factores de riesgo claros para la reinfección/reactivación del CMV, se recomienda igualmente aplicar **modificaciones higiénicas a todas mujeres, independientemente de su status serológico frente al CMV.**

Actualmente se està investigando en el desarrollo de vacunas destinadas a reducir el riesgo de CMVc, aunque los ensayos clínicos todavía se encuentran en fases tempranas de desarrollo.

11. PREVENCIÓN SECUNDARIA

Existen múltiples estudios que demuestran que el **valaciclovir** oral a una dosis de 8 g/día (2g cada 6 horas) reduce la transmisión vertical del CMV en un 70% en la primoinfección materna adquirida periconcepcionalmente o en el primer trimestre. Además, la probabilidad de transmisión vertical aumenta cuanto mayor sea la edad gestacional al inicio del tratamiento, por lo que cuanto antes se inicie el tratamiento, más eficaz será. Por otro lado, un estudio de casos y controles ha demostrado que el uso de **gammaglobulina hiperinmune** 200 UI/kg cada 2 semanas en mujeres embarazadas con primoinfección reciente en el primer trimestre reduce la transmisión vertical en un 70%. Dado que ambos tratamientos, valaciclovir y gammaglobulinas, son más eficaces cuanto más precozmente se administren, sería recomendable realizar cribado serológico sistemático en las embarazadas, con el objetivo de detectar lo antes posible a aquellas mujeres que presenten una primoinfección. En base a esto, las mujeres embarazadas con una IgM positiva junto con una IgG positiva de baja avidéz en el primer trimestre, serían candidatas a recibir tratamiento preventivo. Como se ha comentado anteriormente, por el momento no se realiza cribado sistemático serológico frente al CMV en Cataluña.

12. AISLAMIENTO

A nivel hospitalario se deben emplear medidas de aislamiento estándar. El virus se inactiva por el jabón o las soluciones alcohólicas, por lo que una correcta higiene de las manos es una medida eficaz para evitar la transmisión. Una vez que se le da el alta, el niño con CMVc puede realizar una vida normal y no deben realizarse medidas de aislamiento. Únicamente las mujeres embarazadas deben extremar las medidas de higiene. La lactancia materna no está contraindicada.

Protocol	Versió
INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS	4

13. SEGUIMIENTO

Un grupo pediátrico multidisciplinar que incluya facultativos y otros profesionales expertos en enfermedades infecciosas, ORL, neurología, oftalmología y rehabilitación pediátrica debe realizar el seguimiento de los niños con CMVc:

1.- **OTORRINOLARINGOLOGÍA:** la hipoacusia puede aparecer postnatalmente y ser progresiva. Los niños infectados deben tener un seguimiento auditivo regular hasta, al menos, los 5 años de edad. El riesgo de desarrollar hipoacusia neurosensorial tardía después de los 5 años de edad no es diferente en los niños asintomáticos por CMVc en comparación con los niños no infectados. Se propone un seguimiento auditivo diferente en función del momento de la infección durante el embarazo:

- En caso de pacientes con **audición normal al nacimiento, en los que se desconozca el momento de la infección por CMV durante el embarazo o infección conocida en el primer trimestre:** se realizará control de PEATC al nacimiento, 3, 6, 9 meses y posteriormente si el paciente no tiene problemas neurológicos que impidan mantenerse sentado se realizará una audiometría de condicionamiento visual (Suzuky) a los 12 meses, una audiometría condicionada por el juego cada 6 meses hasta los 3 años y posteriormente se realizará una audiometría convencional anual hasta los 5 años. Los especialistas de ORL serán los encargados de solicitar las distintas audiometrías de control en todos los pacientes y de realizar la derivación a CREDA (Centro de Recursos Educativos para Deficiencias Auditivas) en aquellos casos en los que sea necesario.
- En caso de pacientes con **audición normal al nacimiento e infección conocida en el segundo trimestre del embarazo:** no existe consenso sobre si estos niños precisan un seguimiento auditivo. En nuestro hospital se recomienda seguimiento de manera similar al supuesto anterior.
- En caso de pacientes con **audición normal al nacimiento e infección conocida en el tercer trimestre del embarazo:** no se recomienda realizar seguimiento auditivo.
- Aquellos niños que presenten **hipoacusia al nacimiento o durante el seguimiento** precisan controles auditivos continuos. Asimismo, se recomienda derivación a CREDA por parte de ORL. Los niños con hipoacusia unilateral o bilateral leve o moderada deben tratarse con audífonos y rehabilitación auditiva. En caso de hipoacusia neurosensorial grave o profunda bilateral o hipoacusia profunda en un oído y moderada o grave en el otro debe valorarse la posibilidad de un implante coclear, excepto en los casos con retraso psicomotor grave.
- **Pruebas vestibulares:** actualmente no existe consenso respecto al seguimiento de estos pacientes, aunque se recomienda realizar pruebas vestibulares entre los 6-8 meses de edad y en caso de desarrollo motor patológico. Por el momento, en nuestro hospital no es posible realizar evaluación de la función vestibular.

