



PERÚ

MINISTERIO DE SALUD

Viceministerio de Prestaciones y Aseguramiento en Salud

Instituto Nacional Materno Perinatal

Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención en Neonatología

Departamento de Neonatología

Versión 3

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE CITOMEGALOVIRUS CONGÉNITO

I. FINALIDAD:

Contribuir con la disminución de la morbilidad y mortalidad neonatal por Citomegalovirus Congénito en el Instituto Nacional Materno Perinatal.

Comentario [1]: El documento esta estructurado en conformidad a la Resolución Ministerial N° 826.2021/MINSA

II. OBJETIVO:

Estandarizar y optimizar la atención del neonato afectado por Citomegalovirus congénito.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN:

La presente guía de práctica clínica es de cumplimiento obligatorio en los diferentes servicios de atención neonatal del INMP.

IV. NOMBRE DEL PROCESO O PROCEDIMIENTOS A ESTANDARIZAR:

Prevención, diagnóstico y tratamiento de Citomegalovirus congénito en los recién nacidos (RN) atendidos en los servicios de neonatología del INMP con código CIE 10: P35.1 y código CPMS: 86644.01 Pcr Cuantitativo Citomegalovirus

Comentario [2]: Código propuesto conforme al Manual, para su aprobación del área usuaria

V. DISPOSICIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN

La infección por citomegalovirus (CMV) es la causa más frecuente de infección viral congénita y la primera causa de hipoacusia neuro-sensorial (HNS) no genética y de retardo mental adquirido en la infancia, y forma el complejo TORCHS (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, parte del herpes, sífilis)¹.

5.2. ETIOLOGÍA

El CMV es un virus que tiene una estructura de ADN de doble cadena, siendo parte de la familia herpes virus humanos (virus herpes humano tipo 5) Puede infectar a casi todos los tipos de células, incluidas las células epiteliales, células endoteliales, células del músculo liso, neurocitos y células sustentaculares del Sistema Nervioso Central (SNC), células epiteliales de la retina, fibroblastos dérmicos y monocitos / macrófagos

5.3. FISIOPATOLOGÍA

La transmisión intrauterina del CMV puede ocurrir en gestantes con infección primaria (sin inmunidad preexiste) o infección no primaria, gestantes con

anticuerpos preexistentes contra el CMV por reactivación de una infección previa o por la adquisición de una cepa viral diferente.

La lesión del feto está mediada por un equilibrio complejo de los efectos patógenos de la infección viral y la respuesta inmune materna a la infección. Se plantea la patogénesis y teratogénesis en el feto en desarrollo, con interrupción de las vías de desarrollo normales debido a modificaciones de las vías apoptóticas y del ciclo celular, alteración de la perfusión de los sistemas de órganos en desarrollo secundaria a una lesión endovascular, lesión cromosómica teratogénica, insuficiencia placentaria con su consiguiente compromiso fetal y otros ^{4,5}.

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La infección congénita por CMV (CMVc) es la infección viral con más frecuencia en el recién nacido. Se ha informado una prevalencia que varía desde 0,2 % al 6% de nacidos vivos, dependiendo de las características de la población materna ^{6,10}, siendo la principal causa no genética de hipoacusia neurosensorial y una causa importante de discapacidades del desarrollo neurológico en los niños.

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

El riesgo de transmisión intrauterina es mayor cuando la infección primaria ocurre en etapa más avanzada de la gestación; mientras que el riesgo de efectos fetales adversos aumenta significativamente si la infección fetal ocurre durante la primera mitad del embarazo.

El riesgo de transmisión vertical al feto es mucho mayor con la infección materna primaria que con la infección recurrente (32 frente al 1,4 por ciento). Otros factores que pueden influir son la edad materna y la paridad (mayor riesgo en mujeres primigrávidas más jóvenes)¹⁴; además, la ausencia de control prenatal, promiscuidad sexual, antecedente de enfermedades de transmisión sexual, inicio temprano de la actividad sexual y transfusiones sanguíneas maternas.

VI. DISPOSICIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

La infección congénita puede clasificarse en sintomática o asintomática, siendo asintomáticas en 80-90% de casos. Así mismo, se puede clasificar en:

- CMVc moderado a grave sintomático en infectados con múltiples manifestaciones o afectación del SNC;
- CMVc levemente sintomático, cuando tienen una o dos manifestaciones aisladas que son leves y transitorias;
- El CMVc asintomático con Hipoacusia Neurosensorial Aislada (HNS), cuando no presentan otros síntomas clínicos además de la hipoacusia;
- El CMVc asintomático se define como los lactantes que no presentan anomalías aparentes al nacer y tienen una audición normal.



