

INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

Unitat de Neurologia Pediàtrica

Servei de Pediatria

Servei de Neonatologia

Servei de Microbiologia

Servei d'Obstetrícia i Ginecologia

Unitat d'Oftalmologia Pediàtrica

Unitat d'Otorrinolaringologia Pediàtrica

Servei de Farmàcia

Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

Mayo 2022

1	TÍTOL DOCUMENT			INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MAYO 2022	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)		CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)		VERSÍO 1		PÀGINES	1/16

INFORMACIÓ DEL DOCUMENT

AUTORS/ES:

Primer Cognom	Segon Cognom	Nom	Categoria professional	Servei
Balcells	Moliné	Reyes	Pediatra col.laboradora	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Frick		Marie Antoinette	Facultatiu especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Céspedes	Domínguez	M ^a Concepción	Facultatiu especialista	Servei de Neonatologia
Suy	Franch	Anna	Facultatiu especialista	Servei d'Obstetrícia i Ginecologia
Sánchez	Duran	M. Ángeles	Facultatiu especialista	Servei d'Obstetrícia i Ginecologia
Codina	Grau	Gemma	Facultatiu especialista	Servei de Microbiologia
Martín	Begué	Nieves	Facultatiu especialista	Unitat d'Oftalmologia pediàtrica
Pumarola	Segura	Félix	Facultatiu especialista	Unitat d'Otorrinolaringologia pediàtrica
Macaya	Ruiz	Alfons	Cap de secció	Servei de Neurologia Pediàtrica
Fernández	Polo	Aurora	Farmacèutica especialista	Servei de Farmàcia
Soler	Palacín	Pere	Cap de secció	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

1	TÍTOL DOCUMENT			INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MAYO 2022	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSÍO 1		PÀGINES	1/16		

BREU RESUM DEL CONTINGUT:

La infección congénita por citomegalovirus (CMV) es la infección congénita más frecuente en nuestro medio. 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 diagnóstico, seguimiento clínico y tratamiento.

GESTIÓ DE LES MODIFICACIONS

Periodicitat de la revisió: Cada tres años o en caso de aparición de cambios significativos en el manejo de la enfermedad.

REVISIÓN	REVISADO POR	FECHA DE REVISIÓN	DESCRIPCIÓN DE LAS MODIFICACIONES	VALIDADO POR	FECHA DE VALIDACIÓN
R1	MAF	Septiembre 2015	Actualización documento 2008	PSP	Marzo 2016
R2	MAF RBM	Febrero 2022	Actualización documento 2015	PSP	Mayo 2022

1. JUSTIFICACIÓ.

La infección congénita por CMV (CMVc) es la infección connatal más prevalente en la actualidad en nuestro medio. Dado que su diagnóstico durante la gestación es difícil y la mayoría de los pacientes nacen asintomáticos, se trata de una infección 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 manejo y con el objetivo mejorar su pronóstico.

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓ CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MAYO 2022	
	ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIO 1	PÀGINES	1/16

2. OBJECTIU.

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

3. ÀMBIT D'ACTUACIÓ.

Recién nacidos en seguimiento en nuestro centro o remitidos de otros centros.

4. ACTIVITATS. CONTINGUT DEL PROTOCOL.

4.1. INTRODUCCIÓ

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.

4.2. 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,

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MAYO 2022	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSÍO 1		PÀGINES	1/16

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.

4.3. 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.

4.4. 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 según cual sea el mecanismo de infección.

1	TÍTOL DOCUMENT			INFECCIÓ CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MAYO 2022	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)		CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)		VERSÍO 1		PÀGINES	1/16

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

	Riesgo de CMVc	Riesgo de síntomas al nacimiento	Riesgo de secuelas a largo plazo	Mortalidad
Primoinfección	40%	10%	50%	4%
Reactivación o reinfección	1-2%	<10%	10-15%	-

4.5. EPIDEMIOLOGÍA

La seroprevalencia a CMV en adultos a nivel mundial es de un 45-100%. La seroprevalencia de 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.

Los factores relacionados con la transmisión fetal son los siguientes:

- Etapa de la gestación: mayor riesgo en el tercer trimestre (75%) que en el primer trimestre (20%) 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.