Protocol	Versió
INFECCIÓ CONGÈNITA POR CITOMEGALOVIRUS	4

2.- **OFTALMOLOGÍA:** se debe realizar una exploración oftalmológica con **fondo de ojo al nacimiento**. Si es normal podrá darse de alta. En caso de que el fondo de ojo inicial sea patológico se realizarán controles según indique la unidad de Oftalmología Pediátrica.

3.- **NEUROLOGÍA:** es fundamental un seguimiento neurológico como mínimo hasta los 24-36 meses de vida, momento en el que se produce el ingreso en la escuela, para detectar precozmente alteraciones del desarrollo psicomotor. Un estudio reciente sugiere que el TEA, el TDAH y los problemas de conducta pueden tener una mayor incidencia entre los niños con CMVc, particularmente aquellos infectados en el primer trimestre. Se recomienda seguimiento en Neuropediatría en aquellos niños con riesgo de sufrir secuelas a largo plazo, es decir, aquellos que presenten **manifestaciones clínicas al nacimiento, hipoacusia, coriorretinitis, alteración de la neuroimagen o infección durante el primer trimestre del embarazo o fecha de infección desconocida**.

4.- **UNIDAD DE REHABILITACIÓN INFANTIL:** los pacientes afectados de CMVc y que presenten **RCIU, sintomatología neurológica (microcefalia o hallazgos anómalos en la exploración clínica) y /o alteraciones en la neuroimagen** debería ser interconsultado o remitido a la Unidad de Rehabilitación infantil. Esta derivación permite una monitorización estrecha del desarrollo y, cuando sea necesario, la implementación de programas de estimulación precoz para mitigar posibles discapacidades y promover un desarrollo óptimo.

5.- **INFECTOLOGÍA:**

- En caso de **primoinfección materna en el 1^{er} trimestre o fecha desconocida de la misma**, se recomienda evaluación de los niños al nacimiento, a los 3, 6, 9 y 12 meses, posteriormente cada 6 meses hasta los 3 años y después con cadencia anual hasta la edad escolar (6 años). En aquellos pacientes que presenten alteración del desarrollo psicomotor o secuelas a largo plazo se recomienda prolongar el seguimiento hasta los 12 años. En cada visita es necesario realizar una exploración física y neurológica minuciosa, medir la somatometría incluyendo perímetro cefálico, valorar el desarrollo psicomotor y controlar que el paciente esté acudiendo a las visitas por los especialistas y realizándose las pruebas indicadas. Si el paciente recibe tratamiento es necesaria una estrecha monitorización con controles analíticos (hemograma y bioquímica con ionograma, función renal y hepática) inicialmente a la semana de iniciar el tratamiento, posteriormente cada 2 semanas y si se mantiene normal de forma mensual hasta el final del tratamiento. Se debe ajustar la dosis de tratamiento al peso del paciente. No es necesario mediar la viremia durante el tratamiento, a excepción de los casos con mala evolución clínica. Se debe considerar monitorizar concentraciones plasmáticas de ganciclovir si aumenta la carga viral > 1 log durante el tratamiento, se sospecha toxicidad o el riesgo de toxicidad es elevado (prematuridad, insuficiència renal).

Protocol	Versió
INFECCIÓ CONGÈNITA POR CITOMEGALOVIRUS	4

- En caso de **primoinfección materna en el 2º o 3º trimestre de embarazo, niños asintomáticos y neuroimagen normal** (deben cumplirse las tres condiciones), el seguimiento puede llevarse a cabo en atención pediátrica estándar (CAP).

