

Recomendaciones para el diagnóstico y manejo de la infección por citomegalovirus en la mujer embarazada y el recién nacido

Recommendations for the diagnosis and management of cytomegalovirus infection in pregnant woman and newborn infant

Giannina Izquierdo^{1,2,3,4} y Alejandra Sandoval^{4,5,6}

Medicina Materno Fetal: Fernando Abarzúa^{7,8}, Masami Yamamoto^{8,9}, Juan Guillermo Rodríguez^{1,8,10}

Sociedad Chilena de Infectología: Macarena Silva^{1,11}, Juan P. Torres^{1,12,13}

Comité Consultivo de Infecciones Neonatales (CCIN): Marta Aravena^{4,14}, Daniela Fuentes^{4,5}, Alejandra Reyes^{4,15}, Natalia Conca^{4,12}, Fernanda Cofré^{4,16}, Luis Delpiano^{4,11}, Mariluz Hernández^{4,17}, Loreto Twele^{4,18}, Yenis Labraña^{4,19}

Virología: Marcela Ferrés²⁰

Otorrinolaringología: Gloria Ribalta²¹, Angela Chuang^{2,21}

Imágenes: Ximena Ortega¹³, Bárbara Oliva^{5,6}

Neurología Infantil: Estebeni Baltra^{6,14}

¹Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

²Hospital Barros Luco Trudeau, Santiago.

³Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés, Santiago.

⁴Comité Consultivo de Infecciones Neonatales, Sociedad Chilena de Infectología.

⁵Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso.

⁶Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso.

⁷Hospital Hernán Henríquez Aravena, Temuco y Clínica Alemana de Temuco.

⁸Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología

⁹Clínica Universidad de los Andes, Santiago.

¹⁰Centro de Referencia Perinatal Oriente, CERPO, Santiago.

¹¹Hospital San Borja Arriarán, Santiago.

¹²Hospital de Niños Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago.

¹³Clínica Las Condes, Santiago.

¹⁴Hospital Gustavo Frické, Viña del Mar.

¹⁵Hospital Félix Bulnes, Santiago.

¹⁶Hospital de Niños Roberto del Río, Santiago.

¹⁷Hospital Santiago Oriente Luis Tisné, Santiago

¹⁸Hospital Puerto Montt, Puerto Montt

¹⁹Hospital San Juan de Dios, Santiago.

²⁰Facultad de Medicina y Hospital Clínico Universidad Católica de Chile, Red Salud UC-Christus, Santiago.

²¹Sociedad Chilena de Otorrinolaringología.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Agradecimientos: A Fundación StopCMV.

Recibido: 18 de octubre de 2021

Correspondencia a:

Giannina Izquierdo Copiz
gizquierdo@uchile.cl

Resumen

La Sociedad Chilena de Infectología, a través de su Comité de Infecciones Neonatales, en conjunto con la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología, proponen un documento de diagnóstico y manejo de la *Infección por Citomegalovirus en la Mujer Embarazada y el Recién Nacido*. Esta guía aborda el manejo de la infección en el binomio, su enfrentamiento diagnóstico y terapéutico, orientado al equipo de salud que atiende a mujeres embarazadas y recién nacidos con infección por citomegalovirus (CMV) en Chile. Considera la situación epidemiológica global y latinoamericana, con recomendaciones para la evaluación clínica y de laboratorio; establece criterios de diagnóstico, propone enfoques terapéuticos de acuerdo a la situación clínica, analiza las medidas de prevención y establece una propuesta nacional para el seguimiento de esta enfermedad. Se ha puesto especial énfasis en entregar, de forma práctica, y con la mayor evidencia posible, las recomendaciones para el manejo del binomio con infección por CMV.

Palabras clave: citomegalovirus; embarazo; neonato; infección congénita; diagnóstico prenatal; SCORTCH

Abstract

The Chilean Society of Infectology, through its Neonatal Infections Committee in conjunction with the Chilean Society of Obstetrics and Gynecology, propose a document for the *Diagnosis and Management of Cytomegalovirus Infection in Pregnant Woman and Newborn Infant*. This guideline suggests the management of mother and child infection, its diagnostic and therapeutic options. Considers the global and Latin American epidemiology, with recommendations for clinical and laboratory evaluation; diagnostic criteria, therapeutic approaches according to the clinical situation, analyzes prevention measures and establishes a national proposal for monitoring this disease.

Keywords: cytomegalovirus; pregnancy; newborn; congenital infection; prenatal diagnosis; SCORTCH.

Índice

Introducción	826
Definiciones operacionales	826
Historia Natural	827
• Seroprevalencia materna y riesgo de infección fetal	827
• Prevalencia de la infección congénita por citomegalovirus en el recién nacido	828
• Fisiopatología de la infección en el feto	829
Infección en la mujer embarazada	829
• Diagnóstico clínico	829
• Diagnóstico de laboratorio	829
- Serología	829
- Test de avidéz	830
- Reacción de polimerasa en cadena	830
Infección fetal	831
• Evaluación de la infección fetal	831
• Evaluación no invasiva: imágenes	832
- Ultrasonografía fetal	832
- Resonancia fetal	833
• Evaluación invasiva	834
- Estudio de líquido amniótico y sangre fetal	834
- Amniocentesis	834
- Cordocentesis	835
Tratamiento en la mujer embarazada	835
• Prevención de la infección fetal	835
• Tratamiento del feto con infección por citomegalovirus comprobada	837

Prevención de la infección por citomegalovirus en la mujer embarazada	838
• Higiene-educación	838
• Vacunas	838
• Cribado serológico en la mujer embarazada	839
Infección por citomegalovirus en el recién nacido	839
• Sospecha clínica en el recién nacido	839
• Clasificación de la infección por citomegalovirus congénito	841
• Métodos de diagnóstico de la infección por citomegalovirus congénito	842
• Evaluación clínica y de laboratorio del recién nacido con infección congénita confirmada por citomegalovirus	843
- Evaluación clínica	843
- Evaluación de laboratorio	843
- Estudio por imágenes	843
- Evaluación auditiva	845
- Evaluación oftalmológica	845
- Evaluación neurológica	845
• Tratamiento del recién nacido	846
- Monitorización de respuesta a la terapia con carga viral de citomegalovirus	847
- Monitorización de eventos adversos	847
• Seguimiento del lactante y niño con infección congénita por citomegalovirus	848
- Seguimiento pediátrico	848
- Seguimiento auditivo	848
- Seguimiento oftalmológico	849
- Seguimiento neurológico	849
- Seguimiento dental	849
• Cribado en el recién nacido	849
Conclusiones	850

Abreviaturas

ACV	: aciclovir
AEG	: adecuado para la edad gestacional
CDV	: cidofovir
CMV	: citomegalovirus
CMVc	: citomegalovirus congénito
CMVp	: citomegalovirus postnatal
CV	: carga viral
EG	: edad gestacional
EOA	: emisiones otoacústicas
FDA	: Food and Drug Administration
GCV	: ganciclovir
GEG	: grande para la edad gestacional
HC	: hipotiroidismo congénito
vHIT	: <i>video head impulse test</i> (examen de impulso cefálico con video)
HSN	: hipoacusia sensorio neural
IV	: intravenoso
JCIH	: Joint Committee on Infant Hearing
LA	: líquido amniótico
LCR	: Líquido cefalorraquídeo
PEAT automatizados	: potenciales auditivos de tronco automatizados
PC	: perímetro cefálico

PEG	: pequeño para la edad gestacional
PFA	: foscarnet pirofosfato
PKU	: fenilketonuria
RCIU	: retardo en el crecimiento intrauterino
RM	: resonancia magnética
RN	: recién nacido
RNV	: recién nacidos vivos
RPC	: reacción de polimerasa en cadena
SCORTCH	: (acrónimo para) sífilis, citomegalovirus, otros (ej Zika), rubéola, <i>Toxoplasma gondii</i> , chickenpox (varicela zoster) y herpesvirus
SNC	: sistema nervioso central
TC	: tomografía computada
TEA	: trastorno del espectro autista
TDAH	: trastornos de déficit atencional e hiperactividad
US	: ultrasonido
VACV	: valaciclovir
cVEMP	: potenciales vestibulares evocados miogénicos cervicales (en inglés)
VGCV	: valganciclovir
VIH	: virus de la inmunodeficiencia humana
VO	: vía oral
VPH	: virus papiloma humano

Introducción

Citomegalovirus (CMV) es la causa más frecuente de infección congénita con prevalencias que varían según región y nivel socioeconómico, siendo en general entre 0,2 y 6%^{1,2} alrededor del mundo. La infección fetal puede ocurrir por una primoinfección materna durante el embarazo o secundaria a una reactivación o reinfección viral (infección no primaria), con un riesgo de transmisión de 30 a 40% y de 1 a 2%, respectivamente³. El diagnóstico de infección congénita por CMV congénita (CMVc) se realiza mediante la detección de ácidos nucleicos o aislamiento viral en orina (o en otros fluidos) antes de los 21 días de vida. El 90% de los recién nacidos (RN) con infección congénita son asintomáticos al nacer y 5 a 15% de ellos desarrollarán secuelas a largo plazo como alteraciones del neurodesarrollo o hipoacusia sensorioneural (HSN), por lo que es fundamental un alto índice de sospecha⁴. El grupo de RN sintomáticos al nacer (10%) desarrolla al menos una secuela en 40 a 58% de los casos; la hipoacusia es la principal constituyéndose el CMVc como el principal agente causal de sordera no

genética en los niños. Ésta puede diagnosticarse al nacer o desarrollarse durante la infancia y, aproximadamente 50% de los niños con CMVc presentan deterioro o progresión de su trastorno auditivo, siendo fundamental el seguimiento a largo plazo de estos pacientes^{5,6}.

Existen aún numerosos desafíos y controversias sobre el diagnóstico, evaluación clínica, tratamiento y seguimiento de la infección por CMV, tanto en la mujer embarazada como en el RN. Estas recomendaciones están confeccionadas en base a la evidencia científica disponible, consensuada con opiniones de expertos y podrían variar en la evaluación caso a caso y en la medida que se disponga de mayor evidencia. Se presentan como guías de manejo de modo de facilitar el trabajo de equipos de salud a cargo de la atención del binomio con infección por CMV.

Definiciones operacionales

En la Tabla 1 se resumen las definiciones operacionales y los criterios diagnósticos de la infección por CMV en la mujer embarazada y en el RN.

Tabla 1. Definiciones operacionales y criterios diagnósticos de la infección por CMV en la mujer embarazada y RN

Concepto	Definición	Criterios diagnósticos
Primoinfección en embarazo	Primera exposición de una mujer embarazada a CMV	Seroconversión de IgG-CMV en una mujer previamente negativa o IgG positiva + IgM positiva y baja avidéz de IgG
Infección no primaria (Reactivación o reinfección)	Infección en la madre que ocurre teniendo inmunidad previa. Puede ser una reactivación de un virus endógeno o una reinfección exógena por otra cepa viral	Tanto reactivación como reinfección pueden cursar con IgG positiva/IgM positiva/ alta avidéz de IgG
Infección fetal	Infección del feto, secundario a primoinfección o infección no primaria materna	Detección de RPC CMV en el líquido amniótico a través de amniocentesis y/o RPC CMV y/o IgM en sangre fetal a través de cordocentesis
CMV congénito	Infección del RN que ocurre durante el embarazo o parto	RPC o aislamiento viral positivo en orina, sangre y/o LCR antes de los 21 días de vida*
CMV postnatal	Infección por CMV que ocurre durante o después del parto	RPC positiva o aislamiento viral en orina, sangre y/o LCR después de los 21 días de vida, con un estudio al nacer negativo Si no se dispone de estudio de CMV al nacer, no es posible diferenciar la infección congénita de la adquirida en forma postnatal.

CMV: citomegalovirus; RPC: reacción de polimerasa en cadena; Ig: inmunoglobulina; LCR: líquido cefalorraquídeo. *En caso de detección en saliva se debe confirmar en orina.

Historia natural

Seroprevalencia materna y riesgo de infección fetal

La infección por CMV es frecuente en el mundo, con una prevalencia en la población general y materna de 83% (78-88% IC 95%) y 86% (83-89 IC 95%), respectivamente. La variabilidad reportada depende de diversos factores, tales como la edad, la condición socioeconómica y cultural, la ubicación geográfica y el contacto cercano con niños. Es así como la seroprevalencia en mujeres de edad fértil es entre 50 y 70% en población europea y América del Norte; y de 90 a 100% en Asia, África y América Latina^{1,7}.

En Chile, la seroprevalencia en la mujer embarazada había sido reportada por diversos autores, con valores que fluctuaron entre 92 y 95%^{8,9}. El último reporte ocurrió durante el año 2005, donde se estudió la seroprevalencia de mujeres gestantes al momento del trabajo de parto en el área suroriente de Santiago, encontrando datos similares a los previos, con 95% de mujeres seropositivas¹⁰.

Como la relación entre la infección materna (primoinfección o infección no primaria) y las infecciones fetales se relaciona con la tasa de seroprevalencia de las mujeres embarazadas³, en poblaciones con alta seroprevalencia ($\approx 90\%$) casi todas las infecciones fetales están relacionadas con infecciones maternas no primarias. Es así como en Brasil, Mussi-Pinhata MM y cols.¹¹, reportaron una seroprevalencia materna de 98%, y 90% de las infecciones congénitas fueron secundarias a una

infección materna no primaria, algo similar a lo que ocurre en nuestro país¹⁰. En países con seroprevalencia intermedia ($\approx 70\%$) como Estados Unidos de América, el 75% de las infecciones congénitas estarían relacionadas con infecciones maternas no primarias³. En países con baja seroprevalencia materna, como sucede en la mayoría de los países europeos ($\sim 50\%$), se espera una proporción igual entre las infecciones fetales relacionadas con la primoinfección materna y las relacionadas con la infección materna no primaria^{3,12}.

El riesgo de transmisión madre-feto depende del momento del embarazo en que ocurre la infección materna. Es mayor mientras más avanzado está el embarazo. El riesgo de infección fetal es casi inexistente si la madre adquiere la infección antes de las 12 semanas previas a la concepción^{13,14}, un 5% si ocurre en un período preconcepcional (no superior a 12 semanas). Aumenta a 21% si la infección materna es periconcepcional (entendiendo este período como el comprendido entre las 4 semanas previas a la fecha de última regla hasta las 5 semanas desde la concepción¹⁵; 36% si es de primer trimestre, 40% si es del segundo y 66% en el tercer trimestre.

A su vez, el riesgo de compromiso fetal profundo y secuelas es de 19 a 28% en infecciones periconcepcionales y de primer trimestre, y casi inexistente si el feto adquiere la infección a partir de un cuadro materno de segundo (0,9%) o tercer trimestre (0,4%)¹⁶.

La transmisión de CMV hacia el feto ocurre por vía transplacentaria y se produce con mayor frecuencia des-

pués de una primoinfección. La tasa de primoinfección materna es de 1 a 8% en países desarrollados^{17,18}, con un riesgo estimado de transmisión fetal de 30 a 40%¹⁴. La tasa de infección materna no primaria ocurre en 1 a 2% de las madres con inmunidad previa con un riesgo menor de transmisión al feto (0,2 a 3,4%)^{14,19} (Figura 1).

Tanto la primoinfección como la infección no primaria pueden generar compromiso fetal profundo y secuelas a largo plazo si estas ocurren principalmente durante el primer trimestre del embarazo^{20,21}. Pese a que la transmisión vertical es mayor en el caso de la primoinfección materna, proporcionalmente el número de casos de infección congénita en poblaciones de alta seroprevalencia ocurre principalmente por una infección materna no primaria. La morbilidad fetal relacionada con la infección materna no primaria es tan alta como la relacionada con la primoinfección. En una serie de 300 RN, 176 infectados después de una primoinfección materna y 124 después de una infección materna no primaria, la proporción de RN sintomáticos y de pérdida auditiva fue de 11 y 10%, respectivamente²². En un estudio de seguimiento, las infecciones maternas no primarias contribuyeron sustancialmente a la carga de enfermedad por CMVc en la infancia: la mitad de los niños que presentaban resultados moderados a graves nacieron de madres con infecciones no primarias²³.