1	INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS			DATA DOCUMENT		MAYO 2022	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1		PÀGINES	1/16

4.6. CLÍNICA

En un 85-90% de los casos la infección será asintomática, aunque en un 10-15% de los casos pueden presentar secuelas a largo plazo siendo la más frecuente la hipoacusia neurosensorial (5-10%) que suele 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/mcL.
Alteraciones neurológicas	<u>Microcefalia (35-50%)</u> : es un buen predictor de la existencia de alteraciones neurocognitivas en el futuro. <u>Hiperproteínorraquia (45%)</u> <u>Letargia y/o hipotonía (25-30%)</u> <u>Alteración de la succión (20%)</u> <u>Convulsiones (5-10%)</u>

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT	MAYO 2022		
	ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1	PÀGINES	1/16

	<u>Secuelas neurológicas a largo plazo:</u> retraso psicomotor (sobre todo si existe coriorretinitis, microcefalia, clínica neurológica al nacimiento, PCR a CMV en LCR positiva y alteraciones en la neuroimagen), afectación neurocognitiva (47-55%), parálisis cerebral (13-27%), hipotonía, paresia, epilepsia (23%), retraso en el lenguaje y el aprendizaje.
Alteraciones en la neuroimagen	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.
Hipoacusia neurosensorial: - 30-65% asociada a otros síntomas - 15% sin otros síntomas acompañantes	En un 50% es bilateral (70% sintomáticos y 40% asintomáticos) y en un 20-60% progresiva durante los primeros años de vida. En los casos sintomáticos su frecuencia no está asociada a la existencia de afectación de SNC. En > 50% de los casos la sordera se presenta fuera del período neonatal. Los factores de riesgo que más determinan su presencia son la existencia de un RCIU, hepatitis o de petequias al nacimiento.
RCIU (40-50%)	Asimismo, un 35% serán prematuros.
Alteraciones oftalmológicas	<u>Coriorretinitis (10-20% en sintomáticos y 2% en asintomáticos):</u> se han descrito casos de aparición de coriorretinitis postnatal, aunque este hecho es poco frecuente.

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓ CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MAYO 2022	
	ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSÍO 1	PÀGINES	1/16

	<u>Estrabismo (30%)</u> Cataratas <u>Cicatrices retinianas</u> <u>Deficiencia visual cerebral</u> <u>Atrofia óptica</u>
Alteraciones hematológicas	Trombocitopenia (50-80%), anemia hemolítica (11%), neutropenia, linfopenia o linfocitosis o reacción 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.

4.7. DIAGNÓSTICO

A) EN LA GESTANTE: la primoinfección en la embarazada suele ser asintomática, aunque en un 30% de los casos pueden aparecer síntomas como fiebre, mialgias, linfadenopatías o un síndrome mononucleósico (5%). El diagnóstico se realiza mediante la demostración de la seroconversión, aunque esto no es siempre posible debido a que no se realiza cribado serológico sistemático en todas las embarazadas debido a la falta de evidencia de una intervención eficaz para prevenir el CMVc y a que una seropositividad no descarta la posibilidad de una reactivación o reinfección. Es útil la valoración de la IgM, la IgG y su avidéz. Diferenciar entre una primoinfección y una reactivación o reinfección es difícil dado que en ambos casos puede positivizarse la IgM y además ésta puede mantenerse positiva durante meses después de la infección. En estos casos, puede ser de ayuda valorar la avidéz de la IgG dado que una avidéz baja sugiere que la infección se ha producido en los últimos 2-4 meses.

1	TÍTOL DOCUMENT			INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MAYO 2022	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1		PÀGINES	1/16		

B) 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 y segundo trimestre. El diagnóstico de la infección fetal debe realizarse mediante la PCR cuantitativa a CMV en líquido amniótico (sensibilidad 90-98% y especificidad 92-98%) obtenido por amniocentesis a partir de la semana 21 de gestación (el feto comienza a excretar orina en líquido amniótico en la semana 19-20). Es recomendable que se realice al menos 7 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). 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, sobretodo si ésta última se realiza después de la semana 30-34 de gestación. Los signos 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).

1	INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS			DATA DOCUMENT		MAYO 2022	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1		PÀGINES	1/16

- 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. Las anomalías en la neuroimagen, en especial la microcefalia y las calcificaciones intracraneales se asocian a peor pronóstico neurológico.

C) EN EL RECIÉN NACIDO: el diagnóstico del CMVc en nuestro centro debe realizarse 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. Las muestras deben tomarse inmediatamente después de la toma y en caso de ser positiva 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.

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓ CONGÈNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MAYO 2022	
	ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSÍO 1	PÀGINES	1/16

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 avidez.
2.- Infección fetal demostrada durante la gestación.	PCR a CMV positiva en líquido amniótico (amniocentesis) o en sangre fetal (cordocentesis).
3.- Hallazgos ecográficos o de RMN prenatales indicativos de CMVc.	Oligohidramnios o polihidramnios, hidrops fetal, derrame pleural o pericárdico, RCIU, hepatoesplenomegalia, calcificaciones intrahepáticas, hiperecogenicidad intestinal, microcefalia, ventriculomegalia, atrofia cortical y calcificaciones intracraneales.
4.- Presencia de hallazgos clínicos sugestivos de CMVc en el recién nacido.	<ul style="list-style-type: none"> - Trombocitopenia, exantema petequiral 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 RMN (ventriculomegalia, calcificaciones cerebrales, quistes en la región de la matriz germinal periventricular, displasias corticales, alteración de la sustancia blanca, especialmente en la región