Las características clínicas de la infección congénita por CMV incluyen:

- Afección visceral: hepatomegalia, esplenomegalia (50-75 %).
- Retraso en el crecimiento intrauterino (50-75 %).
- Alteraciones encefálicas: microcefalias, calcificaciones periventriculares (50%).
- Trombocitopenia.
- Afecciones oculares: Retinitis, retino coroiditis, estrabismo, microftalmia, atrofia óptica (15-50%).
- Insuficiencia hepática o hepatitis (5-10%).
- Alteraciones cardíacas: CIA, estenosis mitral, Tetralogía de Fallot (5%).
- Atrofia del VIII par craneal.

6.2. DIAGNÓSTICO

Ver Anexo- tabla 1

6.2.1. CRITERIO EPIDEMIOLÓGICO

Debe sospecharse CMVc en neonato que presente síntomas típicos de la infección, o si existen antecedentes maternos de seroconversión o un síndrome mononucleósido durante el embarazo; asimismo, presencia de imágenes compatibles en ecografía obstétrica (calcificaciones intracraneales).

6.2.3. CRITERIO CLÍNICO

Debe sospecharse CMVc en RN con signos y síntomas compatibles que no se explican por otras causas: microcefalia, Pequeño para la edad gestacional (PEG), trombocitopenia, hepatoesplenomegalia e ictericia o hiperbilirrubinemia directa al nacer. Asimismo, ecografía transfontanelar compatible (calcificaciones peri ventriculares, ventriculomegalia, leucomalacia peri ventricular, etc.); además RN con hipoacusia neurosensorial con o sin otros síntomas de CMVc.

6.2.4. CRITERIO SEROLÓGICO

Los anticuerpos séricos son de utilidad limitada en RNs. Valores de IgG negativos en suero de la madre y del RN excluye infección congénita por CMV. En gestantes prueba IgM positivo con IgG negativo requerirá descartar de seroconversión materna (se puede repetir serología en 3-4 semanas posteriores a pruebas iniciales para ver incremento de títulos de IgM o seroconversión IgG, lo que indicaría infección reciente); por otro lado, IgM positiva con IgG positivo requerirá estudio de avididad de IgG, en caso que presencia de avididad baja revelaría infección materna reciente y alto riesgo de infección neonatal.



6.2.4. CRITERIO DIAGNÓSTICO DIRECTO

El diagnóstico fetal se realiza a través de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) en líquido amniótico a partir de la semana 21 de gestación y con un intervalo de 7-8 semanas después de la infección inicial. El diagnóstico de infección congénita por CMV en el recién nacido se realiza por identificación o detección molecular del virus (PCR para CMV) a partir de muestras de orina o saliva recolectadas durante las 2 - 3 primeras semanas al nacimiento, siendo preferible muestras de orina. Posterior a las tres semanas la infección puede ser posnatal, la cual suele ser leve.

6.3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Otras afecciones que producen ictericia, petequias, hepatoesplenomegalia, PEG y microcefalia incluyen.

- Toxoplasmosis.
- Herpes neonatal generalizado.
- Sepsis.
- Sífilis.
- Enfermedad hemolítica del recién nacido.
- Desórdenes del metabolismo (galactosemia, tirosinemia, etc.)
- Trombocitopenia inmune.
- Leucemia congénita.

6.4. EXÁMENES AUXILIARES

6.4.1. De patología Clínica:

- Pruebas hematológicas: Hemograma, hemoglobina, perfil de coagulación.
- Bioquímica hepática: transaminasas, fosfatasa alcalina, CPK, etc.
- Determinación de IgM específico por ELISA.

6.4.2 IMAGENOLOGÍA

- Radiografía, ecografías, resonancia magnética cerebral.

6.4.3 EXÁMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS

- Examen neurológico
- Examen oftalmológico
- Evaluación por Otorrinolaringología
- Cultivo viral en fibroblastos
- Hallazgo del virus en la orina o saliva.

6.5.- MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA.

6.5.1. MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS

- Ambiente térmico neutro
- Hidratación y nutrición, según el estado del paciente.
- Cumplimiento de medidas de bioseguridad durante el manejo de pacientes hospitalizados.