Puntos clave #1:

- La infección congénita por CMV puede ocurrir, tanto por primoinfección como por infección no primaria.
- En los países de alta seroprevalencia como Chile, la mayoría de los CMVc ocurre secundariamente a una infección no primaria.
- La transmisión vertical es mayor en la primoinfección que en las infecciones no primarias (30-40% vs 0,2-3,4%, respectivamente).
- Las secuelas son similares en la primoinfección y en la infección no primaria, por lo que el factor más importante de morbilidad fetal es el trimestre en que se produce la infección. Los casos graves ocurren casi exclusivamente secundarios a infección materna periconcepcional o del primer trimestre.

Prevalencia de CMV congénito en el recién nacido

La prevalencia de infección por CMV en el RN o “carga de enfermedad” varía en función de la seroprevalencia, condición socioeconómica y cultural de la madre, con valores entre 0,2 y 2% (promedio de 0,65%)^{1,2} a lo largo del mundo. Existe una gran heterogeneidad en los estudios realizados en países en vías de desarrollo²⁴ con valores en Latinoamérica que fluctúan entre 0,6% en Panamá²⁵ y 8,4% en Colombia²⁶. En Chile la tasa de infección congénita por CMV fue reportada por Vial y cols.⁸, y Luchsinger y cols.²⁷, en la década de los 80-90, con prevalencias de 1,7 y 1,8%, respectivamente, no existiendo nuevos registros a la fecha del presente escrito.

Del total de RN infectados, 20% presenta secuelas neurológicas que pueden variar desde hipoacusia sensorioneural (HSN) aislada hasta discapacidad intelectual o déficit motor a largo plazo, especialmente en infecciones ocurridas en el primer trimestre de gestación²⁸. Un metaanálisis realizado por Dollard y cols.²⁹, analizó a 117.986 RN con cribado universal de CMV, reportando una prevalencia de 0,7%. De ellos, 12,7% se catalogaron como sintomáticos al nacer, 3 a 4% fallecieron y 40 a 58% de ellos desarrollaron al menos una secuela a largo plazo. De los RN asintomáticos (87,3%), el 13,5% presentó secuelas (Figura 1).

La principal secuela atribuible a CMVc es la HSN, presente en 7 a 15% del total de los niños infectados, siendo de 30 a 60% en los RN sintomáticos y 5 a 10% en los asintomáticos. Sin embargo, la HSN puede ser igualmente grave en ambos grupos, ser uni o bilateral, no estar presente al momento de nacer y evolucionar en el tiempo, por lo que requiere de un seguimiento activo a largo plazo. (Ver Estudio auditivo del RN y seguimiento)³⁰. Se han estudiado otras secuelas neurocognitivas como, alteraciones motoras (espasticidad o paresias), epilepsia, retraso madurativo para la edad y coriorretinitis, con

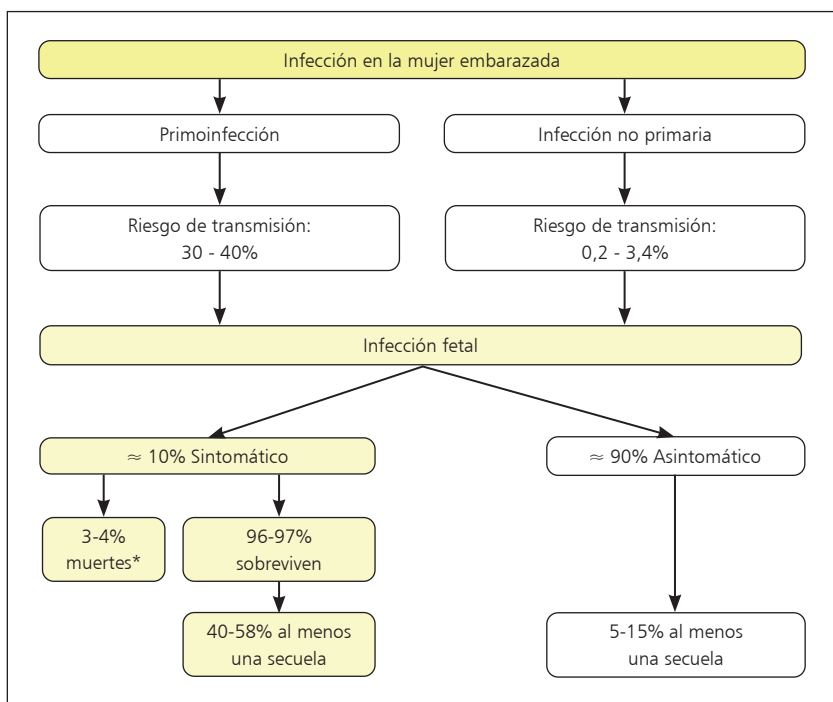


Figura 1. Riesgo de infección fetal y secuelas según el tipo de infección materna por CMV. *3-4% muertes: secundario a primoinfección materna durante el primer trimestre. Dollard, SC y cols. Rev Med Virol. 2007;17(5):355-63.

una frecuencia de más de 90% en RN sintomáticos con microcefalia e hipoacusia profunda bilateral al nacer³¹. La frecuencia de alteraciones neurocognitivas tardías en los niños asintomáticos al nacimiento varía en los diferentes estudios. Algunos autores plantean que entre 2 y 7% de los niños asintomáticos al nacer presentarán microcefalia a los 2 años de vida, con un grado variable de afectación neurocognitiva (5%) y trastornos visuales (2% coriorretinitis)³².

Si se realiza una estimación de la prevalencia de CMVc nacional ($\approx 1\%$), con una cohorte de ≈ 200.000 RNV al año en nuestro país, habrían alrededor de 2.000 RNV en Chile con infección congénita por CMV (frecuencia de 2 por 1.000 RNV) y de ellos 367 con al menos una secuela neurológica o auditiva por año. (Figura 2)³³.

Fisiopatología de la infección en el feto

El antecedente de infección de la madre reduce parcialmente la posibilidad de infección fetal por CMV, pero no impide que el virus atraviese la placenta para infectar al feto³⁴. La infección fetal se debe a la viremia materna con la consiguiente diseminación hematogena al feto y la mediana de tiempo entre la infección materna y la fetal es de alrededor de 6 a 8 semanas²¹.

La inmunidad pasiva se confiere gracias a que los anticuerpos maternos atraviesan eficazmente la interfaz materno-fetal; sin embargo, en el caso del CMV, los anticuerpos pueden facilitar la transmisión de este virus a través de la barrera placentaria, ya que el CMV cruza la placenta a través de complejos IgG-virión utilizando el receptor Fc neonatal expresado en la superficie de los sincitiotrofoblastos. Si los complejos de IgG-virión están formados por anticuerpos neutralizantes de alta avidéz, éstos pueden neutralizarse rápidamente por macrófagos de las vellosidades coriales en el lado fetal, mientras que los complejos de anticuerpos de baja avidéz permiten que el virus escape de los macrófagos e infecten al feto. Por tanto, el momento de la infección en relación con el establecimiento del embarazo y la avidéz del anticuerpo por el CMV son determinantes críticos en la protección fetal, ya que los anticuerpos de baja avidéz pueden persistir 3 a 4 meses y esto puede ser una ventana de alto riesgo³⁴.

La infección de las células placentarias por CMV contribuye a la patogenia al alterar la formación de la placenta, resultando en insuficiencia placentaria, de manera similar a lo que ocurre en la preeclampsia³⁴. La infección del trofoblasto al comienzo de la gestación puede afectar la implantación adecuada y, por lo tanto, contribuir a la pérdida del embarazo. En las últimas etapas de la gestación, el desarrollo inadecuado de la placenta puede resultar en la restricción del crecimiento fetal y patología placentaria, siendo esta última fuertemente asociada a enfermedad fetal y neonatal³⁴. Por lo tanto, algunas de las características clínicas de la infección por

CMV, podrían ser secundarias a la hipoxia fetal y a la hipoperfusión resultante de la insuficiencia placentaria, que a su vez podría contribuir a la patogenia de anomalías cerebrales como, la polimicrogiria³⁴.

Infección en la mujer embarazada

Diagnóstico clínico

La mayoría de las infecciones por CMV en el adulto son asintomáticas, pero su primoinfección en el adulto joven puede producir un síndrome mononucleósico con fiebre, linfadenopatías y linfocitosis relativa. Frente a estos síntomas inespecíficos, es importante que se hayan descartado otras etiologías infecciosas para establecer un adecuado diagnóstico. Los síntomas más comunes son fiebre y mialgias y se pueden asociar a hallazgos de laboratorio como linfocitosis ($> 40\%$) y alteración de las transaminasas. La combinación del cuadro clínico y alteraciones de laboratorio se observa hasta en 60% de las pacientes con primoinfección por CMV comparada con 20% en aquellas infecciones no primarias³⁵.

Diagnóstico de laboratorio

Serología: El diagnóstico serológico de infección primaria se basa en la determinación de IgG e IgM.

- IgG: Los anticuerpos de clase IgG pueden detectarse en el suero alrededor de las 3 semanas posteriores a la infección y, aunque su nivel declina, generalmente persisten en bajas concentraciones de por vida. Una

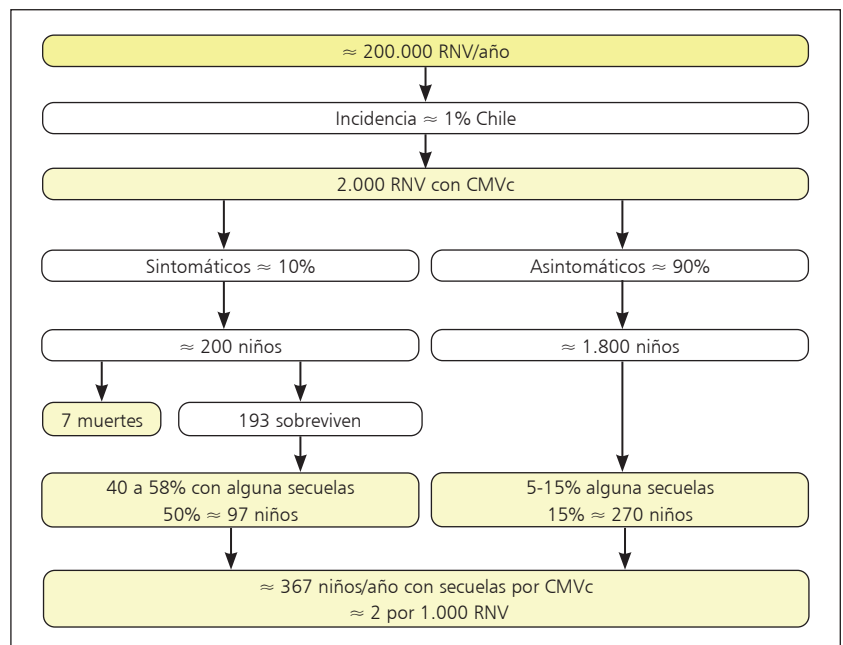


Figura 2. Estimación de la carga de enfermedad por CMVc en Chile.

determinación de IgG positiva puede significar una infección antigua resuelta o bien una reinfección/reactivación. La seroconversión de IgG a las 3-4 semanas es característica de la infección primaria, pero poco frecuente de pesquisar dado la falta de cribado de anticuerpos pre-concepcionales. Estudios han observado que el seguimiento con títulos de IgG frecuentemente no logran determinar el momento de la infección ya que en la mayoría de los casos ya se ha alcanzado el *plateau* en la primera determinación³⁶. Es importante considerar que si bien, la sensibilidad y especificidad de la IgG es alta (97-100%), tiene baja concordancia entre los diferentes tipos de test comerciales por lo que no se deben comparar determinaciones realizadas con diferentes técnicas de laboratorio³⁷.

- IgM: En las personas inmunocompetentes, los anticuerpos séricos de clase IgM frente a CMV son detectables 7-12 días después de la infección primaria, tardan 2-3 semanas en alcanzar su nivel máximo y luego disminuyen hasta ser indetectables unos meses más tarde. Su positividad en el embarazo debe alertarnos de una infección reciente, de una reactivación o reinfección. No obstante lo anterior, una IgM positiva en el embarazo puede persistir positiva por un largo período (hasta 6-12 meses) o estar en el contexto de una reacción cruzada frente a otros virus (Epstein Barr, herpes simplex o varicela-zoster) o enfermedades autoinmunes. Su sensibilidad es de 80 a 100%, su especificidad fluctúa entre 60 y 100% y se debe complementar con IgG para su interpretación³⁸.

A continuación, se describen los escenarios serológicos posibles y su interpretación:

- IgG positiva/IgM negativa: infección antigua o reinfección reciente en la que aún no se positiviza la IgM (< 2 semanas). Considerar repetir sólo según sospecha clínica materna o hallazgos ecográficos sugerentes.
- IgG negativa/IgM positiva: resultado falso positivo de IgM o primoinfección en la que aún no se positiviza la IgG (< 4 semanas). Se recomienda repetir IgG en 3 a 4 semanas para evaluar la seroconversión materna. En caso de persistir una IgG negativa considerar falso positivo de IgM. Si IgG se positiviza, se considera primoinfección.
- IgG positiva/IgM positiva: primoinfección o reinfección: realizar test de avidéz (para excluir o confirmar la infección reciente) o en su defecto reacción de polimerasa en cadena-RPC-CMV en sangre materna.

Test de avidéz: Se recomienda realizar si tanto la IgG como IgM están positivas ya que es útil para diferenciar la primoinfección de la infección no primaria. Los anticuerpos con baja avidéz son más fácilmente disociados del complejo que aquellos con alta avidéz; un test de baja avidéz indica infección reciente (últimos 3-4 meses) y uno

con alta avidéz indica infección antigua (> 5 meses). Los valores para definir alta o baja avidéz dependen del test comercial, pero se reconoce una avidéz baja cuando es < 35-40% y es considerada alta cuando esta es > 60%. De acuerdo a la evidencia actual, su realización es fundamental dentro del flujograma de estudio de la infección en la mujer embarazada, por lo que se debería reincorporar este examen en nuestro país, ya que hasta ahora no está disponible³⁹.

Se debe tener presente que la avidéz puede ser falsamente baja en infecciones pasadas con IgG muy bajas y falsamente alta en conversiones muy recientes. Una avidéz intermedia (40-60%) en el primer trimestre del embarazo no puede descartar la ocurrencia de una infección primaria en el embarazo temprano o en el período preconcepcional y podría tener especial importancia durante el cribado de primer trimestre, dado que puede corresponder a una infección periconcepcional (5-20% de riesgo de transmisión vertical^{16,40}; o a una infección que ocurrió varias semanas antes en el período preconcepcional, con un riesgo mínimo de transmisión al feto. Ante esa situación, una RPC-CMV positiva en sangre materna se asocia a un aumento en el riesgo de transmisión vertical^{41,42} por lo que, combinada con un test de avidéz intermedio, podría requerir manejo y seguimiento equivalente al de la paciente con avidéz baja.

Reacción de polimerasa en cadena (RPC) - CMV en sangre materna: es importante considerar que el CMV es un virus inmunomodulador que puede ser detectado en sangre a través de RPC en forma concomitante a otras infecciones, especialmente virales. Por otra parte, no existen puntos de corte definidos de la RPC-CMV cuantitativa, para establecer una infección activa y el diagnóstico con RPC no está validado como herramienta diagnóstica para CMV en el embarazo. Sin embargo, en algunos casos de complejidad diagnóstica, podría ser una herramienta cuyo resultado debe ser interpretado caso a caso⁴³. Se debe realizar en sangre total en tubo con anticoagulante (EDTA).