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT	MAYO 2022	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1	PÀGINES	1/16

	temporal anterior y parietal profunda, quistes periventriculares y calcificación de las arterias talamoestriadas). - hiperproteíorraquia de etiología no filiada. - Coriorretinitis. - Hipoacusia neurosensorial.
5.- Hijos de madres con infección por VIH	Dada la frecuente reactivación del CMV en la madre durante la gestación.
6.- Cribado auditivo neonatal alterado o hipoacusia neurosensorial detectada posteriormente	
7.- Recién nacidos prematuros, en especial los < 32SG y/o < 1500g	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 el diagnóstico de la infección postnatal por CMV si se tiene un primer control negativo.
8.- RCIU	

D) FUERA DEL PERÍODO NEONATAL: todos los niños con hipoacusia neurosensorial o coriorretinitis de etiología no filiada y aquéllos con retraso psicomotor y alteraciones indicativas 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 (<10⁴ copias/ml). Estudios recientes han demostrado su baja sensibilidad (56%) como técnica de

1	TÍTOL DOCUMENT		INFECCIÓ CONGÈNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MAYO 2022	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1		PÀGINES	1/16	

cribado poblacional, por lo que un resultado negativo no excluye totalmente esta infección. Sin embargo, un resultado positivo sí que lo confirma.

4.8. 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 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.
- **Citoquímica de LCR y PCR a CMV cuantitativa en LCR únicamente en los casos sintomáticos.**
- Fondo de ojo y exploración oftalmológica.
- Potenciales evocados de tronco cerebral auditivos.
- Ecografía cerebral.
- **RM cerebral en todos los casos y dentro periodo neonatal.**
- 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).

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MAYO 2022	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIO 1		PÀGINES	1/16

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.

4.9. 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 es incierta así como para los casos más graves con cuadros de sepsis-like, neumonitis, miocarditis, hepatitis grave, enterocolitis, trombopenia grave y persistente, coriorretinitis, afectación neurológica grave o 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. No se recomienda alargar el tratamiento con ganciclovir intravenoso más de 6 semanas por su riesgo de toxicidad. 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	No tratamiento
CMVc sintomático moderado	Ganciclovir/Valganciclovir Mínimo 6 semanas hasta 6 meses (individualizar)

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MAYO 2022	
	ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIO 1	PÀGINES	1/16

CMVc sintomático grave sin afectación del SNC	Ganciclovir/Valganciclovir De 6 semanas a 6 meses (individualizar)
CMVc con afectación de SNC (microcefalia, calcificaciones, coriorretinitis, afectación de sustancia blanca u otras alteraciones en la RMN cerebral consistentes con CMVc)	Ganciclovir/Valganciclovir 6 meses
Hipoacusia neurosensorial aislada	Ganciclovir/Valganciclovir 6 meses

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.

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	Igual que ganciclovir, además de alteraciones	

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT	MAYO 2022	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1	PÀGINES	1/16

		debe ser ajustada mensualmente con el aumento de peso	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. Si el valor absoluto de neutrófilos es $<500/\text{mm}^3$, se debe realizar un control en las siguientes 24 horas. Si el valor de neutrófilos absoluto persiste $<500/\text{mm}^3$ dos días consecutivos se debe suspender el tratamiento y buscar si existen otras causas de neutropenia como infecciones virales u otros tratamientos. Se debe realizar un control 2-3 veces por semana y cuando la cifra de neutrófilos sea $\geq 1000/\text{mm}^3$ se debe reiniciar a la misma dosis. Si no se resuelve y el paciente está grave se debe pensar en otras alternativas como foscarnet. Asimismo, otra opción es usar G-CSF durante el tratamiento antiviral si los valores de neutrófilos descienden $<500/\text{mm}^3$.

-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.

1	INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS			DATA DOCUMENT		MAYO 2022	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1		PÀGINES	1/16

- Hepatotoxicidad: el tratamiento debe ser suspendido sólo si el valor de AST >250 IU/L y se considera que se debe al tratamiento antiviral. Una vez se normaliza el valor de las transaminasas, el tratamiento puede reiniciarse.

- Nefrotoxicidad: si existe afectación renal la dosis deberá ajustarse a la función renal. Para más información consultar:

<http://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Guia%20d'antiinfecciosos%20a%20pediatria.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 niveles plasmáticos 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.

4.10. 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.

