

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

Marzo 2016

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓ CONGÈNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT	MARZO 2106	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1	PÀGINES	1/16

INFORMACIÓ DEL DOCUMENT

AUTORS/ES:

Primer Cognom	Segon Cognom	Nom	Categoria professional	Servei
Frick		Marie Antoinette	Pediatra col.laboradora	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
Pellicer	Sarasa	Marc	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	Facultatiu especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MARZO 2106	
	ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1	PÀGINES	1/16

BREU RESUM DEL CONTINGUT:

La infección congénita por 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

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.

2. OBJECTIU.

Actualizar los conocimientos del CMVc y protocolizar el proceso diagnóstico-terapéutico para diagnosticar correctamente al mayor número

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓ CONGÈNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MARZO 2106	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1		PÀGINES	1/16

de pacientes y ofrecerles las mejores opciones terapéuticas y de seguimiento para optimizar su pronóstico a largo plazo.

3. ÀMBIT D'ACTUACIÓ.

Madres y recién nacidos en seguimiento en nuestro centro o remitidos de otros centros.

4. ACTIVITATS. CONTINGUT DEL PROTOCOL.

4.1. INTRODUCCIÓ

La infección por citomegalovirus (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 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 como parte del protocolo diagnóstico: ictericia, petequias, purpura, hepatoesplenomegalia, anomalías a nivel del SNC (microcefalia (PC < -2 Z score), convulsiones, letargia/hipotonía, succión débil), retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) (peso al nacimiento < -2 Z score), coriorretinitis y/o alteraciones analíticas (plaquetas < 100000/ mm³, AST > 80 UI/ml, bilirrubina directa > 2mg/dl), hipoacusia neurosensorial (> 25 dB en al menos un oído), alteraciones ecográficas o en la RM cerebral al nacimiento (calcificaciones, quistes de la matriz germinal, ventriculomegalia e hipoplasia cerebelar, excluyendo la vasculopatía lenticuloestriada aislada).

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MARZO 2106	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1		PÀGINES	1/16

CMVc asintomático: paciente en el que se demuestra la presencia viral pero que no presenta ninguna de las alteraciones compatibles con CMVc previamente descritas en la exploración física o en las pruebas complementarias realizadas como parte del protocolo diagnóstico.

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.

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%	-

1	TÍTOL DOCUMENT			INFECCIÓ CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MARZO 2106	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1		PÀGINES	1/16		

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.

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.

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓ CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MARZO 2106	
	ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1	PÀGINES	1/16

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%)	La bilirrubina directa aumenta después de los primeros días de vida y puede alcanzar el 50% de los niveles totales de bilirrubina. Puede persistir más allá del periodo neonatal.
Petequias (55-75%)	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 neurològiques	<p><u>Microcefalia (35-50%)</u>: es un buen predictor de la existencia de alteraciones neurocognitivas en el futuro.</p> <p><u>Hiperproteíorraquia (45%)</u></p> <p><u>Letargia y/o hipotonía (25-30%)</u></p> <p><u>Alteración de la succión (20%)</u></p> <p><u>Convulsiones (5-10%)</u></p> <p><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%),</p>

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MARZO 2106	
	ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1	PÀGINES	1/16

	retraso en el lenguaje y el aprendizaje.
Sordera neurosensorial - 30-65% en sintomáticos - 5-10% en asintomáticos	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 retraso de crecimiento intrauterino (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. <u>Estrabismo (30%)</u> <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.

1	TÍTOL DOCUMENT			INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MARZO 2106	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1		PÀGINES	1/16		

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.

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

1	TÍTOL DOCUMENT			INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MARZO 2106	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1		PÀGINES	1/16		

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).
 - 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.

1	INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS			DATA DOCUMENT		MARZO 2106	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1		PÀGINES	1/16

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 2 primeras semanas de vida (sensibilidad 97% y especificidad 99,9%). En la **tabla 3** se recogen sus indicaciones.