Recomendación #1: Diagnóstico de la infección materna

- El diagnóstico de infección primaria en el embarazo se puede realizar con:
 - a) seroconversión de IgG específica en paciente previamente negativa o
 - b) detección de IgM positiva con avidéz de IgG baja. (*Recomendación Fuerte/ Alta calidad de evidencia*)
- El diagnóstico de la infección materna no-primaria, es difícil y se basa principalmente en el contexto de una IgG positiva, IgM positiva y de un test de avidéz alto. (*Recomendación Débil/Baja calidad de evidencia*)
- La interpretación de una RPC-CMV positiva en sangre materna debe ser individualizada ya que no está aún validada, ni existen puntos de corte (RPC-CMV cuantitativa) definidos para el embarazo. (*Recomendación Débil/Muy baja calidad de evidencia*)

Infección fetal

Evaluación de la infección fetal

Desde el punto de vista clínico, existen dos escenarios diferentes en la evaluación de la infección fetal, dependiendo de si se está en un centro que realiza cribado universal (no disponible en la actualidad en nuestro país y realizado en países con baja seroprevalencia), o si se estudia frente a alteraciones morfológicas pesquisadas en una ecografía durante el control prenatal, situación más frecuente en nuestro país.

En el primer escenario (Figura 3), la estrategia de tamizaje está orientada a identificar la primoinfección materna en el primer trimestre o período periconcepcional a través de IgG/IgM de CMV y test de avidéz de IgG cuando corresponde (solicitando examen serológico en el primer control de embarazo).

Frente a la infección materna detectada por serología según los criterios descritos previamente, la paciente deberá ser evaluada en un centro de Medicina Materno Fetal con estudio invasivo (amniocentesis) para confirmar o descartar la infección fetal y estudio no invasivo (ultrasonido (US)/resonancia magnética (RM)) en búsqueda de hallazgos sugerentes de compromiso fetal. Todas las madres con primoinfección materna deben ser seguidas hasta el parto y se debe considerar el tratamiento para evitar la infección fetal (ver Prevención de la infección fetal).

En el segundo escenario (Figura 4), cuando no se

realiza cribado universal (situación actual en Chile), la sospecha y estudio de infección por CMV surge cuando la ecografía detecta alteraciones sugerentes de compromiso fetal (ver Tabla: Hallazgos ecográficos), por lo tanto, sólo se pesquisan los casos más graves de infección fetal y existirán niños infectados no pesquisados al nacer (ultrasonido prenatal y examen físico neonatal normales) con aparición de secuelas tardías.

Los hallazgos imagenológicos no son específicos para la infección por este agente, por lo que el médico clínico deberá realizar el diagnóstico diferencial con otras infecciones congénitas. Para ello, se debe realizar una adecuada anamnesis (síntomas maternos sugerentes, antecedentes epidemiológicos de viajes, contacto con niños bajo 6 años de edad, vacunas, consumo de carne parcialmente cocida y/o contacto con animales) y solicitar el estudio serológico de las etiologías más probables. Una forma de abordarlo es a través del acrónimo SCORTCH (S-sífilis, C-citomegalovirus, O-otros (ej Zika), R-rubéola, T-*Toxoplasma gondii*, C-*chickenpox* (varicela zoster) y H-herpesvirus) que permite un enfrentamiento racional según los hallazgos encontrados^{44,45}. Se descartarán las etiologías en que el resultado de IgG es negativo (y sífilis si el test no treponémico es negativo) y entrarán en el diagnóstico diferencial las etiologías para el cual la madre es IgG positivo, incluso si la IgM es negativa o la avidéz es alta, dado que nos enfrentamos a un escenario en

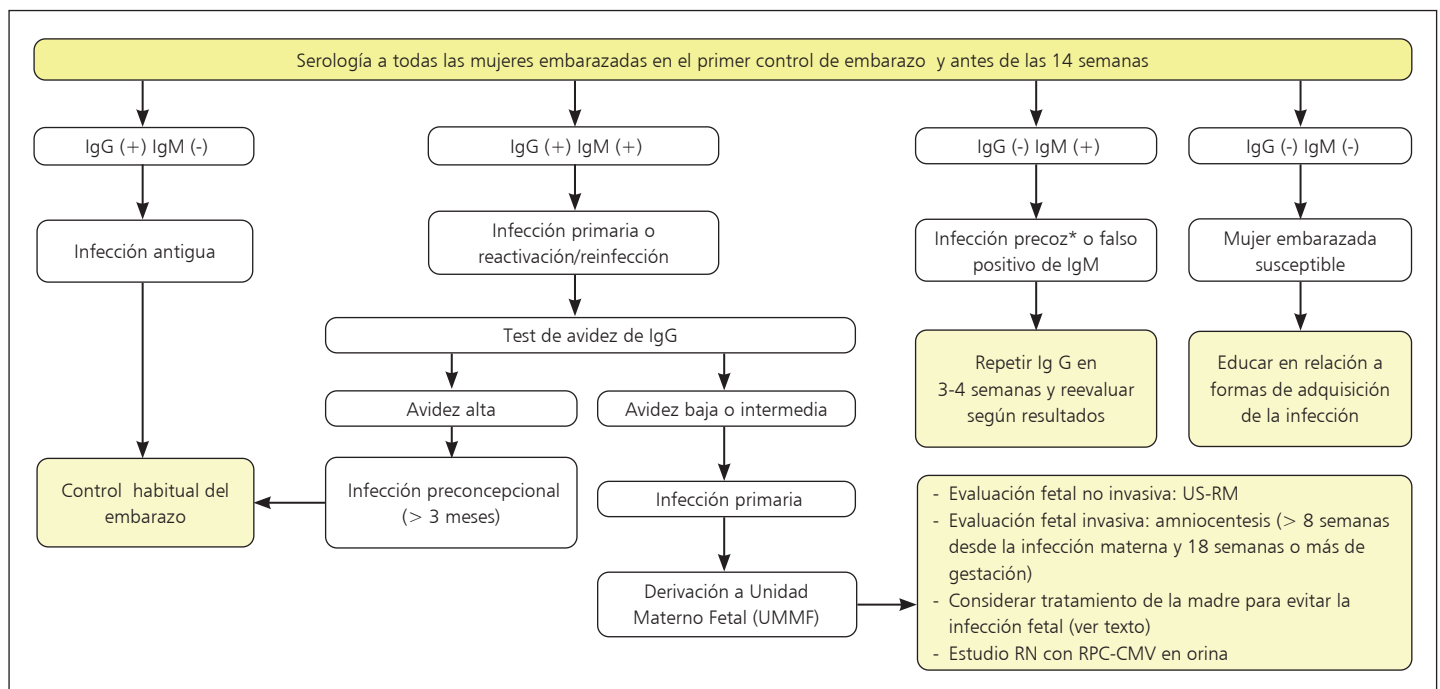


Figura 3. Escenario estudio de citomegalovirus con cribado universal en el primer trimestre del embarazo. * < 1 mes. US: Ultrasonido; RM: resonancia magnética.

el que el feto ya está comprometido y el embarazo más avanzado. Esto se explica porque pueden haber pasado varios meses entre el momento de la infección materna (período periconcepcional o primer trimestre) y la evaluación diagnóstica. El estudio invasivo podría confirmar el agente infeccioso causal de las alteraciones ecográficas detectadas, ofrecer así una terapia (según agente específico y evidencia disponible) y seguimiento. Habitualmente se incluye, además, estudio genético fetal en el líquido amniótico, dado que las alteraciones ecográficas sospechosas de SCORTCH también pueden ser asociadas a alteraciones cromosómicas.

Puntos claves # 2

- La evaluación y manejo de la infección prenatal dependerá de si se encuentra en un escenario de cribado universal o si se pesquisa a partir de un ultrasonido fetal alterado.
- Los hallazgos de las imágenes fetales no son específicas de infección por CMV por lo que se deben descartar otras etiologías (infecciosas o no infecciosas).

Evaluación fetal no invasiva: imágenes

Ultrasonografía fetal

El examen ultrasonográfico es fundamental en el proceso diagnóstico y de manejo de la infección fetal. El rendimiento de la ecografía para detectar infección fetal y riesgo de secuelas varía dependiendo del escenario en que se está haciendo el examen. En una situación de control prenatal sin tamizaje serológico universal, el US es capaz de detectar sólo a 25% de los casos en que habrá un feto infectado que desarrollará secuelas graves, por lo que no es una buena herramienta de pesquisa de niños con riesgo de secuelas a largo plazo. En cambio, cuando se conoce la condición de infección fetal, el ultrasonido alcanza una sensibilidad de 91% y un valor predictor negativo (VPN) de 96% para la detección de fetos con secuelas a largo plazo⁴⁶.

Es importante tener en consideración que las alteraciones en las imágenes fetales pueden demorar 12 semanas o más en aparecer luego de la infección materna⁴⁷. Los hallazgos ecográficos se clasifican en alteraciones del SNC y alteraciones extracerebrales, tal como se muestra

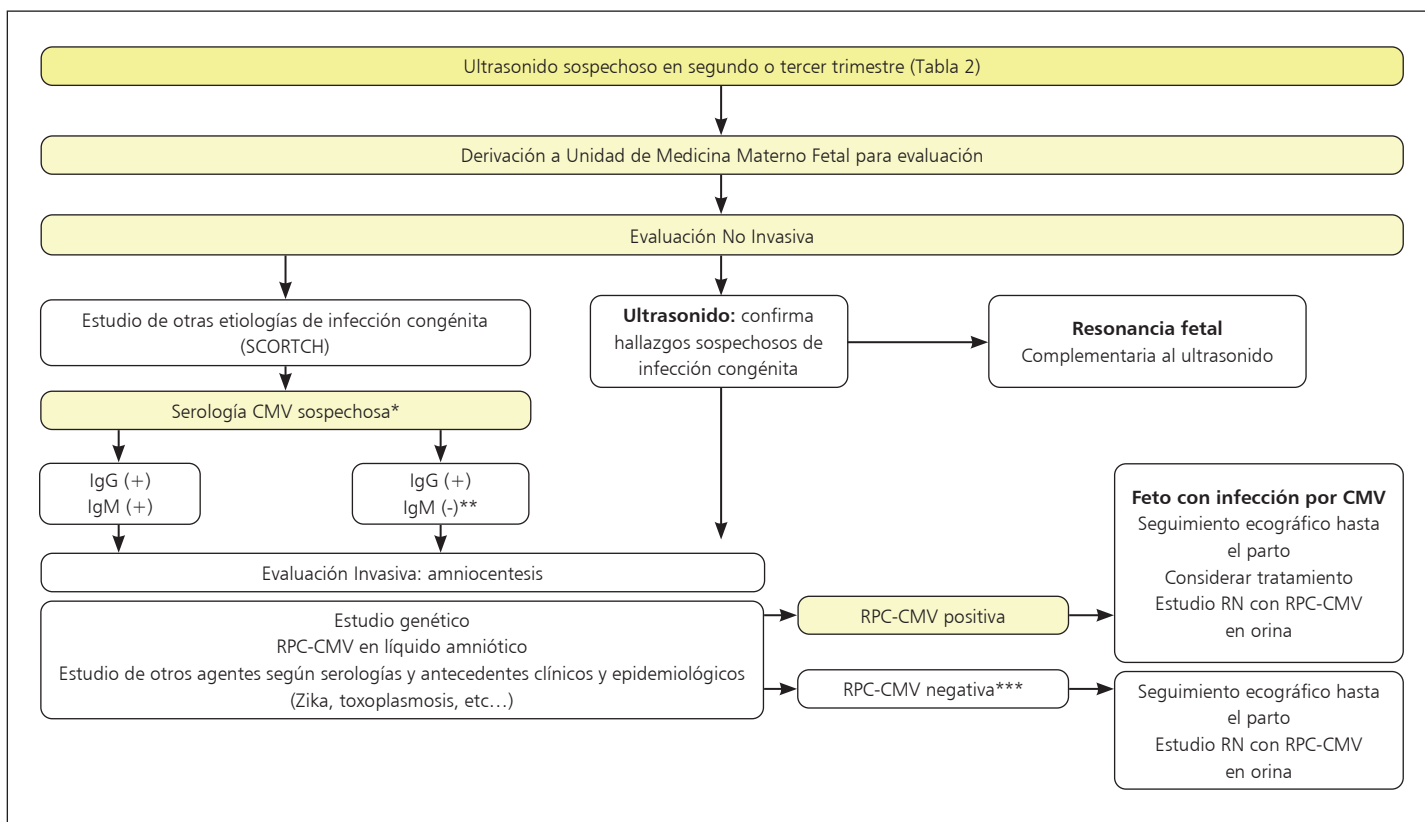


Figura 4. Escenario de estudio diagnóstico según hallazgo en ultrasonido fetal, sin cribado universal en la mujer embarazada. *En segundo o tercer trimestre un test de alta avidéz de IgG: no descarta infección del primer trimestre. Si IgG (-), hallazgos ecográficos probablemente son atribuibles a otra causa, independiente del resultado de la IgM. **IgG(+), IgM (-) asociada a hallazgos ecográficos sugerentes y/o RPC sangre materna positiva. ***Falso negativo de RPC-CMV en líquido amniótico vs otra etiología no precisada.

en la Tabla 2. Pueden ser evolutivos a lo largo del tiempo, ya sea alteraciones leves que luego desaparecen o, por el contrario, que evolucionan hacia un compromiso más profundo. Por ello, el seguimiento ultrasonográfico debe mantenerse hasta el parto.

Lesiones cerebrales fetales: Existe más probabilidad que se desarrollen en el contexto de infección materna de primer trimestre⁴⁹. Si el compromiso fetal es de lesiones cerebrales leves y aisladas, el pronóstico es similar al de los RN asintomáticos, con buena evolución, sin poder descartar la posibilidad de HSN.

Las alteraciones de la migración neuronal, de difícil diagnóstico ultrasonográfico, son más factibles de estudiar en neurosonografía por vía vaginal, demostrando pobre y asimétrica migración para una edad gestacional determinada, principalmente en relación a la cizura de Silvio⁴⁰. La polimicrogiria y heterotopía son hallazgos mejor pesquisados en la RM fetal.

Lesiones extra-cerebrales fetales: Pueden ser evolutivas en el tiempo, por lo que el seguimiento seriado de un caso sospechoso o confirmado es fundamental. Se puede observar hepato-esplenomegalia. El lóbulo derecho hepático puede ser medido en un plano para-sagital entre el diafragma y la vesícula biliar⁵⁰. El compromiso inflamatorio intestinal, con o sin perforación, puede manifestarse como intestino hiperecogénico. Se puede producir ileo meconial o peritonitis meconial con ascitis asociada. La restricción de crecimiento fetal, con *doppler*

normal, también puede ser una de las manifestaciones. Se ha descrito cardiomegalia, la que pudiera ser multifactorial (anemia, miocarditis, o ambas) y también asociarse a efusión pericárdica y/o pleural; el hidrops; sin embargo, es infrecuente⁴⁰.

La placenta puede actuar como reservorio, y como barrera, para la infección fetal, lo que explicaría por qué no toda infección materna produce infección fetal. Algunos estudios han reportado compromiso placentario que puede anteceder al compromiso fetal⁵¹. El crecimiento anormalmente grande (placentomegalia) ha sido asociados a infección intrauterina. Si bien existen tablas de grosor placentario según EG, éstas son poco utilizadas en la práctica clínica. El grosor normal en la segunda mitad del embarazo es entre 2 y 4 cm en la zona central⁵².