6.5.2. TERAPÉUTICA

A) MEDIDAS DE SOPORTE: en pacientes con infección severa (sepsis, miocarditis, neumonitis, hepatitis, enterocolitis, trombocitopenia refractaria, retinitis, síndrome hemofagocítico, encefalopatía y convulsiones)

- Fluidoterapia
- Transfusión de plaquetas u otros hemoderivados
- Control de convulsiones
- Suplemento de oxígeno – Ventilación Mecánica
- Soporte Nutricional

B) TERAPIA ANTIVIRAL

Quienes tratar:

- Infección sintomática (serología confirmada y al menos 1 órgano comprometido)
- Disminución de audición aislada

Cuando iniciar:

Lo más pronto posible para confirmar el diagnóstico. Mayor beneficio se encuentra si inicia dentro los 30 primeros días de vida.

Que antiviral usar:

Ganciclovir (Endovenoso):

- Indicación: Infección sintomática severa – Inmunodeficiencia combinada grave.
- Dosis: 6mg/kg/dosis cada 12 horas
- Administración e infusión: idealmente administrar por un catéter venoso central en Infusión de 1 hora.
- Cambio a medicación vía oral: si paciente se estabiliza y tolera vía oral, se puede pasar a Valganciclovir

Valganciclovir (Oral):

- Indicaciones: Compromiso neurológico sin encefalopatía ni convulsiones, ictericia persistente, y pérdida de audición aislada
- Dosis: 16 mg/kg/dosis cada 12 horas
- Administración: administrar con comida. Dieta rica en grasas favorece su absorción

Duración:

- 6 semanas: enfermedad severa sin compromiso neurológico
- 6 meses: Microcefalia, calcificaciones, coriorretinitis persistente y pérdida de audición aislada.



6.5.3. EFECTOS ADVERSOS O COLATERALES DEL TRATAMIENTO Y SU MANEJO

Los efectos secundarios a corto plazo del valganciclovir son neutropenia, trombocitopenia, anemia y hepatotoxicidad. Los efectos a largo plazo son poco conocidos, pero se han observado en animales riesgos gonadotóxicos y cancerígenos.

6.6. CRITERIOS DE ALTA

- Regulación térmica y funciones vitales estables.
- Tolerancia oral adecuada.

6.7. PRONÓSTICO

Aproximadamente 10 al 15% desarrollarán secuelas, siendo poco frecuentes las secuelas neurológicas en infección asintomática. Por otro lado, la hipoacusia neurosensorial es la secuela más frecuente entre el CMV sintomático (32-41%) y asintomático (7-10%).

6.8. COMPLICACIONES

Entre las complicaciones tardías se pueden incluir:

- Pérdida auditiva que requiere audífonos o implante coclear.
- Deficiencia visual que requiere anteojos o cirugía correctiva.
- Anomalías dentales
- Discapacidad intelectual y retraso en el desarrollo psicomotor
- Problemas de comportamiento como falta de atención e hiperactividad.
- Problemas neuromusculares como parálisis cerebral y escoliosis neuromuscular asociada y / o dislocación y displasia de cadera.

6.9. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Seguimiento institucional: todos los casos diagnosticados con infección congénita por CMV para la identificación temprana de secuelas.

Referencia al Instituto Nacional de Salud del Niño, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas: para manejo de patología Oftalmológica, Audiométrica y Neurológica.



Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

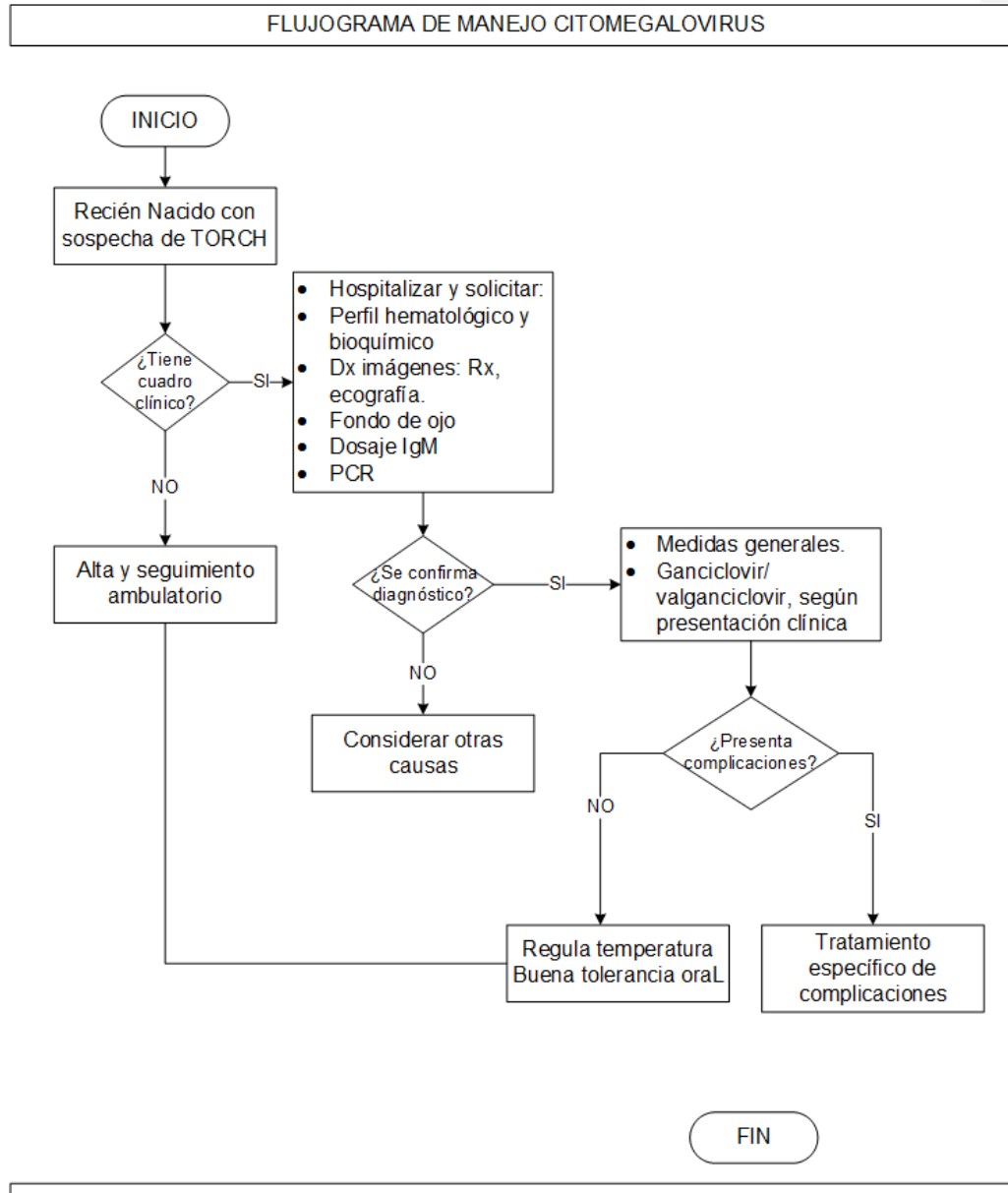
VII. ANEXOS

Anexo 1: DIAGNÓSTICO DIRECTO E INDIRECTO DE INFECCIÓN CONGÉNITA DE CITOMEGALOVIRUS

PRENATAL			
SEROLOGÍA			
MADRE	IgM	Positiva	Escaso valor; en gestantes con infección primaria se puede detectar en < 30%; títulos pueden persistir más de 1 año
		Negativa	En riesgo de infección o infección pasada
	IgG	Positiva	En reinfección o reactivación, escasa protección para la transmisión intrauterina
		Negativa	En riesgo de infección
	Muestras pareadas de IgM e IgG		Si IgM positiva e IgG negativa se puede solicitar control en 3-4 semanas; si aumento de títulos de IgM y seropositividad de IgM estamos frente a una infección reciente o aguda
	Test de avidez de IgG	Alta avidez	Infección hace más de 3-4 meses
	Baja avidez	Infección hace menos de 3-4 meses (infección reciente)	
PRUEBA MOLECULAR			
FETO	PCR en líquido amniótico	Positiva	Feto infectado; Alta sensibilidad y especificidad
		Negativa	No descarta infección
AL NACIMIENTO			
PRUEBA MOLECULAR			
	PCR en orina, saliva y LCR	Positivo	Indica infección congénita; MÉTODO DE ELECCIÓN para diagnóstico en muestra de saliva y orina (no recomendable en sangre por falsos negativos), obtener muestras en las primeras 2 o 3 semanas de vida
CULTIVO			
	Cultivo Shell Vial	Positivo	Indica infección congénita; alta sensibilidad y especificidad; las muestras debe ser de orina o saliva; el resultado se obtiene en 24h
RECIENTE NACIDO	ANTIGENEMIA Y SEROLOGIA		
	Antígeno de CMV	Positiva	Sospecha de infección; poco útil sensibilidad < 30%
	IgM	Positiva	Niño infectado intrauterino; sensibilidad < 70%; incidencia considerable de falsos positivos por eso SIEMPRE confirmar con PCR
		Negativa	Hacer seguimiento hasta el año de vida en madres con infección en el embarazo o sospecha
	IgG	Positiva	Poco valor, los títulos pueden ser de la madre
		Negativa	No descarta infección si madre infectada en embarazo o hubo sospecha
ESTUDIO DE PLACENTA	PRUEBA MOLECULAR		
	PCR	Positivo	Indica la infección de la placenta pero no necesariamente del RN; puede contribuir con el diagnóstico (cuerpos de inclusión de CMV intranucleares o intracitoplasmáticos)