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).
3.- Hallazgos ecográficos prenatales indicativos de CMVc.	Oligohidramnios o polihidramnios, hidrops fetal, derrame pleural o pericárdico, retraso del crecimiento intrauterino, hepatoesplenomegalia, calcificaciones intrahepáticas, hiperecogenicidad intestinal, microcefalia, ventriculomegalia, atrofia cortical y calcificaciones intracraneales.
4.- Presencia de hallazgos clínicos sugestivos de CMVc en el recién nacido.	1. Trombocitopenia, exantema petequeal o eritropoyesis extramedular (<i>blueberry muffin baby</i>).

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT	MARZO 2106	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1	PÀGINES	1/16

	<p>2. Hepatoesplenomegalia o aumento de aminotransferasas.</p> <p>3. Ictericia con hiperbilirrubinemia conjugada.</p> <p>4. Afectación del SNC:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Microcefalia - Clínica neurológica (hipotonía, letargia o convulsiones). - Alteraciones ecográficas (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. <p>5. Coriorretinitis.</p> <p>6. Hipoacusia neurosensorial.</p>
5.- Hijos de madres con infección por VIH	Dada la frecuente reactivación del CMV en la madre durante la gestación.
6.- 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.
7.- RCIU	

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MARZO 2106	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1		PÀGINES	1/16

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 metabopatías 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). Estudios recientes han demostrado su 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.

4.8. EVALUACIÓN DEL RECIÉN NACIDO AFECTO DE CMVc

A los pacientes afectados de CMVc se les debe evaluar mediante las siguientes exploraciones complementarias:

- 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).
- Serología de CMV (IgG e IgM).
- PCR a CMV cuantitativa en sangre.
- PCR a CMV cuantitativa en LCR.
- Bioquímica de LCR.
- Fondo de ojo y exploración oftalmológica.
- Potenciales evocados de tronco cerebral auditivos.

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MARZO 2106	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1		PÀGINES	1/16

- Ecografía cerebral.
- RM cerebral si alteraciones ecográficas, microcefalia o si se trata de un CMVc sintomático.
- 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).

Mediante la exploración física y las exploraciones complementarias realizadas, se catalogará al paciente (infectado vs no infectado; infectado sintomático vs infectado asintomático).

4.9. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

En la actualidad no existe suficiente evidencia para recomendar el uso de inmunoglobulina hiperinmune específica a CMV en la madre. Por ello, lo más importante son las medidas preventivas en las gestantes, sobre todo en aquéllas que trabajan con niños pequeños o aquéllas madres de menores de 3 años. La realización de medidas higiénicas durante la gestación ha demostrado reducir la tasa de infección materna en las madres seronegativas, por lo que siempre debe recomendarse el lavado de manos tras el cambio de pañal o tras un contacto con saliva de niños en edad preescolar y evitar compartir cubiertos y vasos de niños.

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.

1	INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS			DATA DOCUMENT		MARZO 2106	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1		PÀGINES	1/16

Ganciclovir debe reservarse 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.

En los casos poco sintomáticos que toleran bien la vía oral se puede iniciar el tratamiento directamente con valganciclovir oral.

El tratamiento antiviral está indicado en:

- CMVc con afectación del SNC en el periodo neonatal (microcefalia, alteraciones en la neuroimagen, PCR a CMV en LCR positiva, alteraciones en la bioquímica del LCR, coriorretinitis, sordera neurosensorial o convulsiones).
- CMVc sin afectación del SNC pero con afectación organoespecífica en el periodo neonatal (neumonitis, trombocitopenia, hepatitis, hepatomegalia, esplenomegalia o colitis) con afectación multisistémica o de riesgo vital.

También está recomendado en el caso de:

- Neonatos sin afectación del SNC monosintomáticos (si presentan de forma aislada una de las siguientes alteraciones al nacimiento: petequias, trombopenia <100.000/mcL, hepatomegalia, esplenomegalia, hepatitis (GPT>150IU/L), hiperbilirrubinemia conjugada (>3mg/dL) o retraso de crecimiento intrauterino (>2DS de peso y PC)).
- Lactantes menores de 6-12 meses sintomáticos con afectación del SNC diagnosticados retrospectivamente fuera del periodo neonatal.
- Lactantes menores de 1 año con hipoacusia progresiva.