5. Annexos

Bibliografía

1. D.W. Kimberlin, P.M. Jester, P.J. Sánchez, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med.* 2015; 372(10):933-943.
2. G.J. Demmler-Harrison. Congenital cytomegalovirus infection: clinical features and diagnosis. Uptodate, last up date: Apr 2015.
3. G.J. Demmler-Harrison. Congenital cytomegalovirus infection: management and outcome. Uptodate, last up date: Apr 2015.
4. J. Goderis, E. De Leenheer, K. Smets, et al. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics* 2014;134:972-982.
5. J. Reina, I. Weber, E. Riera, et al. Utilidad de una técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo real en el diagnóstico de infección congénita y posnatal por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)* 2014;80(5):299-303.
6. J. Carrara, J. Delaveaucoupet, A.G. Cordier, et al. Detailed in utero ultrasound description of 34 cases of congenital cytomegalovirus infection. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2015. [Epub ahead of print].
7. E. Hadar, L. Salzer, E. Dorfman, et al. Antenatal risk factors for symptomatic congenital CMV disease following primary maternal CMV infection. *J Perinat Med.* 2015. [Epub ahead of print].
8. G. Forner, D. Abate, C. Mengoli, et al. High cytomegalovirus DNAemia predicts CMV sequelae in asymptomatic congenitally infected newborns born to women with primary infection during pregnancy. *J Infect Dis* 2015; 212:67-71.
9. Vives-Oñós I, Codina-Grau MG, Noguera-Julian A, Blázquez-Gamero D, Fortuny C, Baquero-Artigao F, Frick MA, Saavedra-Lozano J, Goycochea-Valdivia W, Rives-Ferreiro MT, Montesdeoca-Melián A, Calavia-Garsaball O, Ferreras-Antolin L, Marín-Soria JL, Dulín-Íñiguez E, Soler-Palacín P; REDICCMV Study Group. Is Polymerase Chain Reaction in Neonatal Dried Blood Spots Reliable for the Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection? *Pediatr Infect Dis J.* 2019 May;38(5):520-524. doi: 10.1097/INF.0000000000002144. PMID: 30199483.
10. Dreher AM, Arora N, Fowler KB, et al. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2014;164(4):855-9.
11. Nihi F, Moreira D, Santos Lourenço AC, et al. Testicular effects following in utero exposure to the antivirals acyclovir and ganciclovir in rats. *Toxicol Sci.* 2014;139(1):220-33.
12. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, Capretti MG, Cilleruelo MJ, Curtis N, Garofoli F, Heath P, Iosifidis E, Klein N, Lombardi G, Lyall H, Nieminen T, Pajkrt D, Papaevangelou V, Posfay-Barbe K, Puhakka L, Roilides E, Rojo P, Saavedra-Lozano J, Shah T, Sharland M, Saxen H, Vossen ACTM; ESPID Congenital CMV Group Meeting, Leipzig 2015. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Dec;36(12):1205-1213. doi: 10.1097/INF.0000000000001763. PMID: 29140947.
13. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, Daly K, Doutré S, Gibson L, Giles ML, Greenlee J, Hamilton ST, Harrison GJ, Hui L, Jones CA, Palasanthiran P, Schleiss MR, Shand AW, van Zuylen WJ. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017 Jun;17(6):e177-e188. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3. Epub 2017 Mar 11. PMID: 28291720.

Protocol	Versió
INFECCIÓ CONGÈNITA POR CITOMEGALOVIRUS	4

14. Chiopris G, Veronese P, Cusenza F, Procaccianti M, Perrone S, Daccò V, Colombo C, Esposito S. Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment. *Microorganisms*. 2020 Oct 1;8(10):1516. doi: 10.3390/microorganisms8101516. PMID: 33019752; PMCID: PMC7599523.
15. Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lilleri D, Blázquez-Gamero D, Alarcon A, Bourgon N, Foulon I, Fourgeaud J, Gonce A, Jones CE, Klapper P, Krom A, Lazzarotto T, Lyall H, Paixao P, Papaevangelou V, Puchhammer E, Sourvinos G, Valley P, Ville Y, Vossen A. Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). *Lancet Reg Health Eur*. 2024 Apr 1;40:100892. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100892. PMID: 38590940; PMCID: PMC10999471.
16. Maltezou PG, Kourlaba G, Kourkouni E, Luck S, Blázquez-Gamero D, Ville Y, Lilleri D, Dimopoulou D, Karalexi M, Papaevangelou V. Maternal type of CMV infection and sequelae in infants with congenital CMV: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2020 Aug;129:104518. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104518. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32622333.
17. Blázquez-Gamero D, Soriano-Ramos M, Martínez de Aragón A, Baquero-Artigao F, Frick MA, Noguera-Julian A, Alonso-Ojembarrena A, Moliner Calderón E, Rives Ferreira MT, Filgueira Posse A, Garrote Llanos E, Sota Busselo I, Santos M, Tagarro García A, Bustamante J, Soler-Palacín P, Fortuny Guasch C, Rojo Conejo P; Spanish Registry of Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection (REDICCMV) Study Group. Role of Magnetic Resonance Imaging and Cranial Ultrasonography in Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Nov;38(11):1131-1137. doi: 10.1097/INF.0000000000002455. PMID: 31626048.
18. Das R, Blázquez-Gamero D, Bernstein DI, Gantt S, Bautista O, Beck K, Conlon A, Rosenbloom DIS, Wang D, Ritter M, Arnold B, Annunziato P, Russell KL; V160-002 study group. Safety, efficacy, and immunogenicity of a replication-defective human cytomegalovirus vaccine, V160, in cytomegalovirus-seronegative women: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis*. 2023 Dec;23(12):1383-1394. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00343-2. Epub 2023 Aug 31. PMID: 376607
19. Danilo Buonsenso, Roberto Pedrero Tomé, Francesco Raimondi, Serena Salomé, Vana Papaevangelou, Garyfallia Syridou, María Ríos Barnés, Antoni Noguera Julian, Serena Villaverde, Adriana Shan, Fernando Baquero Artiago, Paula Rodríguez Molino, María Antoinette Frick, Pere Soler Palacín, Jesús Saavedra Lozano, Yves Fougere, Alfredo Tagarro, Fátima Ara Montojo, Ina Foulon, Simona Mignogna, Itziar Sota, Hermione Lyall, Isabel Vives Oñós, Elena Colino, Olga Tsiatsiou, Elisenda Moliner, Giuseppina Lombardi, Irene Cuadrado, European Registry of Children with Congenital CMV (cCMVnet registry), Daniel Blázquez-Gamero. Prognostic factors of late onset hearing loss in infants with congenital cytomegalovirus and normal audiological assessment at birth. 2024. Poster session presented at European Congenital Cytomegalovirus Initiative, Leiden, Netherlands.