4.11. 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	INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS			DATA DOCUMENT		MAYO 2022	
TÍTOL DOCUMENT	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIO 1		PÀGINES	1/16
ESTÀNDARD							

1.- OTORRINOLARINGOLOGÍA: la hipoacusia puede aparecer postnatalmente y ser progresiva, por lo que se deben realizar controles hasta el final de la edad escolar (10-12 años). 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 6 años. 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.

2.- OFTALMOLOGÍA: se debe realizar una exploración oftalmológica con **fondo de ojo al nacimiento, si es normal se repetirá a los 2 años y si sigue siendo normal podrá darse de alta. En el caso de que el fondo de ojo inicial sea patológico se realizarán controles según indique la unidad de oftamología pediátrica.**

3.- NEUROLOGÍA: es fundamental un seguimiento neurológico para detectar precozmente alteraciones del desarrollo psicomotor. **Si el paciente tiene alteraciones en la neuroimagen o presenta síntomas neurológicos al nacimiento o durante el seguimiento deberá ser seguido por neurología pediátrica.**

4.- REHABILITACIÓN: en los niños con microcefalia, clínica neurológica o alteraciones estructurales cerebrales es fundamental un tratamiento rehabilitador precoz.

5.- INFECTOLOGÍA: se debe controlar al paciente a los 1, 3, 6, 9, 12 meses de vida y posteriormente **cada 6 meses hasta los 3 años y posteriormente con cadencia anual hasta el final de la edad escolar. 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**

1	TÍTOL DOCUMENT			INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MAYO 2022	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1		PÀGINES	1/16		

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 medir 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 >1log durante el tratamiento, se sospecha toxicidad o el riesgo de toxicidad es elevado (prematuridad, insuficiencia renal).

5. BIBLIOGRAFIA.

1. F. Baquero-Artigao y Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. An Pediatr (Barc). 2009;71(6):535-547.
2. D. Blázquez. Infecciones congénitas: citomegalovirus. En: A. Noguera, J. Saavedra, E. Nuñez; coordinadores. Infectología pediátrica avanzada. Abordaje práctico. Sociedad Española de Infectología Pediátrica. 1ª ed. Madrid: Editorial médica panamericana; 2014. p. 185-194.
3. 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.
4. G.J. Demmler-Harrison. Congenital cytomegalovirus infection: clinical features and diagnosis. Uptodate, last up date: Apr 2015.
5. G.J. Demmler-Harrison. Congenital cytomegalovirus infection: management and outcome. Uptodate, last up date: Apr 2015.
6. K.M. Bialas, G.K.Swamy, S.R. Permar. Perinatal cytomegalovirus and varicella zoster virus infections: epidemiology, prevention and treatment. Clin Perinatol 2015; 42:61-75.
7. M. Lanari, T. Lazzarotto, V. Venturi, et al. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. Pediatrics 2006;117:e76-e83.

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MAYO 2022	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIO 1		PÀGINES	1/16

8. J. Goderis, E. De Leenheer, K. Smets, et al. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics* 2014;134:972-982.
9. 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.
10. R.F. Pass, B. Anderson. Mother-to-child transmission of cytomegalovirus and prevention of congenital infection. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014;3:S2-S6.
11. S. Manickal, V.C. Emery, T. Lazzarotto, et al. The silent global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:86-102.
12. 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].
13. 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].
14. S.T. Hamilton, W. Van Zuylen, A. Shand, et al. Prevention of congenital cytomegalovirus complications by maternal and neonatal treatments: a systematic review. *Rev Med Virol* 2014; 24: 420-33.
15. 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.
16. Vives-Oñós I, Soler-Palacín P, Codina-Grau MG, et al. Can we rule out a congenital cytomegalovirus infection when the result of polymerase chain reaction in dried blood spots is negative? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(9):570-3.
17. 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.
18. Pignatelli S, Lazzarotto T, Gatto MR, et al. Cytomegalovirus gN genotypes distribution among congenitally infected newborns and their relationship with symptoms at birth and sequelae. *Clin Infect Dis.* 2010;51(1):33-41.
19. Faqi AS, Klug A, Merker HJ, et al. Ganciclovir induces reproductive hazards in male rats after short-term exposure. *Hum Exp Toxicol.* 1997;16(9):505-11.

1 TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS			DATA DOCUMENT		MAYO 2022	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIO 1		PÀGINES	1/16

20. 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.
21. Baquero-Artigao F, Romero Gómez MP. Prolonged treatment with valganciclovir in an infant with congenital cytomegalovirus infection. *An Pediatr (Barc).* 2009;70(6):578-81.
22. Ghekiere S, Allegaert K, Cossey V, et al. Ophthalmological findings in congenital cytomegalovirus infection: when to screen, when to treat? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2012; 49: 274-282.
23. 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.
24. 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.
25. 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.