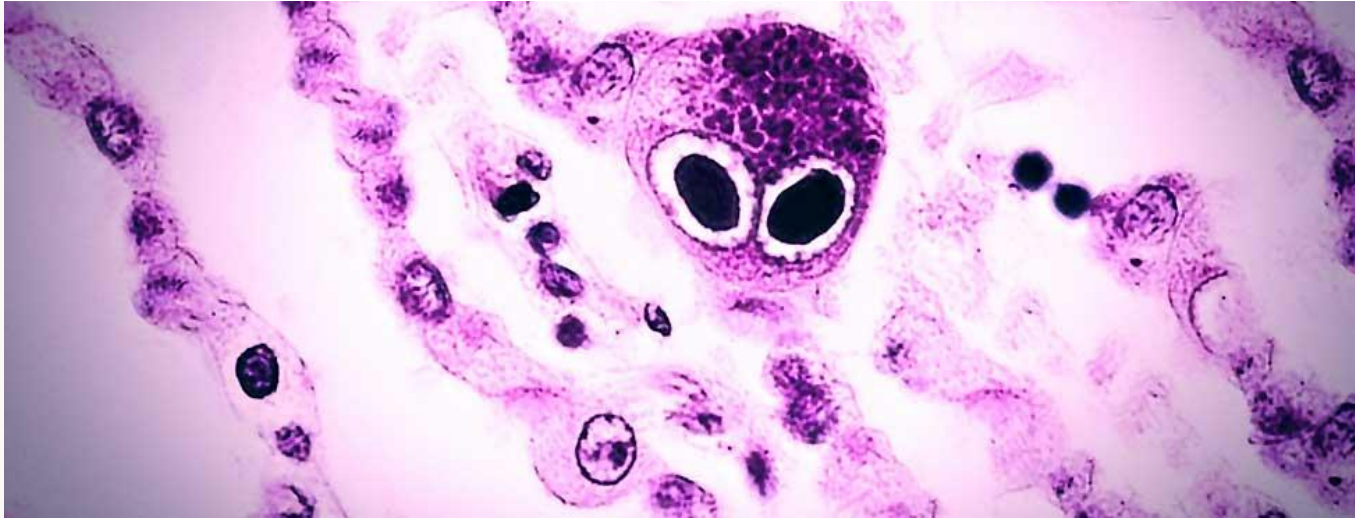


REVISIÓN DE INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN



Carmela Albert Barrachina - R2 Pediatría Hospital General Universitario de Alicante

Tutora: Dra. M^a del Carmen Vicent Castello

Colaboración: Dra. Lucía Sanguino López y Dra. Verónica Escario Ponsoda

ABREVIATURAS

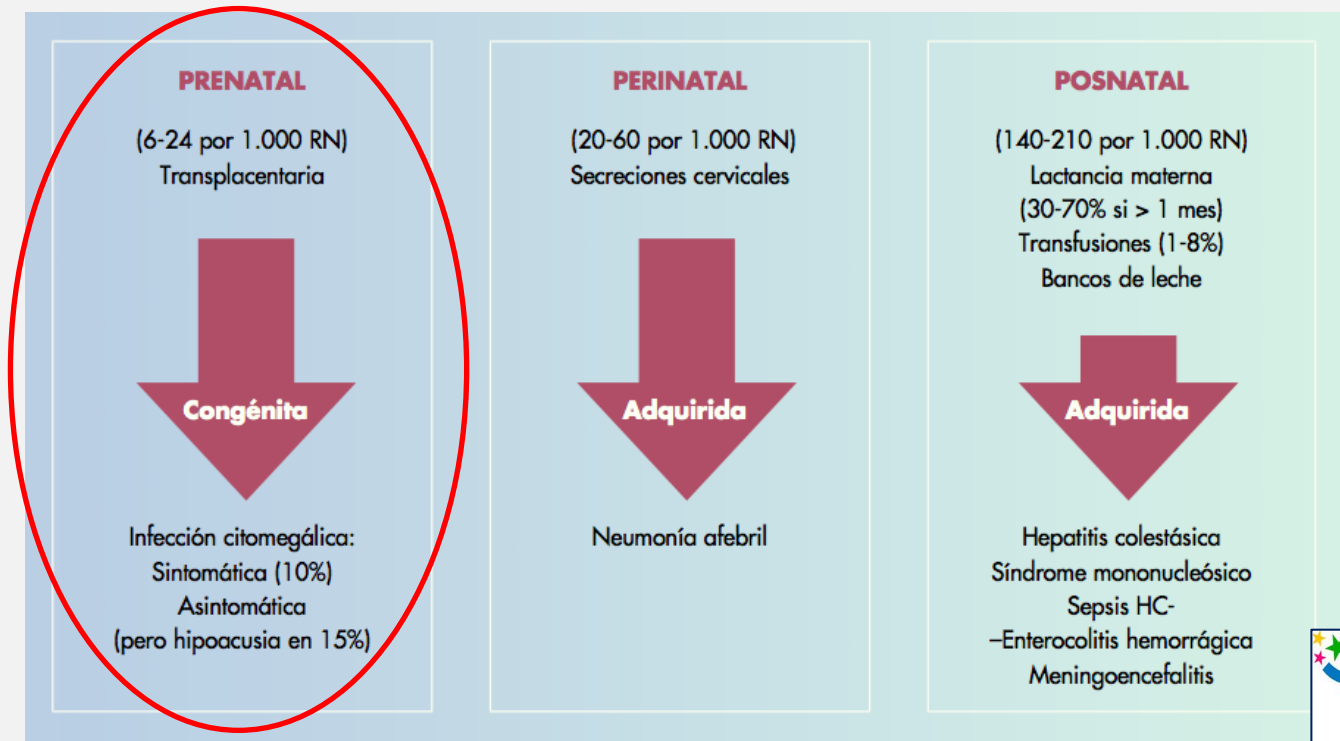
- Bi: Bilirrubina
- CMV: Citomegalovirus
- CMVc: Citomegalovirus congénito
- CMVa: Citomegalovirus adquirido
- CIR: Crecimiento intrauterino retardado
- FO: Fondo de ojo
- Ig: Inmunoglobulina
- LA: Líquido amniótico
- LM: Lactancia materna
- PEG: Pequeño para la edad gestacional
- PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
- PN: Peso al nacimiento
- RN: Recién nacido
- RCIU: Retraso del crecimiento intrauterino
- SG: Semana gestacional
- SNC: Sistema nervioso central
- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
- VHH: Virus herpes humano