Resonancia magnética (RM) fetal

Por tratarse de una técnica no invasiva y que no utiliza radiación ionizante, el uso de la RM durante la vida fetal ha sido creciente. En pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de infección por CMV su indicación como examen complementario al ultrasonido ha demostrado utilidad, tanto en el diagnóstico de alteraciones como en su evaluación pronóstica.

El estudio del cuerpo completo del feto permite la evaluación de alteraciones dentro y fuera del SNC. La utilización de secuencias potenciadas en T2 permite objetivar la mayor parte de las alteraciones anatómicas, evidenciando precozmente microcefalia, microencefalia,

Tabla 2. Alteraciones ecográficas fetales relacionadas con CMVc

Alteraciones graves del SNC	Alteraciones leves del SNC	Alteraciones extracerebrales
Ventriculomegalia > 15 mm	Ventriculomegalia > 10 y < 15 mm	Hepatomegalia (lóbulo derecho > 40 mm)
Hiperecogenicidad periventricular	Adherencias intraventriculares	Intestino hiperecogénico (ecogenicidad igual o mayor a hueso)
Microcefalia PC < 2 DS	Calcificaciones intracerebrales	Esplenomegalia (diámetro mayor > 40 mm en segundo trimestre)
Cisterna magna > 8 mm	Quistes subependimarios	Restricción crecimiento fetal
Hipoplasia de vermis	Quistes plexos coroideos	Oligoamnios
Porencefalia	Calcificaciones de los vasos lenticuloestriados en los ganglios basales	Polihidroamnios
		Ascitis
		Derrame pleural
		Hidrops
		Placentomegalia > 40 mm
		Calcificaciones hepáticas/ quiste hepático

SNC: sistema nervioso central. PC: perímetro cefálico. Adaptado de: Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017; 38: 97-107. Basado en 48.

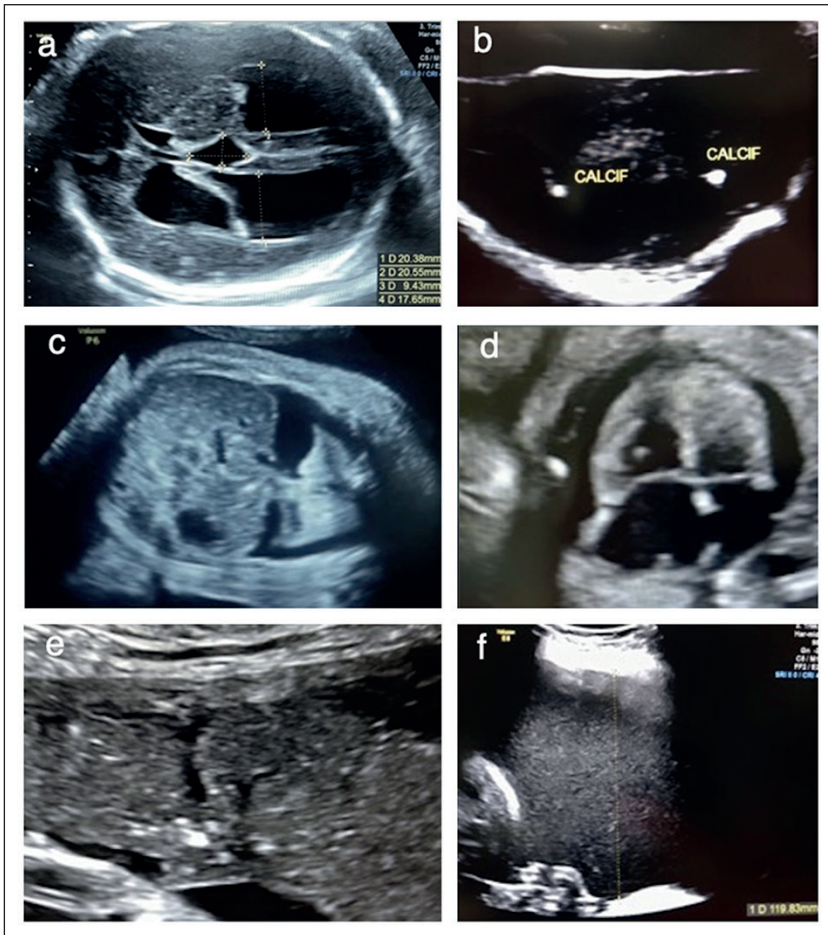


Figura 5. Hallazgos ecográficos fetales sugerentes de CMV. Hallazgos intracraneales: **a.** Hidrocefalia; **b.** Calcificaciones periventriculares. Hallazgos extracraneales: **c.** Derrame pleural; **d.** Derrame pericárdico. Hallazgos en placenta y líquido amniótico; **e.** Calcificaciones placentarias; **f.** Polihidramnios. Servicio Medicina Materno Fetal Hospital Hernán Henríquez, Temuco. Chile.

dilatación del sistema ventricular o la presencia de quistes subependimarios en la evaluación del encéfalo, así como la presencia de líquido pleural, pericárdico, peritoneal o subcutáneo en las imágenes del tronco fetal. Secuencias potenciadas en T1 permiten visualizar calcificaciones y focos de hemorragia en el parénquima cerebral, así como evaluar una posible hepatomegalia y alteraciones intestinales.

Varios autores reportan mayor sensibilidad en la detección de alteraciones con RM fetal sobre el ultrasonido. Doneda y cols.⁵³, por ejemplo, reportaron una diferencia de 88% vs 33% para pacientes sintomáticos en el período neonatal. Cambios en la señal de parénquima cerebral, con aumento de la intensidad de lóbulos temporales y occipitales, anomalías del desarrollo cortical o hipoplasia cerebelosa, son hallazgos detectados con mayor facilidad con RM.

Faure-Bardon y cols.⁴⁹, evidenciaron una discordancia entre el US y la RM, encontrando en 26% de las ecografías normales, alteraciones a la RM. Por ello, los autores concluyeron que la evaluación pronóstica por US en serie, después de una infección fetal por CMV en el primer trimestre, mejora con la RM a las 32 semanas y la utilización combinada de US y RM podría predecir el riesgo de secuelas en 35% de los embarazos.

Considerando el pequeño tamaño de las estructuras y la resolución de las imágenes necesarias para hacer diagnóstico, el examen de RM fetal se recomienda a partir del segundo trimestre. Cannie y cols.⁵⁴, demostraron que los estudios realizados entre las 27 y 33 semanas de gestación fueron igualmente confiables en predecir la HSN y deterioro neurológico. Averill y cols.⁵⁵, al estudiar la correlación entre los hallazgos pre y post natales, concluyeron que la RM fetal durante el tercer trimestre entrega imágenes suficientemente detalladas como para evitar el estudio con RM durante el período de RN inmediato y la necesidad, en algunos casos, de sedación. Aunque no es un examen ampliamente disponible en nuestro país, técnicamente es un estudio factible con los equipos de RM actualmente instalados, tanto en servicios públicos como privados. Teniendo en cuenta estas consideraciones, la evaluación con RM podría tener su mayor beneficio, sobre todo, en nuestro medio, a partir de las 32 semanas de gestación, como opción complementaria en la evaluación de la afectación fetal.

Evaluación invasiva: estudio del líquido amniótico y la sangre fetal

Amniocentesis: Este procedimiento invasivo pretende detectar a través de RPC la presencia de CMV en el líquido amniótico. El riesgo de pérdida fetal asociado al procedimiento se estima en 0,1 a 0,2%, de acuerdo a una revisión sistemática reciente que evaluó estudios que incluyeron, principalmente, amniocentesis realizadas durante el segundo trimestre⁵⁶.

Teniendo en consideración la latencia entre infección materna y eventual compromiso fetal, y la capacidad de excretar virus a través de la orina fetal, los dos elementos más importantes para planificar dicha amniocentesis deben ser: a) el intervalo entre la infección materna y la punción y b) la edad gestacional.

Si se conoce el momento de adquisición de la infección por parte de la madre (ya sea por estudio serológico o por cuadro clínico sugerente), deben pasar 8 semanas desde la fecha estimada de infección materna y la amniocentesis^{40,57}. En relación a la edad gestacional mínima para tener una adecuada pesquisa, y reducir los falsos negativos, tradicionalmente se describió a partir de las 21 semanas de embarazo. Sin embargo, una publicación reciente evaluó el rendimiento de realizar amniocentesis

en forma más precoz. En dicho estudio se comparó, en forma prospectiva, la amniocentesis entre 17 y 20 semanas + 6 días versus 21 a 22 semanas + 6 días de gestación. La amniocentesis precoz mostró una sensibilidad de 95,8% con un VPN de 97,7%, algo similar a los resultados de la amniocentesis “tradicional” (S: 91,5% y VPN 82%) [57]. En base a esos resultados, expertos recomiendan considerar para realizar la amniocentesis, que existan al menos 8 semanas desde la infección materna, y más de 17 semanas de edad gestacional⁴⁰.

Varios estudios han evaluado la relación entre carga viral (CV) en el líquido amniótico y la probabilidad de que el feto/RN sea sintomático⁵⁸⁻⁶⁰. Si bien la mediana de CV tiende a ser más alta en niños afectados, la dispersión y superposición es amplia. Por lo que hoy en día su utilización como factor pronóstico, no es universalmente aceptada.

La CV tiende a aumentar con la edad gestacional al momento de la amniocentesis, lo que se ha interpretado como una consecuencia de la excreción fetal de CMV a través de la orina, y su posterior acumulación en el líquido amniótico.

Sin embargo, algunos centros lo han utilizado dentro del contexto de investigación en terapia prenatal, como uno de los elementos para seleccionar fetos con alto riesgo de secuelas, a quienes ofrecerles intervenciones terapéuticas. Recientemente ha sido publicado un pequeño estudio en 15 mujeres embarazadas con infección fetal, a las que se les ofreció terapia combinada (valaciclovir/inmunoglobulina). En dicho estudio, la selección de pacientes se hizo cuando había alteraciones cerebrales fetales y/o carga viral sobre 100.000 copias/mL en el líquido amniótico⁶¹.

Cordocentesis: Procedimiento invasivo que permite detectar a través de RPC la presencia de CMV en sangre fetal. Parámetros bioquímicos de la sangre fetal, como la plaquetopenia (< 100.000/mm³), la elevación de la alanina aminotransferasa (> 80 UI/mL), aumento de la bilirrubina directa (> 4 mg/dL) y aumento de la B-2-microglobulina (> 5 mg/L) se han asociado a un mal resultado perinatal en infección por CMV. También se ha descrito mayor riesgo de RN sintomáticos en casos de IgM positiva y CV mayor a 30.000 copias/mL⁶². Como parámetros individuales, una mejor correlación con la gravedad del compromiso fetal es el recuento de plaquetas en sangre. La plaquetopenia es significativamente más frecuente en RN que presentan estudio de imágenes cerebrales anormales, con un OR de 2,4 (IC 1,3-4,5)⁶³. Sin embargo, un análisis multiparamétrico, de estos elementos y otros que están en investigación actualmente podrían acercarse mejor a poder dar índices pronósticos frente a la infección fetal. Por el momento, no hay una indicación de realizar cordocentesis por esta patología, dado el riesgo de pérdida fetal asociado al procedimiento (1-2%).

Recomendación #2:

Diagnóstico etiológico de la infección fetal

- Se recomienda realizar amniocentesis en búsqueda de infección fetal por CMV frente a una infección materna confirmada o frente a hallazgos ultrasonográficos sugerentes. (*Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia*)
- Debe haber un intervalo de 8 semanas entre la infección materna (si es posible determinar) y el procedimiento debe realizarse después de las 17 semanas de gestación. (*Recomendación Fuerte/Baja calidad de evidencia*)
- La infección fetal se confirma con la detección de ADN de CMV por RPC en líquido amniótico. (*Recomendación Fuerte/Moderada calidad de evidencia*), no recomendándose la RPC-CMV cuantitativa, ya que, no se correlaciona con pronóstico fetal.

Tratamiento en la mujer embarazada

El tratamiento de una mujer embarazada con infección por CMV es aún tema de discusión. Se podría plantear como prevención de la transmisión fetal en una madre con primoinfección detectada a través del tamizaje del primer trimestre o el tratamiento de un feto con infección confirmada.

Prevención de la infección fetal

Inmunización pasiva con inmunoglobulina hiperinmune específica de CMV

La utilidad de la Ig hiperinmune específica para CMV (Ig-CMV) en prevenir la infección se sustenta en que la presencia de anticuerpos neutralizantes disminuiría el paso de CMV por la placenta. Esto debido a la alta concentración y avididad de los anticuerpos de la IgG-CMV y el efecto inmunomodulador frente a la inflamación placentaria y de los órganos fetales generada por CMV^{64,65}. Un estudio no randomizado que utilizó Ig-CMV en dosis de 100 U/kg intravenoso (IV) mensualmente, reportó una disminución significativa de la transmisión fetal entre madres no tratadas (40%) y las que recibieron la intervención (16%)⁶⁵. Sin embargo, posteriormente dos estudios randomizados, controlados con placebo, en infección primaria no confirmaron estos hallazgos. Uno con 123 mujeres embarazadas⁶⁶ y el segundo planificado para incluir 800 pacientes, que fue interrumpido con la mitad de las madres reclutadas, sin encontrar diferencias de la tasa de infección fetal⁶⁷; sin embargo, ambos utilizaron dosis consideradas bajas y en intervalos de tiempo más prolongados (100 U/kg cada 4 semanas).

Otra línea de investigación con Ig-CMV modificó la dosis y el intervalo de administración (200 U/kg y

administración quincenal), considerando que la vida media de la Ig-CMV en la mujer embarazada es menor a la habitual (11 vs 22 días)⁶⁸, además de hacer énfasis en seleccionar sólo mujeres embarazadas con primoinfección durante el primer trimestre, pensando en que la viremia e invasión placentaria puede ser muy precoz, incluso antes de que aparezcan los anticuerpos generados por la madre. Este estudio no randomizado, demostró una transmisión vertical de 7,5% comparado con un grupo control histórico de 35%⁶⁹.

Posteriormente, en un nuevo estudio retrospectivo no randomizado de Nigro y cols.⁷⁰, se encontraron diferencias significativas en la transmisión fetal del grupo que recibió Ig-CMV vs las sin Ig-CMV (30 vs 56%, respectivamente, $p < 0,0001$) con dosis altas y cada dos semanas. A su vez, evaluaron los síntomas presentes en el RN y secuelas a largo plazo. Un 0,7% de los RN presentó síntomas al nacer con uso Ig-CMV versus 18% sin su uso ($p < 0,001$) y secuelas a largo plazo mayores al no recibir Ig-CMV ($p = 0,001$). Frente a estos datos y el conocimiento del comportamiento farmacocinético de la Ig-CMV en la mujer embarazada, sería importante la realización de un estudio randomizado utilizando dosis más elevadas y frecuentes, ya que probablemente, esto sería un componente crítico para una terapia eficaz.

Kagan y cols.⁷¹, continuando con su línea de investigación concluyeron en un estudio observacional (extensión del estudio del 2019) que la tasa de transmisión fue de 6,5%, pero la Ig-CMV fue utilizada en un grupo bien restringido: mujeres gestantes con primoinfección hasta las 14 semanas, dosis de Ig-CMV de 200 UI/kg IV cada 2 semanas y hasta las 18 semanas, sin encontrar diferencias en cuanto a parto prematuro, preeclampsia y PEG con respecto a los datos de la población general.

En suma, la utilización de Ig-CMV para prevención de infección fetal debiese ser utilizada frente a la primoinfección comprobada en el primer trimestre, en forma precoz, con dosis elevadas y cada 2 semanas durante la primera mitad del embarazo (hasta amniocentesis) dentro del contexto de protocolos de investigación hasta que no se cuente con mayor evidencia sobre su eficacia.