ANEXO 2 FLUJOGRAMA DE MANEJO CITOMEGALOVIRUS

Comentario [3]: Propuesta desarrollada para ser aprobada por el área usuaria.





VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Pesch MH, Kuboushek K, McKee MM, et al. Congenital cytomegalovirus infection. *BMJ* 2021;373:n1212.
2. Zhang X-Y, Fang F. Congenital human cytomegalovirus infection and neurologic diseases in newborns. *Chin Med J (Engl)* 2019;132:2109–2118.
3. Barton M, Forrester AM, McDonald J. Update on congenital cytomegalovirus infection: Prenatal prevention, newborn diagnosis, and management. *Paediatr Child Health* 2020;25:395–396.
4. Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: molecular mechanisms mediating viral pathogenesis. *Infect Disord Drug Targets* 2011;11:449–465.
5. Xia W, Yan H, Zhang Y, et al. Congenital Human Cytomegalovirus Infection Inducing Sensorineural Hearing Loss. *Front Microbiol* 2021;12:649690.
6. Chiopris G, Veronese P, Cusenza F, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment. *Microorganisms* 2020;8:E1516.
7. Britt WJ. Maternal Immunity and the Natural History of Congenital Human Cytomegalovirus Infection. *Viruses* 2018;10:405.
8. Barbosa NG, Yamamoto AY, Duarte G, et al. Cytomegalovirus Shedding in Seropositive Pregnant Women From a High-Seroprevalence Population: The Brazilian Cytomegalovirus Hearing and Maternal Secondary Infection Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2018;67:743–750.
9. Kabani N, Ross SA. Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis* 2020;221:S9–S14.
10. Jenks CM, Hoff SR, Mithal LB. Congenital Cytomegalovirus Infection: Epidemiology, Timely Diagnosis, and Management. *NeoReviews* 2021;22:e606–e613.
11. Enders G, Daiminger A, Bäder U, et al. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol* 2011;52:244–246.
12. Megli CJ, Coyne CB. Infections at the maternal–fetal interface: an overview of pathogenesis and defence. *Nat Rev Microbiol* 2021;1–16.
13. Demmler-Harrison GJ, Weisman LE. Congenital cytomegalovirus infection: clinical features and diagnosis. *UpToDate Walltham Mass* 2021.
14. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007;17:253–276.
15. Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. *Manual de neonatología*. 8° Edición. Wolters Kluwer; 2017.
16. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, et al. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:1205–1213.
17. Exler S, Daiminger A, Grothe M, et al. Primary cytomegalovirus (CMV) infection in pregnancy: Diagnostic value of CMV PCR in saliva compared to urine at birth. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol* 2019;117:33–36.
18. Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections



- involving the central nervous system. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol* 2009;46 Suppl 4:S22-26.
19. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015;372:933–943.
 20. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e177–e188.
 21. Demmler-Harrison GJ, Weisman LE. Congenital cytomegalovirus infection: management and outcome. UpToDate Walltham Mass 2021.
 22. Nicloux M, Peterman L, Parodi M, et al. Outcome and management of newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr* 2020;27:160–165.
 23. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *The Journal of Pediatrics* July 2003
 24. Neurodevelopmental Outcomes Following Ganciclovir Therapy in Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infections Involving the Central Nervous System. *J Clin Virol*. 2009 December ; 46(Suppl 4): S22–S26
 25. Valganciclovir for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease. *N Engl J Med* 2015;372:933-43