ÍNDICE

1. Introducción
2. Diagnóstico de la infección durante la gestación
 - ❖ Indicaciones de estudio en gestante
 - ❖ Primoinfección materna. Métodos diagnósticos
 - ❖ Infección fetal. Métodos diagnósticos
 - ❖ Tratamiento para la prevención de la transmisión vertical
3. Infección en el recién nacido
 - ❖ Clínica. Principales secuelas
 - ❖ Infección adquirida
 - ❖ Pruebas diagnósticas
4. Sospecha y diagnóstico fuera del período neonatal
5. Algoritmo. Protocolo de actuación
6. Seguimiento
7. Tratamiento
8. Efectos adversos del tratamiento antiviral
9. Anexo
10. Bibliografía

1. INTRODUCCIÓN

- El citomegalovirus (CMV) es un herpes virus (VHH5, *familia Herpesviridae*) → Capacidad de permanecer en estado latente y reactivarse
- Causa **más frecuente** de **infección congénita** en los países desarrollados
- Infección infradiagnosticada
- Gestante: infección primaria / por reinfección (por diferentes cepas) / por reactivación del virus
- Feto: La transmisión madre-feto puede ocurrir durante la gestación (infección **prenatal-congénita**), durante el parto (infección **perinatal**) o tras el nacimiento (infección **postnatal**)



1. INTRODUCCIÓN

- No cribado serológico sistemático en gestantes
- La infección fetal puede ocurrir durante todo el embarazo:
 - Mayor gravedad en el primer y el segundo trimestre
 - Posibilidad de transmisión mayor en el tercer trimestre
- Primoinfección en la embarazada (1ª causa de infección → contacto con niños < 3 años):



- **Asintomática** (más frecuente)

30%

- Fiebre prolongada
- Cuadro seudogripal: fiebre, astenia y artromialgias
- Síndrome mononucleósico: alteración de las pruebas de función hepática, linfocitosis y trombocitopenia



Momento infección	TV	Riesgo lesiones feto /RN si TV	Riesgo secuelas a largo plazo (NL y auditivas graves)	Riesgo lesiones feto/RN si no se conoce TV
Pregestacional (hasta 10-12 sem.pre FUR)	5-6%	No datos	No datos	No datos
Perigestacional (4sem pre-6 sem post FUR)	21%	29%	No datos pero se estima > que 1T	6%
1er trimestre	37%	19%	23%	7%
2º trimestre	40%	<1%	<1%	<1%
3r trimastre	66%	<1%	0%	<1%



1. INTRODUCCIÓN

La infección por CMV aparece:

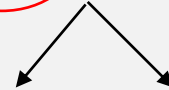
- en el 0,3-2,2% de los RN vivos
- en el 0,3-0,6% de los RN en Europa



Infección en gestantes inmunes
(reactivación o reinfección)



0,15-2% se infectan

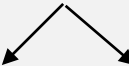


0-1% síntomas
al nacimiento

90-99% asintomáticos
al nacimiento

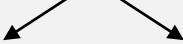


1-4% primoinfección durante el embarazo
en **gestantes seronegativas**



40% se infectan

60% No se infectan



10% sintomáticos
al nacimiento

90% asintomáticos
al nacimiento



- 4% fallece
- 50% secuelas permanentes



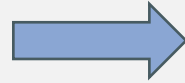
10-15%
secuelas tardías

La infección por CMV es una
de las causas más frecuentes
de **retraso psicomotor** y
sordera neurosensorial
de origen infeccioso



1. INTRODUCCIÓN

Gestantes seronegativas



Medidas profilácticas



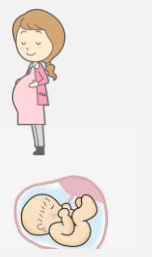
Primoinfección

Vías de transmisión



2. DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN DURANTE LA GESTACIÓN

- Determinación aprobez-IgG
- Detección del virus en líquido amniótico por cultivo o PCR



Indicaciones de estudio en gestante

Gestante con clínica compatible

Contacto de riesgo identificado

CIR precoz (PFE < p3 y < 28 semanas)