1	TÍTOL DOCUMENT			INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MARZO 2106	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1		PÀGINES	1/16		

En general todos los pacientes sintomáticos deben tratarse. En los casos asintomáticos se debe informar a la familia de los posibles riesgos y beneficios del tratamiento antiviral y decidir de forma conjunta la actitud terapéutica.

El tratamiento antiviral no está recomendado en el embarazo y 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.

En los casos sintomáticos el tratamiento antiviral mejora el pronóstico auditivo y neurológico. Prolongar el tratamiento con valganciclovir 6 meses parece estar relacionado con una modesta mejoría del pronóstico auditivo y neurológico a largo plazo, comparado con 6 semanas, sin verse aumentado el riesgo de efectos secundarios farmacológicos como la neutropenia por lo que ésta es la recomendación actual en nuestro centro en los casos de CMVc sintomáticos, siendo valorable en los casos asintomáticos. 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.

Tabla 4. Posología de los antivirales y sus posibles efectos adversos.

Fármaco	Presentación	Posología	Duración	Efectos secundarios	Inconvenientes
Ganciclovir	Cymevene® vial 500mg	12mg/kg/día (2 dosis) IV	6 semanas-6 meses (valorar en 2-6 semanas pasar a valganciclovir VO)	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	6 semanas-6 meses	Igual que ganciclovir, además de alteraciones gastrointestinales como diarrea.	No existen estudios comparativos con ganciclovir.

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT	MARZO 2106	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1	PÀGINES	1/16

		con el aumento de peso			
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	14-21 días	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 el 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.

- 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.

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MARZO 2106	
	ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1	PÀGINES	1/16

- 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 extrarenal, 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	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓ CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MARZO 2106	
	ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1	PÀGINES	1/16

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 anualmente hasta los 3 años y posteriormente se realizará una audiometría convencional anual hasta el final de la infancia. 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. Como el CMV puede afectar simultáneamente al nervio vestibular se realizarán a los 3 años unas pruebas vestibulares como la posturografía, los potenciales miogénicos o Vhit dependiendo de la adaptabilidad del niño en coordinación con el Servicio de Otoneurología del Hospital General.

2.- OFTALMOLOGÍA: se debe realizar una exploración oftalmológica con fondo de ojo al nacimiento, a los 12 meses y posteriormente cada año hasta el final de la edad escolar (10-12 años). Aunque es poco frecuente, la coriorretinitis puede aparecer tardíamente, incluso en niños asintomáticos al nacimiento.

3.- NEUROLOGÍA: es fundamental un seguimiento neurológico para detectar precozmente alteraciones del desarrollo psicomotor. Si el paciente está sintomático o presenta alteraciones neurológicas durante su 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.

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MARZO 2106	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1		PÀGINES	1/16

5.- INFECTOLOGÍA: se debe controlar al paciente a los 1, 3, 6, 9, 12 meses de vida y posteriormente anualmente hasta el final de la edad escolar. Durante los primeros meses es necesaria una correcta monitorización del tratamiento – si el paciente lo recibe- con controles analíticos (hemograma y bioquímica con función renal y hepática) quincenales inicialmente y posteriormente mensuales hasta el final del tratamiento para descartar sus efectos secundarios. No es necesario medir la viremia durante el tratamiento, a excepción de los casos con mala evolución clínica. En cada visita es necesario realizar una exploración física y NRL minuciosa, medir la somatometría, valorar el desarrollo psicomotor y controlar que el paciente esté acudiendo a las visitas por los especialistas y realizándose las pruebas indicadas.

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS		DATA DOCUMENT		MARZO 2106	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1		PÀGINES	1/16

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.
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.

1	INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS			DATA DOCUMENT		MARZO 2106	
TÍTOL DOCUMENT	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1		PÀGINES	1/16

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.
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.