Utilidad de los antivirales

Entre las opciones para tratar las enfermedades por CMV se incluyen los análogos de nucleósidos, ganciclovir (GCV)–su prodroga valganciclovir (VGCV)–y cidofovir (CDV), y el análogo del pirofosfato foscarnet (PFA)⁷². Más recientemente aparecen otros antivirales como el brincidofovir, letermovir y maribavir⁷³. Todos ellos inhiben la síntesis de ADN viral siendo GCV- VGCV los fármacos de elección en general.

En el embarazo, las alternativas se reducen aún más por el riesgo potencial de teratogenicidad por lo que se han estudiado *in vitro* e *in vivo*⁷⁴ otros antivirales con alto

perfil de seguridad como aciclovir (ACV) y su prodroga valaciclovir (VACV). La actividad antiviral *in vitro* (medida como la concentración inhibitoria 50-EC50) de ACV/VACV es francamente inferior que los otros antivirales anti CMV, por lo que se requieren dosis altas de ACV/VACV para lograr un efecto adecuado⁷⁵.

Ganciclovir (GCV) y su prodroga oral valganciclovir (VGCV): Es el antiviral más eficaz en el tratamiento de CMV, pero de alta genotoxicidad *in vitro*, por lo que se ha clasificado como potencialmente teratogénico, ambos en categoría C por la Food and Drug Administration (FDA por sus siglas en inglés). No hay datos a la fecha de su uso para evitar la infección fetal.

Aciclovir (ACV) y valaciclovir (VACV): Tienen un perfil de seguridad adecuado para su uso en embarazo (categoría B de la FDA), con una tasa de malformaciones fetales equivalente al de la población general⁷⁶. Según la experiencia *in vitro*⁷⁵ e *in vivo* del uso de dosis altas de ACV/VACV para tratamiento de la infección por CMV en otras poblaciones⁷⁷, se realizó un estudio doble ciego, randomizado, controlado con placebo, que utilizó en 45 mujeres embarazadas VACV 8 g/día (8 cápsulas de 500 mg cada 12 h) con el objetivo de prevenir la transmisión materno fetal en caso que se documentara una seroconversión durante el período periconcepcional o en el primer trimestre. Desde ese momento se iniciaba el tratamiento y se mantenía hasta la amniocentesis diagnóstica (aproximadamente a las 21 semanas de gestación). La infección fetal diagnosticada por amniocentesis positiva fue significativamente menor (11%) en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo placebo (29%), (OR: 0,29; 0,09-0,9)⁷⁸. Los efectos secundarios descritos fueron náuseas (29%), cefalea (20%), dolor abdominal (9%) y trombocitopenia (2%); sin embargo, ninguna mujer gestante requirió la suspensión del tratamiento.

A su vez, datos preliminares de Faure-Bardon V y cols. (comunicación oral ESPID 2021), en madres con primoinfección en el primer trimestre demostraron que la tasa de infección fetal es significativamente menor con el uso de dosis altas de VACV. La infección fetal en el grupo control fue de 29% vs 12% del grupo tratado con VACV ($p = 0,029$). Los resultados son similares a lo reportado previamente por Shahar-Nissan K y cols., 2020⁷⁸, pero alertan de dos casos de falla renal aguda en 50 pacientes tratadas con la dosis de 4 g cada 12 h y ningún caso en 172 pacientes con la dosis fraccionada cada 6 h ($p = 0,009$). Los autores recomiendan utilizar dosis más frecuentes (2 g cada 6 h), hidratar y monitorizar la función renal de forma semanal en las pacientes en tratamiento con dosis altas de VACV.

En suma, frente al diagnóstico de una primoinfección materna en el primer trimestre del embarazo recomen-

damos el tratamiento con VACV hasta la amniocentesis, para evitar la infección fetal. Se debe monitorizar la función renal semanalmente y recomendar la hidratación. Con esta evidencia, la necesidad de incorporar el cribado universal en el primer trimestre de gestación debiera ser considerada en nuestro país.

Tratamiento del feto con infección por CMV comprobada

Inmunización pasiva con inmunoglobulina hiperinmune específica de CMV

Los datos de tratamiento con Ig-CMV del feto con infección comprobada, corresponden a series de casos^{79,80}, sin estudios randomizados controlados. En el clásico estudio de Nigro y cols.⁶⁵, utilizaron tratamiento en fetos infectados (15 binomios) (determinado por amniocentesis positiva) con Ig-CMV en dosis de 200 U/kg materna IV y adicionalmente en caso de alteraciones fetales demostradas y persistentes se agregó 400 U/kg intracordón umbilical o intramniótico (calculado por peso fetal), demostrando infección en el RN en 3,2% en quienes recibieron la terapia vs. 50% en quienes no la recibieron; este estudio no tuvo seguimiento a largo plazo. Posteriormente, el mismo autor⁸¹, en una serie de 5 casos con fetos con ventriculomegalia, 3 recibieron Ig-CMV (mismo protocolo 2005), siendo asintomáticos al nacer, a los 4 y 7 años y los 2 no tratados nacieron con grave compromiso del SNC. En el 2012 se publicaron tres estudios, uno de ellos⁸² describió la utilización de Ig-CMV como tratamiento en 3 binomios, resultando todos los pacientes asintomáticos al nacer y a las 18-36 meses de evaluación posterior. El otro estudio⁸³, luego de ofrecer una dosis 200 U/kg de Ig-CMV evaluaron *outcomes* hasta el año de vida (secuelas neurológicas, auditivas, coriorretinitis, enterocolitis necrosante, daño hepático crónico) y concluyeron que 13% de los niños que recibieron tratamiento presentaron alteraciones vs. 43% de los que no recibieron terapia. Finalmente Nigro y cols.⁷⁰, realizaron un estudio retrospectivo con evaluación de *outcomes* neurológicos al año de vida y concluyeron que para todos los niños con CMVc el único factor de riesgo para tener afectación neurológica era que la madre no hubiese recibido inmunoglobulina ($p = 0,001$).

Este panel concluye que, considerando los datos expuestos que están sólo basados en series de casos, existiendo poca uniformidad en los esquemas y que la evaluación a largo plazo fue a diferentes edades, mientras no existan estudios RCT (en inglés *randomized controlled trial*), y sumado el costo de la terapia, se debiera evaluar, caso a caso, la utilización como terapia de rescate en fetos afectados y sólo en el contexto de estudios de investigación con consejería y consentimiento.

Antivirales

GCV-VGCV: Han sido utilizados para el tratamiento de la infección fetal en los tres trimestres de gestación, sin demostración de toxicidad en los RN, pero la experiencia es muy limitada⁸⁴. Existen escasos reportes de uso en el embarazo, en el contexto de mujeres gestantes con inmunosupresión secundaria a trasplante renal o infección por VIH con reactivación/reinfección por CMV^{88,86}. Siedel y cols., reportaron, tres pacientes con detección de infección fetal, en las que se les administró VGCV 900 mg/día en el tercer trimestre. En los tres casos, al momento del nacimiento la viremia y la viruria resultaron negativas⁸⁴, explicado por el efecto del tratamiento antiviral, pero se tornaron positivos a las 2 semanas de vida. Aún faltan estudios y seguimiento a largo plazo de pacientes tratados *in utero* con GCV/VGCV durante el embarazo.

VACV: El primer estudio de uso de VACV para tratamiento *in útero* fue publicado por Jacquemard y cols., en una experiencia piloto, donde trataron a 20 madres con primoinfección e infección fetal demostrada, con VACV desde las 28 semanas de gestación (22-34 semanas) durante 7 semanas (1 a 12 semanas), con un adecuado perfil de seguridad. El objetivo de este estudio fue evaluar la farmacocinética de la VACV en el embarazo y el impacto en la CV fetal. Observaron una disminución significativa de la CV que se asoció a un mejor pronóstico. Diez RN nacieron asintomáticos, dos con HSN profunda unilateral y otro presentó una microcefalia y sordera bilateral profunda, pero en el contexto de otro diagnóstico concomitante. En los 7 casos restantes hubo interrupción del embarazo por el diagnóstico fetal⁷⁴.

Posteriormente, un estudio multicéntrico no randomizado de Leurez-Ville y cols., en mujeres embarazadas con infección fetal demostrada en segundo trimestre, utilizando la misma dosis de VACV que Jacquemard⁷⁴, (8 g/día, 2 g cada 6 h), desde el momento del diagnóstico de la infección fetal hasta el parto, mostró un porcentaje de RN asintomáticos mayor que el control histórico de mujeres embarazadas no tratadas (82% IC 95 [0,67; 0,88] versus 42% IC 95 [0,29; 0,57])⁸⁷. Este estudio sólo incluyó fetos con alteraciones cerebrales no profundas, quienes en teoría se podrían beneficiar del tratamiento.

La experiencia de uso de VACV para el tratamiento fetal es cada vez más frecuente en los centros de Medicina Materno-Fetal de Europa. De la Calle y cols., en España, describen por primera vez el uso de tratamiento combinado (VACV asociado a Ig-CMV en 1 a 3 dosis) en 15 mujeres, pero dado el número reducido de pacientes y la falta de un grupo control, no permite sacar conclusiones sobre el impacto en los RN y las secuelas a largo plazo⁶¹.

No existen a la fecha publicaciones de estudios randomizados, controlados, que evalúen este escenario de

tratamiento de infección fetal demostrada, pero podría considerarse desde el diagnóstico de infección fetal hasta el parto.

Letemovir: es un inhibidor de la enzima terminasa viral, que actúa en las fases finales de la replicación, y que ha sido licenciado recientemente para profilaxis en pacientes receptores de trasplante renal⁸⁸. Existe un estudio en desarrollo (CYMEVAL III, Francia), randomizado, doble ciego, controlado, en el que se compara VACV (8 g/día) como tratamiento estándar con letermovir (240 mg/día) en mujeres gestantes con infección por CMV en el primer trimestre e infección fetal (RPC-CMV en LA positivo). El objetivo primario es evaluar la proporción de RN asintomáticos y con RPC-CMV en sangre negativos al nacer. Aún no hay datos publicados al respecto. (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002924-35/FR>).

Recomendación #3

Tratamiento de la mujer embarazada con infección por CMV

- **Tratamiento para prevención de la infección fetal**

VACV: Se recomienda el tratamiento con VACV frente a un caso de primoinfección demostrada en el primer trimestre del embarazo. (*Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia*).

Dosis de VACV: 8 g/día (2 g cada 6 h) hasta la amniocentesis.

Se debe monitorizar la función renal semanalmente y recomendar la hidratación.

Ig-CMV: Considere el uso de Ig-CMV para prevención de infección fetal frente a la primoinfección en primer trimestre (*Recomendación Débil/Moderada calidad de evidencia*).

Dosis: 200 U/kg cada 2 semanas durante la primera mitad del embarazo y hasta la amniocentesis.

- **Tratamiento de la infección fetal por CMV**

VACV: Considere el tratamiento con VACV en casos de infección fetal demostrada, sin lesiones profundas en las neuroimágenes fetales, independiente de la edad gestacional al diagnóstico (*Recomendación Débil/Baja calidad de evidencia*).

Dosis: 8 g/día (2 g cada 6 h) hasta el parto.

Se debe monitorizar la función renal semanalmente y recomendar la hidratación.

Ig-CMV: No se recomienda el uso de Ig-CMV para el tratamiento de infección fetal demostrada, salvo en el contexto de estudios de investigación o uso compasivo. (*Recomendación Débil/Muy baja calidad de evidencia*).

Prevención de la infección por citomegalovirus en la mujer embarazada

Higiene-educación

La prevención primaria consiste en evitar la adquisición de la infección por CMV en una mujer gestante seronegativa. La principal forma de evitar su contagio es educar a la población de riesgo sobre CMV, sus consecuencias en el feto y RN, y fomentar las medidas de prevención. El pilar en la prevención, al igual que en otras enfermedades infectocontagiosas, es la higiene de manos. Estas medidas disminuyen el riesgo de la infección por CMV en el embarazo pero no la eliminan⁸⁹.

El riesgo de primoinfección aumenta en las mujeres jóvenes y en contacto con otros niños, sobre todo aquellos que asisten a sala cuna o jardín infantil. En una reciente experiencia francesa, las mujeres que eran seronegativas en su primer embarazo, y se embarazaron nuevamente en los siguientes dos años, tenían casi 20 veces más riesgo de primoinfección, y 5 veces más riesgo de secuelas de dicha infección en su segundo embarazo que la población general⁹⁰. A su vez, se ha descrito un riesgo de seroconversión anual de 24% en madres de niños pequeños con excreción viral activa; 8,5% en trabajadoras de salas cunas o jardines infantiles; 2,3% en trabajadoras de la salud y 2,3% en mujeres embarazadas en general, por lo que la educación en la forma de adquisición de CMV es fundamental⁹¹ (Tabla 3).

Vacunas

Actualmente hay cuatro tipos de vacunas de CMV en desarrollo; las vacunas vivas atenuadas, inactivadas, vacunas en base a vectores virales y vacunas de ácidos nucleicos ADN/ARN; y a la fecha, tres candidatas con ensayos clínicos en fases iniciales en seres humanos para infección congénita por CMV^{92,93}. La primera es la vacuna

Tabla 3. Prevención de infección por CMV en el embarazo

1	Educar a las mujeres embarazadas sobre la infección por CMV y sus consecuencias
2	Lavado de manos frecuente, sobre todo después de tener contacto con saliva, orina o deposiciones de un lactante
3	Evite tener contacto con saliva de lactantes o niños pequeños (ej. besos en la boca, chupete, cepillo de dientes)
4	No comparta comida, bebida o cubiertos con lactantes o niños pequeños
5	Limpie juguetes, mudadores o superficies que estén en contacto con orina o saliva de lactantes o niños pequeños
6	El personal de salud debe evitar el contacto con fluidos corporales de lactantes o niños pequeños. Se deben adoptar precauciones estándar en la atención

de partículas virales envueltas (eVLP: *virus like particle vaccine*, por sus siglas en inglés) que expresa el dominio extracelular de la glicoproteína de superficie B (gB) y estimula una amplia gama de anticuerpos neutralizantes. Se completó un ensayo clínico de fase I con gB/eVLP, pero los resultados aún no están publicados⁴⁰.

La segunda es la vacuna de virus vivo (AD169) atenuado, que fue modificado para mejorar su inmunogenicidad, pero limitando su replicación. La inmunogenicidad se basó en la restauración de genes para las proteínas del CMV que forman el complejo pentamérico de la envoltura viral (gH/gL/pUL128/pUL130/pUL131)⁴⁰. Un ensayo clínico de fase I con esta vacuna en adultos sanos seronegativos, demostró una persistencia de títulos de anticuerpos neutralizantes similares a los sujetos no vacunados con infección previa⁴⁰.

La tercera es una vacuna de ARN mensajero encapsulada en una nanopartícula lipídica con información para sintetizar gB y el complejo pentamérico (ARNm-1647) (ModernaTX)⁴⁰. Actualmente, se encuentran en programación estudios de fase 3 en mujeres seronegativas entre 16 y 40 años. (clinicaltrials.gov: NCT03382405 y NCT04232280).

La principal dificultad para generar una vacuna eficaz contra el CMV es debido a las características propias de la infección por un virus latente, (como otros virus de la familia *Herpesvirus*) donde la vacuna debe ser capaz de controlar, tanto la primoinfección como los episodios de reactivación o reinfección viral⁹⁴.