Hallazgos ecográficos compatibles con infección congénita:

oligohidramnios o polihidramnios, hidrops fetal, ascitis, cardiomegalia, retraso del crecimiento intrauterino, hepatoesplenomegalia, calcificaciones hepáticas o intracraneales, hiperecogenicidad intestinal, microcefalia, ventriculomegalia, atrofia cortical, pliegue nuczal aumentado con cariotipo normal, vasculopatía lenticuloestriada

Serología + determinación aprobez-IgG

Diagnóstico de infección fetal

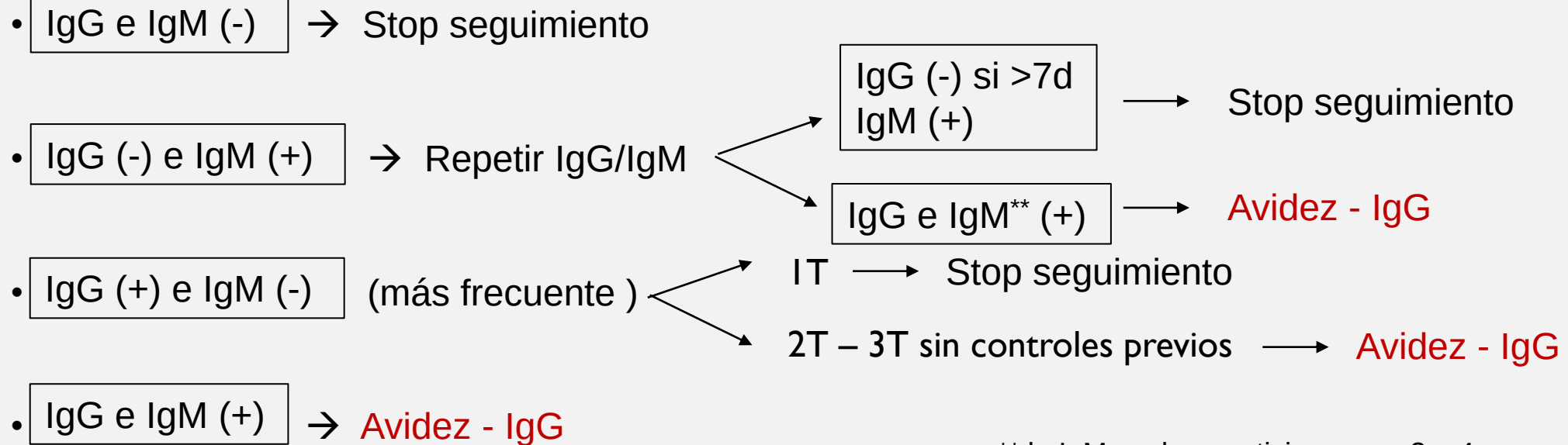
DX



2. DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN DURANTE LA GESTACIÓN

Primoinfección materna

- **Seroconversión** (si se dispone de una serología negativa previa reciente)
- **Avidez de la IgG baja** (< 20%): infección < 3 meses (reciente)



** la IgM suele negativizarse en 3 o 4 meses, aunque puede persistir hasta 12 meses tras la primoinfección

- **Avidez IgG baja** → Infección reciente (< 3 meses desde la infección) → Diagnóstico fetal y del recién nacido
- **Avidez IgG alta** → Infección tardía (> 3 meses desde la infección)

2. DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN DURANTE LA GESTACIÓN

Infección fetal

- Cultivo celular o detección de ADN viral por **PCR**
- **Carga viral:** si $>10^5$ copias/ml, forma sintomática
si $<10^3$ copias/ml, forma asintomática

Líquido amniótico
(pasadas las 21 semanas)

- Estudio del LA:

- **Amniocentesis**
- Biopsia corial
- Cordocentesis

La realización de una PCR cuantitativa en líquido amniótico a partir de la 21SG permite diagnosticar la infección en el feto y puede ayudar a predecir su grado de afectación



- Detección:

- Serología
- Cultivo



- **PCR** → método de elección → sensibilidad (90–98%) y especificidad (92–98%)

2. DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN DURANTE LA GESTACIÓN

Tratamiento para la prevención de la transmisión vertical:

Ig específica anti-CMV

↳ Alto coste

Vacuna con glucoproteína B de CMV (3 dosis tras el parto)



Ganciclovir

↳ Efecto teratógico

Valaciclovir

2. DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN DURANTE LA GESTACIÓN

Tratamiento para la prevención de la transmisión vertical:

Valaciclovir

- Antiviral → elevada biodisponibilidad por vía oral → excelente perfil de **seguridad** en el **embarazo**
- Dosificación: 8g/24 h → La mejor pauta de dosificación para evitar complicaciones renales: 2g/6h
- Recomendación fuera de ficha técnica para **prevenir la transmisión vertical en gestantes**
- Iniciar tratamiento lo antes posible ante diagnóstico serológico (IgG/IgM positiva con avidez IgG baja) hasta realización de amniocentesis y mantener tratamiento si PCR-CMV (+)
- **No** tiene utilidad si existe **afectación** ecográfica **grave** de mal pronóstico
- Contraindicaciones: enfermedad hepática, enfermedad renal, alergia al Valaciclovir, imposibilidad tragar las cápsulas, hiperémesis gravídica
- Seguimiento analítico post administración: hemograma, perfil hepático y perfil renal (1ª semana tras inicio del tratamiento → continuar cada 2 semanas hasta el parto)



2. DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN DURANTE LA GESTACIÓN

Tratamiento para la prevención de la transmisión vertical:

Valaciclovir

- Antiviral → ele
- Dosificación: 8
- Recomendació
- Iniciar tratamie
- hasta realizaci
- No tiene utilida
- Contraindicaci
- las cápsulas, h
- Seguimiento a

(1ª semana tras inicio del tratamiento → continuar cada 2 semanas hasta el parto)

THE LANCET

Volume 396, Issue 10253, 12–18 September 2020, Pages 779–785

Articles

Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Keren Shahar-Nissan MD ^{a, c} ✉, Joseph Pardo MD ^{b, c*}, Orit Peled PharmD ^{a, c}, Irit Krause MD ^{a, c}, Efraim Bilavsky MD ^{a, c}, Prof Arnon Wiznitzer MD ^{b, c}, Eran Hadar MD ^{b, c, †}, Prof Jacob Amir MD ^{b, c, †}

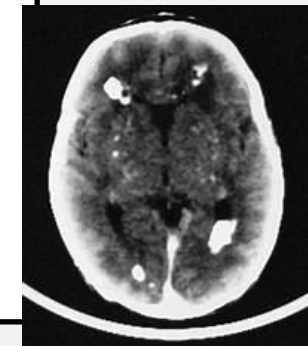
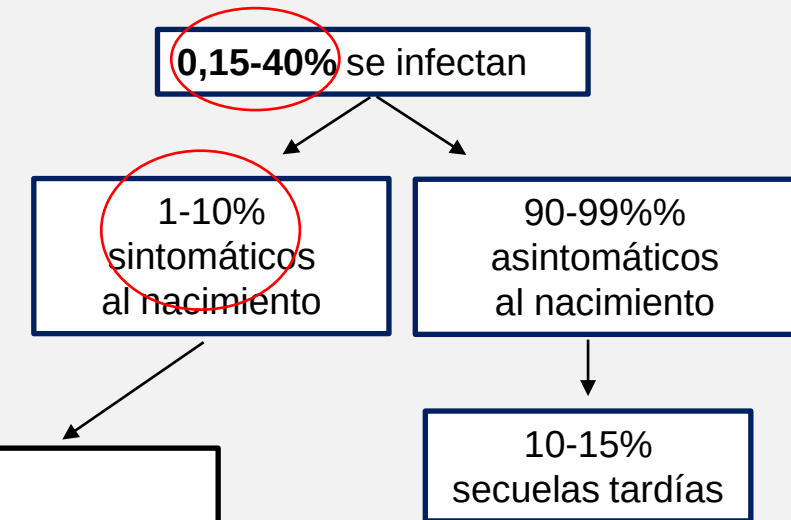
Plantea la posibilidad de realizar el cribado serológico gestacional del CMV

Su administración de forma precoz disminuye la transmisión vertical del CMV en un **63%**

3. INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN EL RECIÉN NACIDO

- Infección congénita → vía transplacentaria
- Peor pronóstico si la infección ocurre al principio de la gestación

- Hepatoesplenomegalia (60%)
- Ictericia (67%)
- Lesiones petequiales, purpúricas o eritropoyesis extramedula (blueberry muffin baby) (76%)
- Afectación del SNC (50%): *microcefalia, convulsiones, hipoacusia neurosensorial, coriorretinitis, hipotonía, letargia*
- Alteración de las pruebas de imagen: *ventriculomegalia, alteraciones de la migración neuronal, alteraciones de la sustancia blanca, atrofia cortical o calcificaciones periventriculares*
- Alteración de pruebas analíticas: *anemia (↑ eritroblastos), neutrofílica, hiperbilirrubinemia (Bi directa > 2 mg/dl), aumento transaminasas (AST > 80 U/l), trombocitopenia (< 100.000/mm³), LCR (pleocitosis y aumento de proteínas)*



3. INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN EL RECIÉN NACIDO



≥1 alteraciones compatibles con CMVc en la exploración física o en las pruebas complementarias realizadas

Sintomático leve

1 o 2 hallazgos clínicos insignificantes o transitorios:

petequias, hepato-esplenomegalia leve, alteraciones hematológicas/bioquímicas (trombocitopenia, anemia, leucopenia, hipertransaminemia leve o hiperbilirrubinemia) o RCIU sin microcefalia

Sintomático grave

Afectación del SNC: hipoacusia neurosensorial, afectación oftalmológica, neurológica o de neuroimagen

Enfermedad que pone en riesgo la vida

Evidencia de afectación orgánica (única o múltiple) grave (incluye insuficiencia hepática y marcada hepatoesplenomegalia)

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

3. INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN EL RECIÉN NACIDO

Principales secuelas:

Sordera neurosensorial

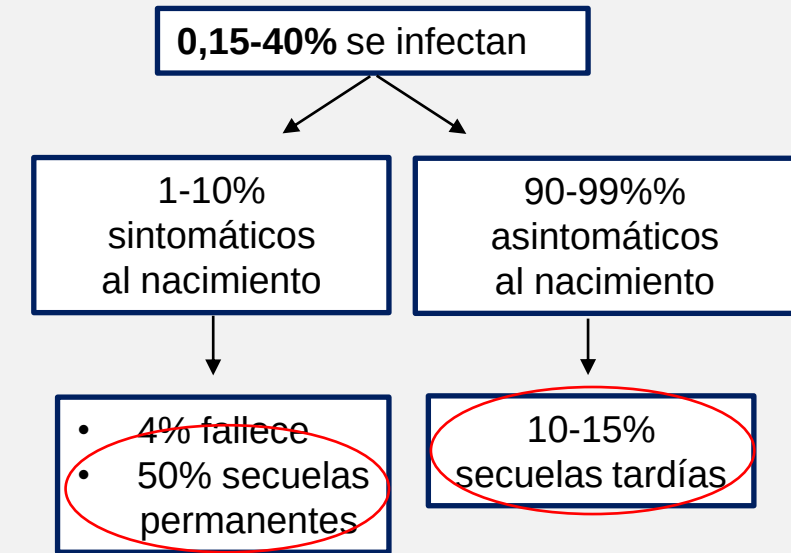
- Fluctuante y progresiva → puede **no detectarse al nacimiento** !
- 50% bilateral (70% sintomáticos y 40% asintomáticos)
- Más riesgo si cargas virales altas
- > 50% de los casos la sordera se presenta fuera del período neonatal

Retraso psicomotor

Trastornos del aprendizaje

Alteraciones motoras

Epilepsia



3. INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN EL RECIÉN NACIDO

Infección adquirida por CMV:

Perinatal → Parto → 30-50%

- Asintomática (+ frecuente)
- Cuadro respiratorio: tos, taquipnea, dificultad respiratoria y sibilancias

PERINATAL

(20-60 por 1.000 RN)
Secreciones cervicales



Neumonía afebril

POSNATAL

(140-210 por 1.000 RN)
Lactancia materna
(30-70% si > 1 mes)
Transfusiones (1-8%)
Bancos de leche



Hepatitis colestásica
Síndrome mononucleósico
Sepsis HC-
-Enterocolitis hemorrágica
Meningoencefalitis

Postnatal → Lactancia materna → 30-70%

- Asintomática (+ frecuente)
- Puede dar una grave morbilidad → cuadro séptico en los prematuros



3. INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN EL RECIÉN NACIDO

Dx → **2 primeras semanas de vida (ideal en la 1ª semana)**

* Una primera detección del virus a partir de la 3ª semana de vida puede corresponder a una infección adquirida

Cultivo del virus en shell vial

PCR CMV en orina o saliva

Cribado de CMV al nacimiento

RN PN <1.500 gr

Hijos de madre con infección VIH

Indicaciones de PCR CMV para el diagnóstico de infección congénita por CMV

- Hijos de madres con primoinfección demostrada durante el embarazo o con serología compatible
- Recién nacido con infección fetal demostrada
- Alteraciones ecográficas indicativas de infección durante el embarazo
- Presencia de signos clínicos indicativos de infección al nacimiento
(**CIR simétrico, microcefalia, coriorretinitis, sordera neurosensorial**, clínica neurológica, trombocitopenia, exantema petequial, hepatoesplenomegalia, ictericia con hiperbilirrubinemia conjugada...)
- Presencia de signos radiológicos indicativos de infección al nacimiento
(ventriculomegalia, alteraciones de la sustancia blanca, displasia cortical, calcificaciones periventriculares...)