Traçabilitat

Elaborat y revisat	Validat
Nom/càrrec: Beatriz Álvarez Vallejo / Facultativa especialista Servei/comissió: Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria Nom/càrrec: María Concepción Céspedes Domínguez/ Facultativa especialista Servei/comissió: Servei de Neonatologia Nom/càrrec: Anna Suy Franch / Cap de secció Servei/comissió: Servei d'Obstetrícia i Ginecologia	Nom/càrrec: Pere Soler Palacín / Cap de secció Servei/comissió: Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

Protocol	Versió
INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS	4

<p>Nom/càrrec: María Ángeles Sánchez Durán / Facultativa especialista</p> <p>Servei/comissió: Servei d'Obstetrícia i Ginecologia</p> <p>Nom/càrrec: Juliana Esperalba Esquerra / Facultativa especialista</p> <p>Servei/comissió: Servei de Microbiologia</p> <p>Nom/càrrec: Nieves Martí Begué / Facultativa especialista</p> <p>Servei/comissió: Unitat d'Oftalmologia pediàtrica</p> <p>Nom/càrrec: Nuria Ortiz Laredo / Facultativa especialista</p> <p>Servei/comissió: Unitat d'Otorrinolaringologia pediàtrica</p> <p>Nom/càrrec: José Miguel Escudero Fernández / Facultatiu especialista</p> <p>Servei/comissió: Servei de Radiologia</p> <p>Nom/càrrec: Ana Felipe Rucian / Facultativa especialista</p> <p>Servei/comissió: Unitat de Neurologia pediàtrica</p> <p>Nom/càrrec: Aurora Fernández Polo / Farmacèutica especialista</p> <p>Servei/comissió: Servei de Farmàcia</p> <p>Nom/càrrec: Esther Toro Tamargo / Facultativa especialista</p> <p>Servei/comissió: Unitat de Rehabilitació Infantil</p> <p>Nom/càrrec: Pere Soler Palacín / Cap de secció</p> <p>Servei/comissió: Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria</p>	<p>Direcció de referència: Pg. de la Vall d'Hebron, 119-129, Horta-Guinardó, 08035 Barcelona</p> <p>Data: Febrer 2025</p>
--	---

No es garanteix la validesa d'aquest document un cop imprès. La versió vigent està disponible en format electrònic al servidor.

Protocol	Versió
INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS	4

Històric d'actualitzacions

Freqüència d'actualització programada cada 3 anys .		Propera actualització 2027 o antes en caso de aparición de cambios significativos en el manejo de la enfermedad.	
Versió <i>Especificar. Ex: Protocol de nova creació / Actualització programada / Canvi de criteris / Noves normatives, etc.</i>	Motiu de l'actualització	Responsable d'aprovació de la versió	Data de tancament de la versió
1	Protocol de nova creació	MAF / PSP	2008
2	Actualització document 2008	MAF / PSP	Març 2016
3	Actualització document 2015	MAF / RBM / PSP	Maig 2022
4	Actualització document 2022	BAV / PSP	Febrer 2025