Cribado serológico en la mujer embarazada

El cribado serológico de CMV en la mujer embarazada había sido controversial debido a la dificultad en el diagnóstico materno y a la ausencia de una opción terapéutica segura y efectiva hasta hace algunos años. Sin embargo, los principales puntos que hacen replantear el cribado serológico en el embarazo actualmente son:

- Que se conoce que los RN con enfermedad grave y secuelas importantes provienen casi exclusivamente de la infección periconcepcional o del primer trimestre de gestación: 19-28% de los niños infectados en este período, comparado con el 0,9 y 0,4% de riesgo cuando la infección fetal se produce en el segundo o tercer trimestre de gestación, respectivamente¹⁶.
- Existe mundialmente la factibilidad de diagnóstico para detectar mujeres embarazadas que estén haciendo una infección en este período de la gestación, a través de cribado con serología, avidéz y eventualmente, RPC-CMV en casos seleccionados. Una combinación de IgM e IgG (+), con índice de avidéz bajo, es indicativo de una infección de menos de tres meses de antigüedad, con más de 90% de sensibilidad y especificidad⁹⁵.
- Disponer de estudios aleatorizados recientes que muestran reducción significativa (71%, OR 0,29) del

riesgo de infección fetal a través del uso de antivirales cuando se detecta a una mujer embarazada con infección en el primer trimestre⁷⁸. Esto permitiría ofrecer una opción terapéutica a una madre con infección por CMV en el período de mayor riesgo de transmisión de esa infección a su feto y evitar morbilidad en su RN.

- Además, la pesquisa en la madre permite aumentar la detección de los RN con infección congénita, incluidos los pacientes asintomáticos al nacer, que igualmente requerirán seguimiento post-natal por riesgo de manifestaciones más tardías de la enfermedad.

A la luz de los últimos estudios publicados, este panel estima que hay datos científicos suficientes para proponer el cribado a toda mujer embarazada en nuestro país, si bien se reconocen limitaciones y dificultades en la realidad nacional, tales como la imposibilidad de realizar el test de avidéz (no disponible aún en Chile), el tiempo limitado para realizar un adecuado diagnóstico e iniciar un tratamiento efectivo en la madre. Por último, reconocemos la falta de datos actualizados especialmente en estudios de prevalencia, y consideramos urgente avanzar en ello, para poder determinar el porcentaje de mujeres embarazadas susceptibles de adquirir una infección primaria durante la gestación, considerando además los cambios poblacionales ocurridos en la última década.

Infección por citomegalovirus en el recién nacido

El 90% de los RN infectados por CMV durante el embarazo nacen asintomáticos. Por ello, es fundamental tener un alto índice de sospecha de la infección congénita y solicitar el estudio diagnóstico antes de los 21 días de vida (Tabla 1)^{3,96}. La detección posterior a este plazo sugiere que la infección puede haberse adquirido en forma postnatal (por secreciones vaginales, leche materna y otras vías) y no es posible diferenciarlo de una infección congénita.

Sospecha clínica en el recién nacido

- RN con antecedentes de infección materna conocida durante el embarazo (primoinfección o infección no primaria) o frente a hallazgos en la ecografía prenatal compatibles con infección fetal (Tabla 2); o aquellos con diagnóstico de infección fetal (RCP-CMV positiva en LA) en los cuales se debe confirmar la infección al nacer.
- RN que presenta signos y síntomas compatibles con infección congénita (Tabla 4). Si bien CMV es una de las causas más frecuentes de infección congénita (SCORTCH), se debe realizar el diagnóstico diferen-

Tabla 4. Definiciones operacionales, hallazgos clínicos y de laboratorio más frecuentes en RN con CMV

Signos clínicos	Definición/Comentar	Frecuencia de presentación
Petequias o púrpura Exantema tipo "blueberry muffin"	Al nacer o en las primeras horas de vida, pueden persistir por varias semanas Secundario a focos de eritropoyesis extramedular intradérmica	50-75%
Ictericia	Puede estar presente desde el primer día de vida	40-70%
Hepato-esplenomegalia	Buscar dirigidamente al examen físico	60%
Pequeño para la edad gestacional	Peso de nacimiento menor al p10	40-50%
Microcefalia	Perímetro cefálico < 2 DS para la EG	21-50%
Signos neurológicos	Letargia e hipotonía	30%
	Crisis convulsivas	7-20%
	Reflejo de succión pobre	5-10%
Coriorretinitis	Evaluated dirigidamente por oftalmólogo	10-20%
Hallazgos de laboratorio		
Aumento de transaminasas	GPT > 80 U/L	83%
Hiperbilirrubinemia conjugada	Bilirrubinemia directa > 2 mg/dL	81%
Hemograma	Trombocitopenia: recuento plaquetas < 100.000/mm ³	70%
	Anemia: hematocrito < 40% 0-7 días, < 35% entre los 8-14 días y < 30% entre los 15 a 28 días de vida	
	Neutropenia: RAN < 1.500 céls/mm ³ Neutropenia profunda: RAN < 500 céls/ μ L	5-10%
LCR	Proteinorraquia > 120 g/dL	46%
	Presencia de una RPC-CMV positiva en LCR	6-20%*

Abreviaturas: CMV: citomegalovirus; RPC: reacción de polimerasa en cadena; LCR: líquido cefalorraquídeo, RAN: recuento absoluto de neutrófilos. Adaptado de: Boppana SB y cols, Clin Infect Dis. 2013;57 (Suppl 4):S178-81. Boppana SB y cols. Pediatr Infect Dis J 1992; 11:93-9.*

cial con otras patologías^{44,45}. Considerar el cribado de VIH, sífilis, enfermedad de Chagas y hepatitis B en el control del embarazo, indagar sobre antecedentes epidemiológicos maternos (consumo de carne parcialmente cocida, contacto con animales-viajes) y la evaluación de su estado vacunal, y así orientar el estudio de otras infecciones congénitas.

- RN pequeño para la edad gestacional (PEG): La infección por CMV es una causa conocida de RCIU secundario a la insuficiencia placentaria generada por la infección de las células trofoblásticas^{97,98} (ver Fisiopatología de la infección fetal). El estudio de CMV en un RN PEG (peso de nacimiento menor al percentil 10) sin otro síntoma, es controversial^{44,96,99}; sin embargo, en contexto de una búsqueda activa o cribado selectivo de CMV en RN, Lorenzoni y cols., estudiaron a 504 RN prematuros y/o PEG graves (menor al percentil 3), encontrando 3,7% de RN positivos para CMV¹⁰⁰. A su vez, en una experiencia nacional de cribado de CMV en RN hospitalizados, se observó que 3,3% de los PEG graves estudiados presentaron una infección congénita

por CMV no encontrando otra causa atribuible al bajo peso en 40% de ellos¹⁰¹. Recomendamos la búsqueda de CMV en todo RN PEG grave independiente de la causa o un RN PEG no grave siempre y cuando se asocie a alguna alteración clínica o de laboratorio. (ver Cribado en el RN).

- Todo RN hijo de madre con infección por VIH, independiente de la etapa de la infección, carga viral, recuento de CD4 o terapia antiretroviral (TARV)¹⁰²: Las madres infectadas con VIH tienen 2,9 a 3,5 veces más probabilidades de transmitir el CMV *in útero* a sus hijos^{103,104}, a través de primoinfección o por infección no primaria materna¹⁰⁵. La prevalencia de CMVc varía entre 4 y 26% en los RN con infección por VIH y de 1,2 a 5% en aquellos expuestos al VIH, pero no infectados^{103,106,107}. Si bien la incidencia ha ido disminuyendo con la TARV efectiva en los últimos años^{108,109}, el principal factor de riesgo de transmisión descrito, es el recuento de linfocitos T-CD4 maternos < 200 céls/mL durante el embarazo (OR, 2,9; 95% CI, 1,2-7,3 p = 0,02)¹⁰⁷.

- Todo RN que “no pasa” o “refiere” el cribado auditivo universal: La infección por CMV es la principal causa de HSN congénita no genética en la infancia. Aproximadamente 20% de las HSN al nacer y 25% de las que se diagnostican en la edad preescolar son atribuibles a esta infección⁵. Se debe recordar que el cribado auditivo sólo detecta 20 a 60% de las HSN asociadas a CMVc, debido a que el resto pueden ser de aparición tardía (43%) (ver Cribado en el RN)¹¹⁰⁻¹¹².

Además, se estima que existiría una mayor frecuencia de CMVc en RN que “refieren” o “no pasan” el estudio auditivo neonatal, fluctuando entre 1 y 7%^{101,113,114}, por lo que recomendamos solicitar RCP-CMV en orina o saliva frente al primer estudio auditivo que “no pasa” si es que no es posible repetirlo antes de los 21 días, para no perder la posibilidad de realizar el diagnóstico de CMVc.

Recomendaciones # 4

Indicaciones de estudio diagnóstico de CMV congénito

- RN con antecedentes de infección materna conocida durante el embarazo (primoinfección o infección no primaria) o hallazgos en la ecografía prenatal compatibles con infección fetal (Tabla 2) (*Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia*).
- Diagnóstico de infección fetal confirmada por RPC-CMV en líquido amniótico (*Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia*).
- RN que presenten signos y síntomas compatibles con infección congénita (Tabla 4) (*Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia*).
- RN hijo de madre con infección por VIH. (*Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia*).
- RN que “no pasa” o “refiere” el tamizaje auditivo. (*Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia*).
- RN PEG grave (<p3) independiente de la causa o PEG no grave (p3-10) asociado a otro hallazgo clínico y/o laboratorio (*Recomendación Fuerte/Baja calidad de evidencia*).

Clasificación de la infección por CMVc

Existe controversia sobre la clasificación clínica de un RN con CMVc. La definición descrita de infección sintomática varía entre los consensos publicados el año 2017^{2,96}, siendo a la fecha “aquel RN con signos y síntomas presentes al examen físico” tales como PEG grave, microcefalia, Petequias y/o hepato-esplenomegalia. La principal diferencia entre ellos, es la incorporación de la HSN aislada como parte del compromiso del SNC en el Consenso Europeo y sugiere realizar estudios adicionales para evaluar otros órganos⁹⁶, a diferencia del Consenso Americano que considera como asintomático al RN con HSN unilateral².

Los RN con síntomas graves incluyen a aquellos con compromiso del SNC: como microcefalia, alteraciones de las neuroimágenes (ver Estudio por imágenes), pleocitosis o presencia de ADN de CMV en LCR, coriorretinitis e HSN uni o bilateral. También se consideran graves aquellos con compromiso órgano-específico grave o multiorgánico (sepsis viral, miocarditis, hepatitis grave, hepato-esplenomegalia, neumonía, enterocolitis, trombocitopenia refractaria y profunda, síndrome hemofagocítico), siendo los casos moderados más heterogéneos en su definición. Los casos leves (área gris) habitualmente son pesquisados cuando se realiza una búsqueda activa por los antecedentes maternos o ecográficos, cribado neonatal o en el contexto de estudios de investigación. (*Puntos claves #3*) y, son aquellos con una evaluación clínica normal, pero con alguna alteración de laboratorio y/o imágenes como aumento de transaminasas, hepatomegalia leve o trombocitopenia leve de resolución espontánea (antes de 2 semanas). Los RN PEG graves sin otra alteración, podrían considerarse también dentro de esta clasificación.

Por otro lado, un estudio retrospectivo realizado por Ronchi y cols., donde se evaluaron 34 RN con CMVc definidos como asintomáticos, identificados por antecedentes maternos o falla en el cribado auditivo, demostraron que 56% de ellos tuvo al menos una alteración en la evaluación oftalmológica, exámenes de laboratorio y/o de neuroimágenes, siendo reclasificados como sintomáticos (*Recomendaciones # 6*)¹¹⁵. Por otra parte, Blazquez-Gamero y cols.¹¹⁶, describen una cohorte española de RN diagnosticados por antecedentes maternos o sospecha de infección congénita, donde sólo 49 RN de 102 (46%) presentaban únicamente hallazgos al examen físico pero luego de una evaluación completa, 77 (72%) fueron clasificados como sintomáticos. Un 45% presentó alguna alteración en los exámenes de laboratorio, siendo trombocitopenia y el aumento de transaminasas las más frecuentes; 42% no pasaron el estudio auditivo y a 5% se les pesquisó coriorretinitis en la evaluación oftalmológica. A su vez, el mismo autor describe que, cerca de un tercio de los RN con ecografía cerebral normal, presentaron algún hallazgo compatible en la RM, aumentando la importancia de la evaluación con este método en los RN con CMVc (ver apartado de Neuroimágenes)¹¹⁷.

La definición habitual¹¹⁸, basada en aspectos netamente clínicos, tiene limitaciones y puede llevar a la omisión de un porcentaje no menor de casos. Realizar una evaluación completa con estudios de laboratorio e imágenes, permitiría reclasificar como sintomático¹¹⁵ a un RN catalogado como asintomático y evitar perder la oportunidad de tratar a un RN con infección congénita por CMV con todas las potenciales secuelas que conlleva en múltiples áreas del desarrollo¹¹⁹.

Puntos claves #3: Se define CMVc como:

- **Sintomático grave:**
- Compromiso del SNC: alteración en el examen neurológico, microcefalia, alteraciones de las neuroimágenes compatibles, pleocitosis, proteinorraquia o presencia de ADN de CMV en LCR, coriorretinitis y/o HSN uni o bilateral independiente de la severidad.
- Compromiso órgano-específico grave o multiorgánico: sepsis viral, miocarditis, hepatitis grave, hepato-esplenomegalia, neumonía, enterocolitis, trombocitopenia profunda (< 25.000/mm³), síndrome hemofagocítico.
- **Sintomático moderado:** Compromiso moderado o persistente por más de 2 semanas de un órgano-específico compatible con infección por CMV.
- **Sintomático leve (área gris):**
- Compromiso de un órgano aislado y en forma transitoria, como aumento de transaminasas, leve hepatomegalia o trombocitopenia leve de resolución espontánea antes de 2 semanas. O ante un PEG grave sin otra alteración.
- Este panel sugiere definir un RN como “verdaderamente asintomático” a aquel que después de una exhaustiva evaluación clínica, oftalmológica y audiológica, así como de exámenes de laboratorio e imágenes, no presenta hallazgos compatibles con CMVc.

Métodos de diagnóstico de la infección por CMVc

Tradicionalmente, el estándar de oro del diagnóstico era a través del cultivo viral en orina dentro de los primeros 21 días de vida^{120,121}. Sin embargo, la RPC para la detección de ADN de CMV se ha transformando en el estándar de oro actual logrando una sensibilidad y especificidad superior a los cultivos virales tradicionales y acelerados (*shell vial*), tanto en muestras de orina como de saliva, que concentran una alta carga viral en el niño con infección congénita¹²⁰⁻¹²⁴. Los escasos reportes de RPC-CMV falsamente negativa pueden estar relacionados con la presencia de inhibidores de la técnica; sin embargo, con la presencia actual de controles internos, esta situación es casi inexistente¹²⁵.

La RPC-CMV en hisopado de saliva es una técnica sencilla, donde la obtención de la muestra es inmediata, no invasiva, fácil y además, permite analizar la muestra con saliva fresca o seca, con una duración de esta última de hasta 7 días¹²⁶. Con muestra de saliva, también se mantiene una alta sensibilidad (97,4-100%) y especificidad (99,9%)¹²⁶; sin embargo, requiere de la confirmación con una muestra en orina, dado el riesgo de falsos positivos secundarios a la contaminación por CMV excretado en leche materna^{116,126}. Para evitar falsos positivos, la muestra debe ser tomada a más de una hora desde la última alimentación, con aseo previo de la cavidad oral, lo cual involucra un adecuado entrenamiento de la técnica al personal de salud a cargo^{127,128}.

Las muestras (orina, saliva, sangre y LCR) para diagnóstico a través de RPC-CMV pueden ser almacenadas a

4°C por 48 h y a -20 a -70°C durante al menos un mes, lo que permite derivar la muestra para su estudio, en centros donde no se dispone la técnica.