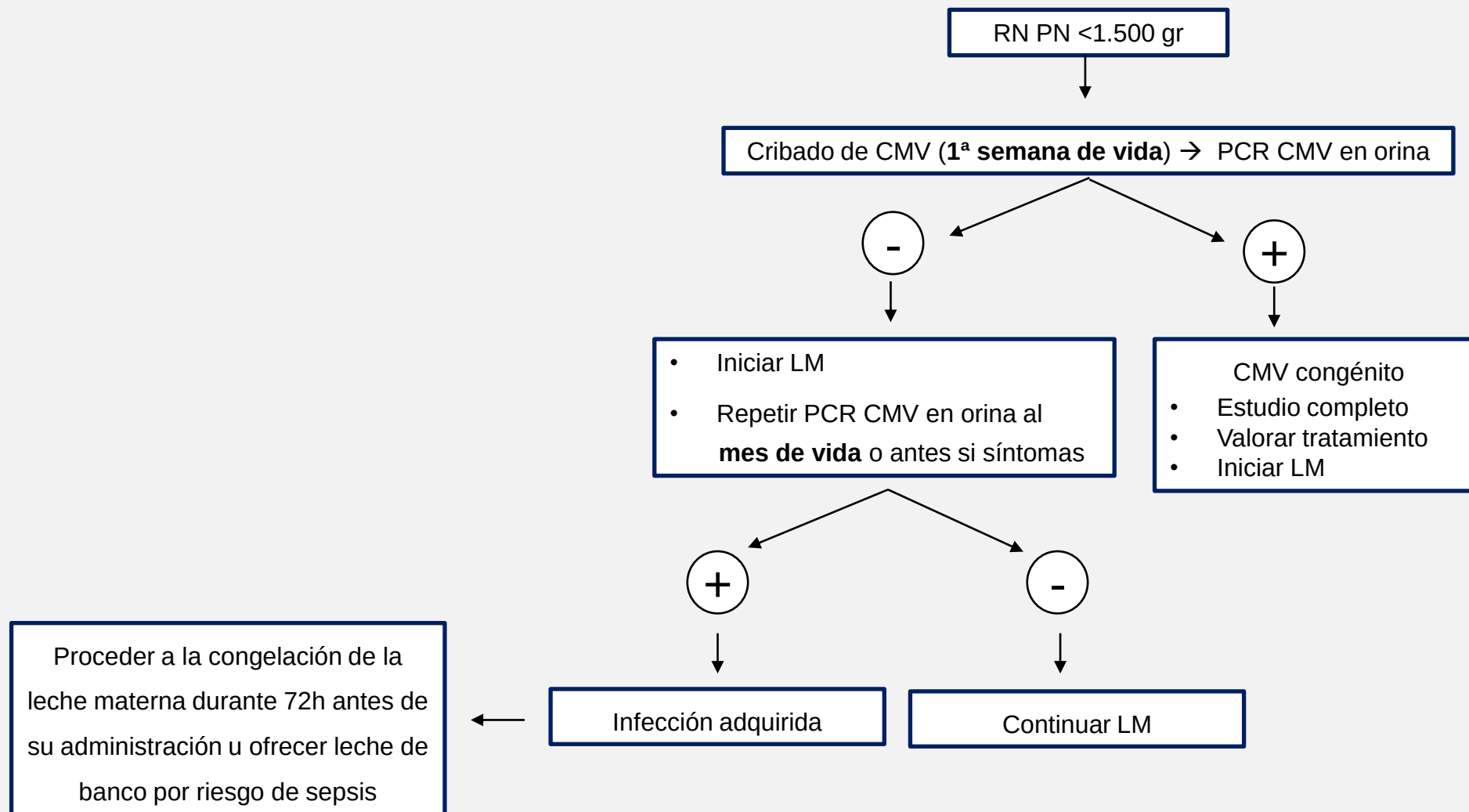
4. SOSPECHA Y DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR CMV FUERA DEL PERÍODO NEONATAL

- Ante la falta de un cribado habitual, algunas infecciones poco sintomáticas y la mayoría de las asintomáticas pasan desapercibidas al nacimiento
- Síntomas de alarma → Derivación desde atención primaria
 - Microcefalia
 - Sordera neurosensorial
 - Retraso psicomotor



- Dx
 - ➔ PCR CMV en orina o saliva
 - +
 - ➔ ADN-CMV en la sangre seca de papel de filtro (Guthrie card)
- Prueba del talón del RN en la 1ª semana de vida
 - Cribado neonatal de metabolopatías
 - Se almacena en el Hospital La Fe de Valencia durante 5-6 años

5. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN



5. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

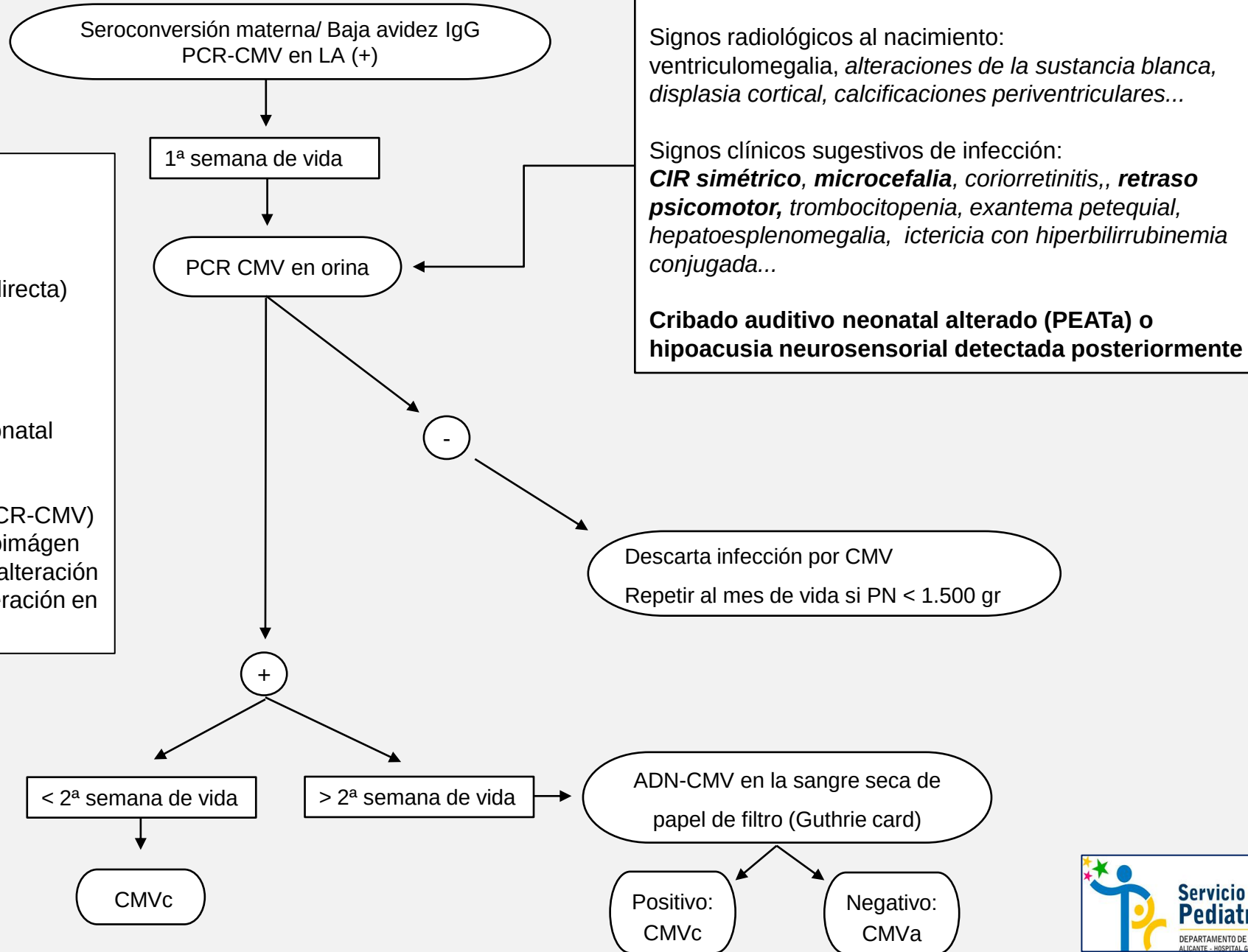
Si CMVc:

En todos los casos:

- Exploración física completa (evaluación neurológica)
- Somatometría (perímetro cefálico)
- Analítica: hemograma, coagulación y bioquímica (función renal y hepática con aminotransferasas y Bi directa)
- PCR-CMV cuantitativa en sangre
- Fondo de ojo y exploración oftalmológica
- PEATa
- Ecografía cerebral
- RM cerebral en todos los casos y dentro periodo neonatal

Valorar:

- PL de LCR únicamente si síntomas (citoquímico y PCR-CMV)
- EEG si clínica neurológica o alteraciones en la neuroimagen
- Potenciales evocados de tronco cerebral visuales si alteración del nervio óptico en el fondo de ojo o si existe una alteración en la vía visual en la RM cerebral



6. SEGUIMIENTO

1. **Otorrinolaringología:** controles hasta el final de la edad escolar (10-12 años)



2. **Oftalmología:** FO al nacimiento → normal → repetir al año → si buena evolución alta a los 2 años



3. **Neurología:** si alteraciones en la neuroimagen , presencia de síntomas neurológicos al nacimiento o en el seguimiento

4. **Rehabilitación:** niños con microcefalia, clínica neurológica o alteraciones estructurales cerebrales



5. **Infectología:** controles a los 1, 3, 6, 9, 12 meses de vida ,posteriormente cada 6 meses hasta los 3 años y posteriormente de forma anual hasta el final de la edad escolar

7. TRATAMIENTO

→ Objetivo → conseguir supresión de la carga viral plasmática y negativización del CMV en orina mientras administración

- 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 > 1 año de edad con CMVc

**Valganciclovir
vía oral**



Tratamiento de elección

**Ganciclovir
intravenoso**



No tolerancia vía oral o absorción intestinal incierta

Cuadros graves: sepsis-like, neumonitis, miocarditis, hepatitis grave, enterocolitis, coriorretinitis, afectación neurológica grave ...

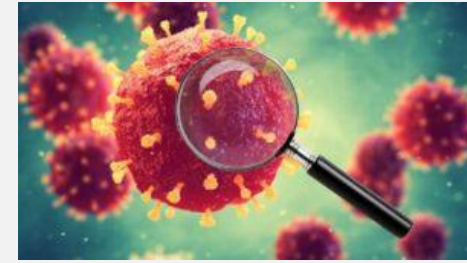
No alargar el tratamiento > 6 semanas por su toxicidad

Foscarnet



Si casos refractarios, resistencia a ganciclovir o toxicidad

7. TRATAMIENTO



Indicaciones de tratamiento en CMVc:

Manifestación de la enfermedad	Recomendación
CMVc asintomático	No tratamiento
CMVc sintomático leve	No tratamiento
CMVc sintomático moderado	Ganciclovir/Valganciclovir 6 semanas - 6 meses
CMVc sintomático grave sin afectación del SNC	Ganciclovir/Valganciclovir 6 semanas - 6 meses
CMVc con afectación de SNC (microcefalia, calcificaciones, coriorretinitis, afectación de sustancia blanca u otras alteraciones en la RMN)	Ganciclovir/Valganciclovir 6 meses
Hipoacusia neurosensorial aislada	Ganciclovir/Valganciclovir 6 meses

7. TRATAMIENTO

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	
		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.

8. EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL

Neutropenia

- Suspender el tratamiento 1-7 días, reiniciando la misma dosis posteriormente
- Neutrófilos $<500/\text{mm}^3 \rightarrow$ control en las siguientes 24 horas. Si persiste cifras de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$ dos días consecutivos $\rightarrow$ suspender el tratamiento y buscar si existen otras causas de neutropenia
- Realizar un control 2-3 veces por semana y cuando la cifra de neutrófilos sea $>1000/\text{mm}^3$ reiniciar a la misma dosis
- Si no se resuelve y el paciente está grave, pensar en otras alternativas como Foscarnet
- Se puede usar G-CSF durante el tratamiento antiviral si los valores de neutrófilos descienden $<500/\text{mm}^3$

Trombocitopenia

Valorar si se trata de toxicidad farmacológica o se debe a la propia infección $\rightarrow$ Si viremia baja y persiste la trombopenia, es posible que se trate de un efecto secundario del tratamiento

Hepatotoxicidad

Suspender tratamiento si $\text{AST} >250 \text{ IU/L}$ a causa del tratamiento antiviral
Reiniciar tratamiento una vez se normaliza el valor de las transaminasas

Nefrotoxicidad

Si afectación renal, ajustar la dosis a la función renal

9. ANEXO

→ Consentimiento de estudio de CMV

 DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE-HOSPITAL GENERAL	DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE APELLIDOS _____ NOMBRE _____ DNI _____ SIP _____ Teléfono de contacto _____ La muestra se obtiene en el Centro _____
CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE PCR DE CITOMEGALOVIRUS EN SANGRE DE PRUEBAS METABÓLICAS	
DECLARACIONES Y FIRMAS	
Declaración del paciente: D./Dña _____ de _____ años de edad, con domicilio en _____ _____ con DNI _____ nº de SIP _____	
D./Dña _____ de _____ años de edad, con domicilio en _____ con DNI _____ en calidad de representante (en caso de minoría legal o incapacidad) del paciente _____ con DNI _____ nº SIP _____	
Declaro que el Dr/Dra _____ me ha explicado la indicación de realizar dicho estudio para descartar infección congénita por CMV en mi hija _____ D./Dña _____ Firma paciente En Alicante, a _____ de _____ de _____	
1	

<u>Declaración del profesional de la salud:</u> He informado debidamente Dr. /a _____ Firma y Sello del médico responsable DNI _____ Colegiado nº _____	
2	

Laboratorio de pruebas metabólicas (H. La Fe)

- 411647

- 411651

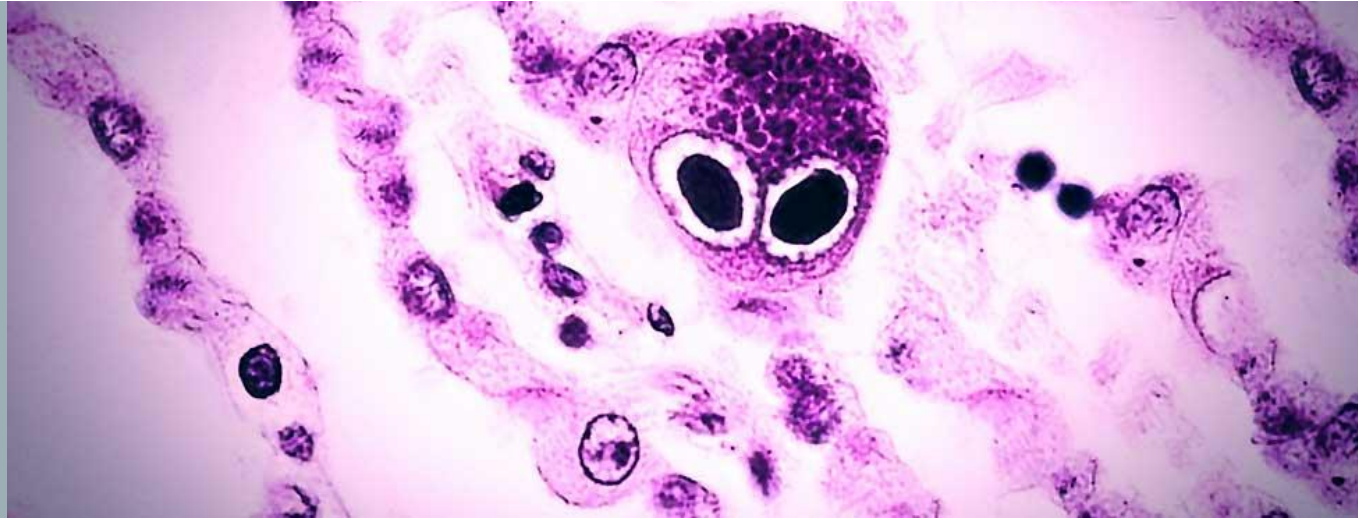
Mandar consentimiento informado a:

- labmet_lafe@gva.es

10. BIBLIOGRAFÍA

- Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(6):e177-e188
- Badia J, Figaró C, Domingo M, Aldecoa V. Infecciones Congénitas. *Pediatr Integral* 2014; XVIII(6): 356-366
- Chiopris G, Veronese P, Cusenza F, Procaccianti M, Perrone S, Daccò V, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment. *Microorganisms.* 2020 Oct 1;8(10):1516
- Shahr-Nissan K, Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, Wiznitzer A, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2020; 396: 779-85
- Goncé A, López M, Guirado L. Protocolo “Infecciones Torch y por parvovirus B19 en la gestación”. Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona. 2021. p. 12-22
- Baquero-Artigao F y grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr(Barc).* 2009;71(6):535–547

REVISIÓN DE INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS PROTOCOLO DE ACTUACIÓN



Carmela Albert Barrachina - caralba@mail.ucv.es