La determinación de serología (IgM e IgG) en el RN no está recomendada debido a que si bien la presencia de IgM positiva podría indicar una infección aguda¹²⁹, puede ser falsamente negativa en cerca de 50% de los RN infectados. Su positividad se debe confirmar con técnicas moleculares y considerar que una IgM negativa no descarta el diagnóstico. Por otra parte, la presencia de IgG es de poca utilidad, pues puede reflejar el paso de anticuerpos maternos a través de la placenta. Por lo tanto, el uso de la serología, si bien no es de las herramientas iniciales de diagnóstico, puede ser un recurso a utilizar en ausencia de los exámenes virológicos arriba detallados¹³⁰.

Cuando el diagnóstico de CMVc ocurre después de la tercera semana de vida, no es posible diferenciar en forma categórica una infección congénita de una infección post-natal. En esta situación, el diagnóstico retrospectivo con detección de ADN de CMV por RPC en sangre almacenada en papel filtro prometió ser un buen método de detección¹³¹; sin embargo, Bopana y cols., demostraron una sensibilidad menor al 30% comparándola con cultivos de muestras de saliva¹³². Una nueva técnica de extracción y RPC-CMV para la muestra de papel filtro descrita por Dollard y cols., ha alcanzado una sensibilidad de 80%, por lo que ha empezado a tener un mayor valor en el diagnóstico retrospectivo de la infección neonatal¹³³. Las principales limitaciones de esta técnica son que los RN con CMVc pueden no tener viremias detectables al nacer y no está ampliamente disponible en los laboratorios de nuestro país^{134,135}.

En la práctica diaria, la posibilidad de tener el diagnóstico antes de los 21 días de vida, en ocasiones es complejo. Se recomienda en esos casos discutir al paciente con infectólogo (a) pediátrico, con el objetivo de realizar un análisis de los signos y síntomas presentes en cada paciente e indicar el tratamiento a la brevedad, si corresponde.

Recomendaciones #5

Técnicas para el diagnóstico de CMV congénito

- El diagnóstico de CMVc se realiza con la determinación de RPC-CMV en orina antes de los 21 días de vida (estándar de oro actualmente). (*Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia*)
- Las muestras positivas en saliva deben ser confirmadas con una RPC-CMV en orina para detectar falsos positivos por contaminación de la muestra. (*Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia*)
- Podrían utilizarse a futuro técnicas de detección de CMV en papel filtro para el diagnóstico retrospectivo de infección congénita, cuando ésta se sospecha después de la tercera semana de vida. (*Recomendación Débil/Baja calidad de evidencia*)

Evaluación clínica y de laboratorio del recién nacido con CMVc confirmado

Evaluación clínica

El examen físico debe ser completo con principal énfasis en los hallazgos clínicos sugerentes: en piel y mucosas (ictericia, petequias), presencia de visceromegalia y/o alteraciones oculares³². El examen neurológico debe ser realizado por un neurólogo infantil o un médico con experiencia en examen neurológico neonatal (para pesquisar hallazgos sutiles como letargia, hipotonía, hipertonia). Además se debe realizar una evaluación antropométrica con peso/talla y circunferencia craneal (CC) y clasificar al RN en AEG/PEG y/o GEG^{136,137} (Tabla 4).

Evaluación de laboratorio

Se sugiere realizar un estudio exhaustivo de todos los RN con CMVc para objetivar el compromiso de órgano blanco y categorizar adecuadamente en sintomático o “verdadero” asintomático. Esto permitirá un adecuado manejo terapéutico y seguimiento a corto y largo plazo.

Los exámenes y evaluaciones recomendados para el estudio son los siguientes:

- Hemograma completo con recuento plaquetario.
- Pruebas de función hepática: GOT, GPT, GGT, bilirrubinemia total y directa.
- Pruebas de función renal: creatinemia, nitrógeno ureico, orina completa.
- Detección de ADN-CMV cuantitativa en sangre a través de RPC: la CV de CMV al nacer depende del momento de la infección intrauterina y del estado inmunológico del paciente. Un estudio multicéntrico, realizado en 73 RN con CMVc sintomático señala que la mayor CV al diagnóstico se correlaciona con la presencia de trombocitopenia, aumento de transaminasas y compromiso de SNC, sin existir aún un punto de corte determinado y con escaso valor predictor en relación al pronóstico neurológico y auditivo a largo plazo¹³⁸.

Si bien, aún no existe un valor de corte de CV que permita realizar la diferencia entre RN sintomáticos y asintomáticos, se ha observado que aquel RN con viremia > 10.000 copias/mL (log 4) al diagnóstico tiene una probabilidad de presentar una enfermedad moderada-grave cercana a 75% y que, por ende, requiere tratamiento antiviral¹³⁹.

Por otra parte, ha de recordarse que una CV en sangre negativa no descarta el diagnóstico de CMVc¹³⁵, ya que entre 10 y 20% de los RN no tienen viremia detectable al momento de la evaluación^{134,135}. La RPC-CMV cuantitativa se realiza en sangre total (tubo con anticoagulante EDTA).

Estudio de líquido cefalorraquídeo: La pesquisa de ADN de CMV en LCR se ha relacionado con alteraciones del neurodesarrollo en RN con CMVc sintomático y se ha considerado como un marcador de compromiso del SNC, a pesar de que su presencia es poco frecuente¹⁴⁰. Oulette y cols., analizaron la positividad de la RPC-CMV en LCR de 22 RN sintomáticos, “clínicamente aparentes”, donde no hubo diferencias en alteraciones de laboratorio, neuroimágenes ni HSN por lo que plantean que la indicación de punción lumbar en el RN con CMVc es aún controversial¹⁴¹. Por otra parte, Goycochea-Valdivia WA y cols., realizaron un estudio retrospectivo, utilizando la base de datos española de CMVc. De un total de 136 RN evaluados con punción lumbar y búsqueda de ADN de CMV en LCR, 21 (15,4%) de los RN presentaron un LCR positivo; 17 (22%) del grupo sintomático y 4 (6,8%) en pacientes clasificados como asintomáticos. No hubo diferencias significativas en la presencia de microcefalia, hallazgos en la neuroimágenes ni en el pronóstico neurológico y auditivo a los 6 meses; sin embargo, los 4 pacientes asintomáticos recibieron tratamiento antiviral y se siguieron a corto plazo¹⁴².

Recientemente, se analizaron los datos de 168 RN de un centro donde se realiza punción lumbar en forma rutinaria en la evaluación de un niño con CMVc. Veintitrés (13,7%) presentaron RPC-CMV en LCR positivo. De ellos, todos fueron clasificados como sintomáticos al nacer y su pesquisa se asoció a un mayor compromiso del SNC, incluyendo alteraciones en la RM (OR = 7,19 IC 95% 1,67 - 30,97 - P = 0,008) e HSN profunda (OR = 7,18; IC 95% 1,75 - 29,3 - P = 0,006). La detección de ADN CMV en LCR confirma el compromiso del SNC, si bien un resultado negativo no permite descartar el diagnóstico¹⁴³. Un resultado positivo se considera como un CMVc sintomático que requiere tratamiento antiviral. Este panel recomienda realizar el estudio de LCR en todo RN con CMVc, o frente al escenario en que no se disponga de una evaluación exhaustiva del SNC que incluya RM, salvo que sea “evidentemente sintomático”.

Estudio por imágenes

Los estudios de neuroimagen son un importante marcador pronóstico en la infección por CMV, por lo que son un complemento fundamental en la evaluación del RN.

Ecografía cerebral: La ecografía cerebral sigue siendo el estudio diagnóstico de primera línea para RN con CMVc, por ser de fácil acceso y alta sensibilidad para detectar quistes germinolíticos (26%), calcificaciones periventriculares (23%) y ventriculomegalia (6,5%), cuya triada está presente en casi un tercio de estos pacientes¹⁴⁴. Otras alteraciones menos frecuentes son la hidrocefalia, adhesiones ventriculares y quistes subependimarios o caudotalámicos. Una de las alteraciones encontrada con frecuencia en

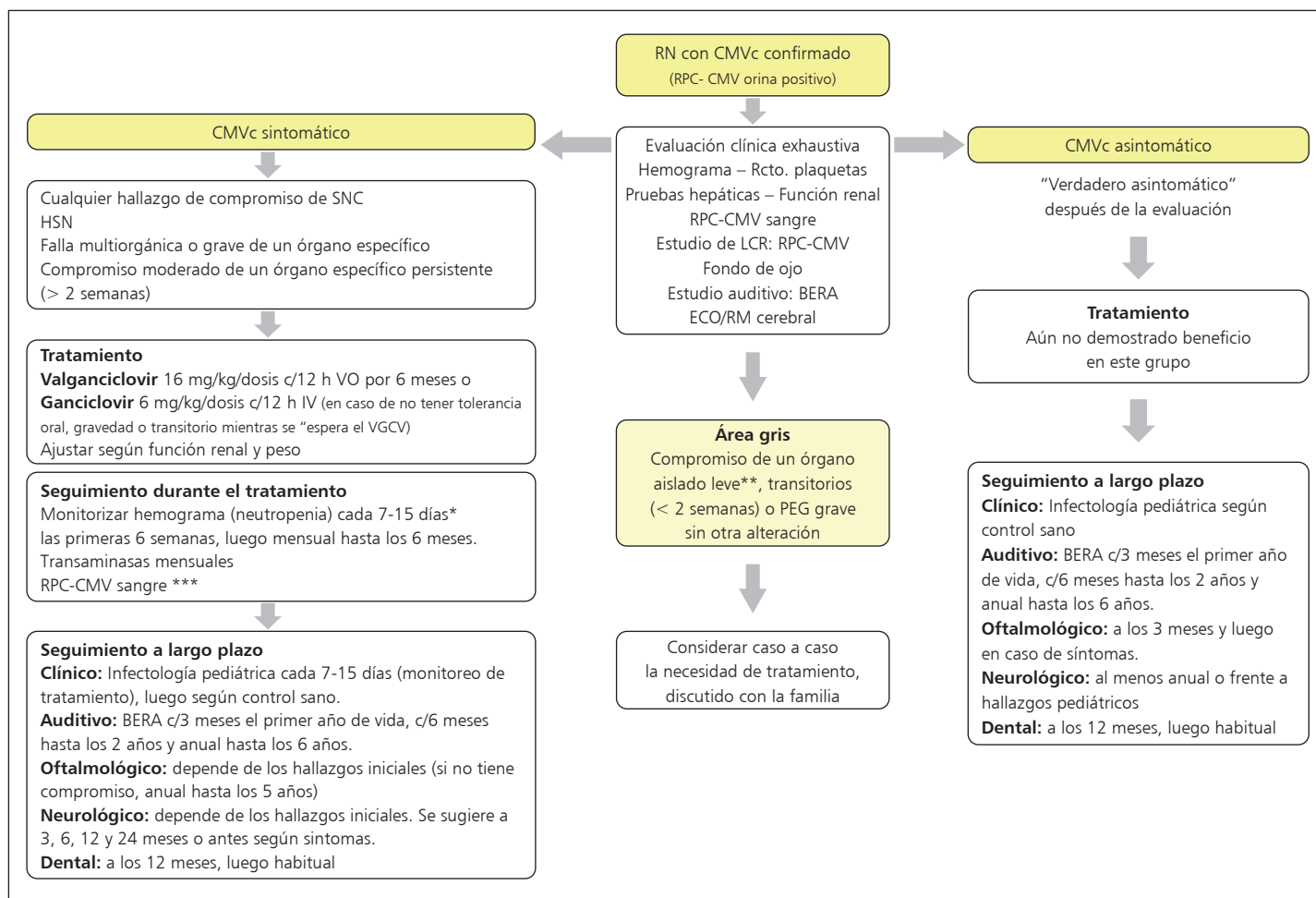


Figura 6. Algoritmo diagnóstico, tratamiento y seguimiento de RN con CMVc. *o antes si RAN < 1.500 céls/mm³. **Aumento leve de transaminasas, leve hepatomegalia o trombocitopenia leve. *** Ver texto.

estos pacientes es la vasculopatía lenticuloestriada, que corresponde al aumento de la ecogenicidad de los vasos lenticuloestriados, habitualmente inaparentes. Por sí sola, no se considera un hallazgo compatible con la infección por CMVc, ya que está presente entre 0,4 a 5,8% de los RN de término sanos⁹⁶ y hasta en 15% de las ecografías de pacientes prematuros¹⁴⁵. Tiene relación con fenómenos de hipoxia/íshemia expresada en un territorio vascular más vulnerable y no se ha correlacionado con alteraciones en el neurodesarrollo en el seguimiento a 12 meses¹¹⁷.

La ecografía tiene limitaciones en la evaluación de la sustancia blanca y en la detección de anomalías corticales y de fosa posterior; esto ha llevado al uso de la RM en forma más precoz y sistemática^{117,146}.

Resonancia magnética cerebral: La RM tiene una capacidad limitada para detectar calcificaciones cerebrales; sin embargo, muestra una sensibilidad marcadamente

superior que la ecografía y la TC¹⁴⁷ en la detección de las lesiones de sustancia blanca, alteraciones de la migración neuronal (10%) y lesiones parenquimatosas^{117,148}.

Los hallazgos más característicos de infección por CMV incluyen las anomalías de la sustancia blanca (42%), malformaciones del desarrollo cortical (10%), e hipoplasia cerebelar (2,8%). Otros hallazgos como los quistes periventriculares (24%), las calcificaciones intracraneales (17,8%), la dilatación ventricular (15%), las adhesiones intraventriculares (3,7%) y microcefalia representan alteraciones más frecuentes pero poco específicas⁵³. Las alteraciones altamente sugerentes de CMVc, como anomalías de la sustancia blanca temporal anterior, cavidades quísticas temporales anteriores y dilatación focal del asta temporal de los ventrículos laterales⁵⁵ son poco frecuentes.

El escenario ideal sería realizar RM a todos los RN con CMVc, ya que la presencia de las alteraciones des-

critas sería un indicador de enfermedad del SNC y, por lo tanto, de iniciar tratamiento antiviral. El acceso a RM es difícil y requiere cooperación del paciente, por lo que habitualmente el examen se realiza con sedación. Se han logrado desarrollar protocolos, sin sedación, en RN, con excelentes resultados¹⁴⁹, siendo utilizados actualmente en varios centros de nuestro país¹⁵⁰. Consisten en alimentar al RN 30 minutos antes de su ingreso al resonador para lograr que esté dormido al momento de iniciar el examen. Se envuelve en una manta, previa instalación de tapones en los oídos, o bien se utiliza un inmovilizador pediátrico especial con sellado al vacío. El protocolo de RM tiene las secuencias estándar de encéfalo, pero se modifican los parámetros de adquisición de ellas para permitir una mejor visualización de las estructuras encefálicas poco mielinizadas del RN.

Evaluación auditiva

El CMVc es la causa infecciosa más frecuente de hipoacusia congénita no genética, ocurriendo en 7 a 15% de la totalidad de los casos. Entre 30 y 65% de los RN sintomáticos presentan HSN: 70% de ellos al nacer, 63% evoluciona con mayor compromiso en el tiempo y un tercio de ellos presentan HSN de inicio tardío⁶³. De los RN con CMVc asintomático, entre 10 y 15% presentan HSN, 50% de ellos evolucionan con deterioro de su función auditiva y 18,2% presentan hipoacusia de inicio tardío en el seguimiento a los 6 años³⁰. Por lo que es fundamental el seguimiento a largo plazo en ambos escenarios.

La patogénesis y los mecanismos por los cuales se desarrollará el daño auditivo en estos pacientes, especialmente en los asintomáticos, no son del todo conocidos. Si bien se sabe que CMV tiene un tropismo especial por la cóclea, en el último tiempo se ha encontrado también evidencia incipiente de compromiso vestibular^{151,152}.

La evaluación auditiva de cribado en un RN sano se puede realizar a través de las emisiones otoacústicas (EOA) o los potenciales evocados auditivos de tronco automatizados (PEAT automatizados), de acuerdo a la ausencia o presencia de factores de riesgo de hipoacusia, respectivamente. Estas dos técnicas, ampliamente reconocidas, evalúan funciones diferentes. Las EOA detectan la función de las células ciliadas externas de la cóclea; por lo tanto, ante el daño de las células ciliadas internas o de la vía retrococlear (nervio auditivo y tronco), las EOA darán un resultado “pasa”, informando un estudio auditivo falsamente normal. Los PEAT automatizados permiten evaluar la actividad del nervio auditivo y otras estructuras a nivel del tronco cerebral tras una estimulación acústica estandarizada; siendo el criterio de “pase” la presencia de onda V en el registro luego de una estimulación acústica de entre 35 y 40 dB HL¹⁵³.

Los RN con diagnóstico de CMVc deben ser evaluados con PEAT automatizado como método de tamizaje, ya que

se describe la presencia de neuropatía auditiva en estos niños, presentando un examen de EOA con resultado “pasa” falsamente normal¹⁴⁴.

En el caso de que el RN con infección por CMV refiera el PEAT automatizado en dos oportunidades, debe ser evaluado por el otorrinolaringólogo y realizar un PEAT clínico más una impedanciometría (descarta la hipoacusia de conducción por problemas del oído medio), para confirmar la HSN a la brevedad. Los objetivos actuales del Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) se definen con el algoritmo; 1-2-3 meses: 1) tamizaje auditivo completado como máximo al mes de nacido con el objetivo de iniciar un tratamiento antiviral en el caso de CMVc; 2) diagnóstico audiológico hecho por otorrinolaringólogo, completado a no más tardar de los 2 meses y 3) la intervención temprana de apoyo auditivo, no más tarde de los 3 meses¹⁵⁵. El tratamiento de la HSN moderada, grave y profunda está garantizado por el Ministerio de Salud en los niños bajo 4 años de edad¹⁵⁶, así como también está garantizado el tratamiento de la HSN bilateral en prematuros¹⁵⁷.

En el caso de “pasar” las pruebas de cribado auditivo, el RN con CMVc debe continuar en seguimiento por otorrinolaringólogo con evaluación auditiva seriada (Figura 7).

Evaluación oftalmológica

Se debe realizar fundoscopia por un oftalmólogo pediátrico o con experiencia en RN. Se han descrito alteraciones en la evaluación en cerca de 20% de los casos de RN con CMVc sintomáticos^{158,159}. La principal manifestación es la coriorretinitis, presente en 10 a 21%^{118,158}. Otros hallazgos son la hemorragia y cicatrices retinianas (13%) y la atrofia óptica (10%). Se observa peor pronóstico visual en aquellos RN con CMVc sintomáticos comparado con los asintomáticos (29 vs 1,2%, respectivamente)^{158,160,161}.

Evaluación neurológica

De los pacientes con infección *in útero*, alrededor de 10% van a presentar signos y síntomas clínicos neurológicos en el período neonatal (CMVc sintomático). Los principales hallazgos en los primeros días de vida son la microcefalia 21-50%, la presencia de convulsiones 5-10% y la coriorretinitis 0-20%⁹⁶. Se deben evaluar, dirigidamente, el perímetro cefálico, la presencia de compromiso de conciencia, el tono axial, el control cefálico, los reflejos arcaicos y succión, y alteraciones vestibulares (difícil evaluar en el RN)¹⁶²; por lo que el examen neurológico de un paciente con CMVc debe ser idealmente realizado por un neurólogo infantil o un médico entrenado en este aspecto.

Se debe sospechar infección por CMVc en el caso de alteraciones compatibles en las neuroimágenes o de convulsiones neonatales sin otra causa atribuible, en el que se recomienda estudio idealmente con video monitoreo electroencefalográfico.

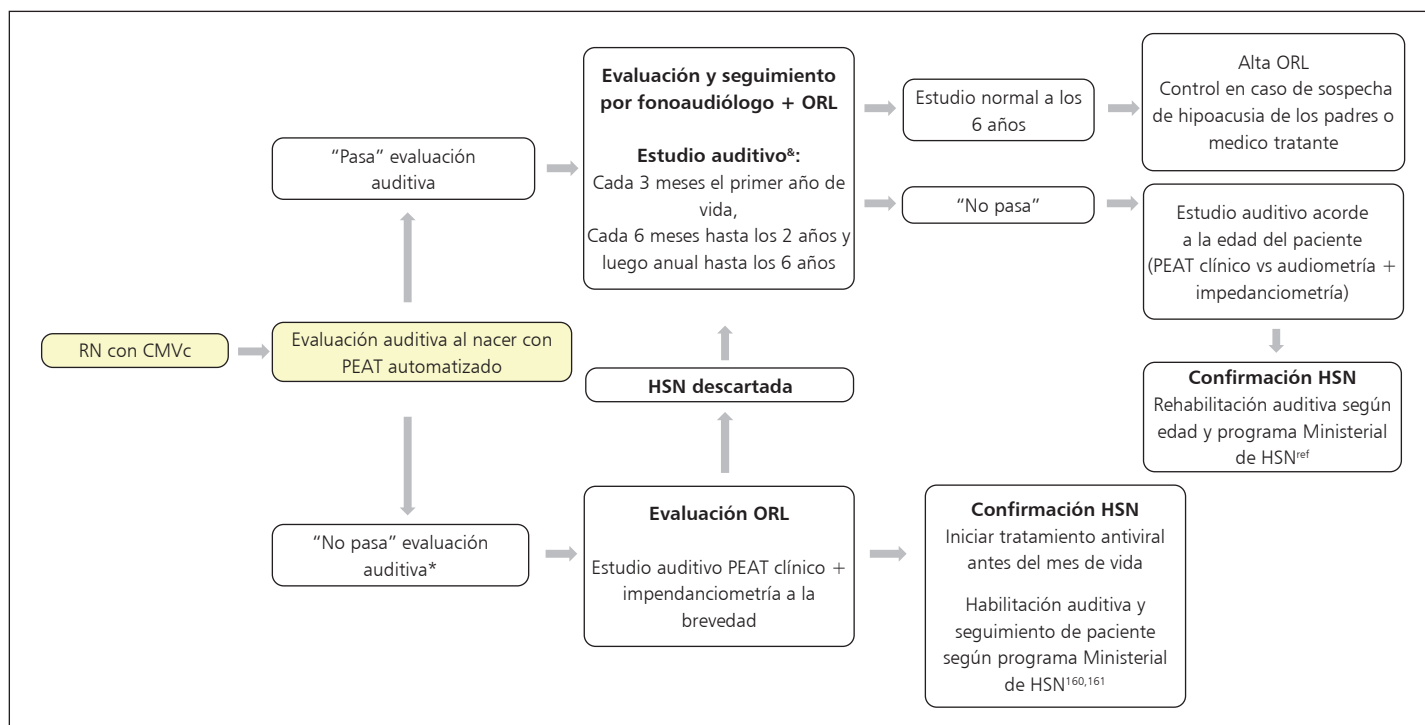


Figura 7. Evaluación auditiva y seguimiento audiológico de pacientes con CMV. ORL: otorrinolaringólogo; PEAT: Potenciales evocados auditivos de tronco. *PEAT automatizado referido en dos oportunidades. HSN: hipoacusia sensorineural. ⁸Estudio auditivo de seguimiento: PEAT automatizado.

Recomendaciones # 6

Evaluación del RN con CMVc

Examen físico completo: - antropometría.

Exámenes generales: (Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia)

- Hemograma completo con recuento plaquetario.
- Pruebas de función hepática: GOT, GPT, GGT, bilirrubinemia total y directa.
- Pruebas de función renal: creatininemia, nitrógeno ureico, orina completa.

Estudio virológico

- RPC-CMV cuantitativa en sangre total, **que complementa el diagnóstico realizado a través de RPC-CMV en orina.** Considere que si es negativa no descarta la infección congénita. (Recomendación Débil/Baja calidad de evidencia)
- Estudio de LCR: (Recomendación Fuerte/Muy baja calidad de evidencia)
- Análisis físico químico/citológico
- RPC-CMV en LCR
- Evaluación auditiva: PEAT automatizados (Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia)
- Evaluación oftalmológica (Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia)
- Evaluación neurológica: Por neurólogo infantil o médico entrenado en evaluación neurológica del RN (Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia)
- Neuroimágenes: Ecografía cerebral (Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia) /RM (Recomendación Fuerte/Moderada calidad de evidencia)

Tratamiento del RN con CMVc

Las complicaciones auditivas y neurológicas asociadas a CMVc continúan desarrollándose a lo largo de los primeros años de vida, por lo que el principal objetivo de la supresión viral postnatal con GCV/VGCV es prevenir o mejorar algunas de estas secuelas. Si bien la literatura científica^{2,4,96}, recomienda el tratamiento antiviral en los casos moderados o graves, el tratamiento en los RN que se encuentran en el área “gris” definida en este consenso, es más controversial y deben ser evaluados, caso a caso, y discutidos los riesgos vs beneficios con la familia (Tabla 6, Puntos clave #3).

En el año 2003, Kimberlin y cols., establecieron que el tratamiento durante 6 semanas con GCV IV, antes de los 30 días de vida, en RN con más de 32 semanas de gestación, mostró una clara mejoría en el *outcome* auditivo y neurológico a los 12 meses, en comparación con los niños no tratados. El mayor efecto adverso demostrado fue la neutropenia en dos terceras partes de los casos¹⁶³. El estudio que cambió la forma de tratamiento de CMVc fue el último realizado por este grupo donde, también en RN con menos de 32 semanas de gestación, se comparó el uso de VGCV (16 mg/kg/dosis cada 12 h) por 6 meses con GCV IV (6 mg/kg/dosis) durante 6 semanas y observó una mejoría significativa de la audición total y del neuro-

desarrollo (cognitivo, lenguaje y motor) a los 24 meses de vida, en el grupo que usó VGCV. Por otra parte, la incidencia de neutropenia fue similar en los tratados con placebo y VGCV, lo que sugiere que la neutropenia en los RN tratados con este último puede ser, al menos en parte, atribuible a la infección viral¹⁶⁴. Con esta evidencia, el tratamiento actual del RN con CMVc es con VGCV por 6 meses, pudiendo utilizarse GCV en casos donde no se dispone del jarabe o suspensión de VGCV, en un paciente crítico o sin posibilidad de la vía oral.

Aún no existe claridad sobre la utilidad del tratamiento posterior a los 30 días de vida en los RN que evolucionan con HSN en el tiempo. Existen dos estudios en curso realizados en este escenario, donde sus resultados preliminares fueron contradictorios (Chung P, y cols., ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02005822 y Kimberlin D, y cols., ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01649869), y por ahora los estudios han sido realizados en neonatos bajo 32 semanas de edad gestacional.

Recomendaciones # 7

Tratamiento de RN con CMVc

Se recomienda el tratamiento antiviral a todos los RN con CMVc sintomáticos moderados y graves (*Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia*)

La indicación de tratamiento de los pacientes con CMVc leve (área gris), deben ser analizados caso a caso (ver figura 6) (*Recomendación Débil/Baja calidad de evidencia*)

El tratamiento debe ser con VGCV. En caso que no se pueda usar la vía oral o no se cuente con el medicamento, utilizar GCV y luego cambiar a VGCV. (*Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia*)

- Dosis de VGCV: 16 mg/kg/dosis cada 12 hrs VO (Tabla 5).
- Dosis de GCV: 6 mg/kg/dosis cada 12 hrs IV (por vía central de elección)
- Se debe ajustar las dosis de antiviral según función renal.

La duración del tratamiento con VGCV debe ser por 6 meses (*Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia*) y ser iniciado idealmente antes de los 30 días de vida. (*Recomendación Fuerte/Moderada calidad de evidencia*)

El tratamiento con VCGV/GCV en neonatos bajo 32 semanas de EG debe ser discutido con el(la) infectólogo(a) pediatra (*Recomendación Fuerte/Moderada calidad de evidencia*).

Hasta ahora no hay evidencia que recomiende el tratamiento de los RN con CMVc "verdadero asintomático".

Monitorización de respuesta a la terapia con carga viral de CMV

El seguimiento de la CV para la evaluación de la respuesta durante el tratamiento es aún discutido. Su detección al inicio del tratamiento se ha correlacionado con

la presencia de síntomas en el RN, pero el valor de corte aún no está claramente establecido¹³⁹. Marsico y cols.¹³⁸, publicaron el análisis de la medición de CV, en los pacientes incluidos en los dos estudios clínicos prospectivos que evaluaron el uso de VGCV en lactantes con CMVc sintomático¹³⁴. Midieron CV basal, durante y al finalizar el tratamiento. La supresión viral sostenida durante 6 meses de terapia se correlacionó con mejores resultados auditivos a los 6, 12 y 24 meses ($p = 0,01$, $p = 0,0007$, $p = 0,04$)¹⁶⁴. Se considera una disminución significativa a un cambio de al menos 0,5 log a la semana de tratamiento efectivo¹³⁸. La progresión del compromiso de órganos diana o una ausencia de disminución significativa de CV debe hacer sospechar una alteración inmunológica basal del paciente (inmunodeficiencia primaria o secundaria), una resistencia al tratamiento antiviral (GCV/VGCV) o una combinación de ambas, siendo más probable la primera situación.

En los RN sin compromiso grave o multiorgánico, se sugiere un control a los 3 y 6 meses de tratamiento, si es posible, debido a que los pacientes que no logran supresión viral durante el tratamiento, son los que tienen mayor riesgo de secuelas¹³⁸. Se debe verificar que exista una adecuada adherencia al tratamiento antiviral y una correcta preparación y administración del jarabe de VGCV.

Monitorización de eventos adversos

El tratamiento con GCV/VGCV debe ser monitorizado ya que se describen eventos adversos como: distintos grados de insuficiencia medular (neutropenia, anemia, trombopenia), elevación transitoria de transaminasas y compromiso de la función renal^{134,164}.

La neutropenia es el efecto adverso más común y se puede presentar en cualquier momento, siendo más frecuente durante las primeras 6 semanas. Es por ello que durante este período se deben realizar controles seriados. Si la neutropenia es menor de 750 céls/mm^3 se puede disminuir la dosis de antiviral al 50% y controlar a la semana. Sin embargo, si la neutropenia es profunda ($< 500 \text{ céls/mm}^3$) se debe suspender hasta evidenciar alza¹³⁴. En general, los recuentos celulares comienzan a recuperarse dentro de los 3 a 7 días posteriores a la suspensión del fármaco. En pacientes con citopenias profundas, se puede considerar el tratamiento con factores de crecimiento hematopoyéticos por una a tres dosis en días consecutivos, antes de ser necesario suspenderlo¹³⁴. El tiempo total de tratamiento se considera descontando los días de las interrupciones por neutropenia y no requiere reiniciar el tratamiento de cero. No se debe iniciar el tratamiento si el recuento absoluto de neutrófilos es $< 500 \text{ céls/mm}^3$, el de plaquetas $< 25.000/\text{mm}^3$ o la hemoglobina $< 8 \text{ g/dL}$ ¹⁶⁵. Se sugiere un control cada 7 a 15 días durante las primeras 6 semanas (dependiendo de la condición del paciente) y posteriormente una vez al mes hasta finalizar

la terapia^{134,164}. Durante la terapia se sugiere controlar los valores de transaminasas mensualmente ya que se puede observar un aumento transitorio de ellas¹³⁴.

Seguimiento del lactante y niño con CMVc

Seguimiento clínico pediátrico

Los controles clínicos deben ser realizados por infectólogo pediatra o por un médico entrenado en infecciones

congénitas. La frecuencia debe ser cada 7-15 días las primeras 6 semanas y luego mensual hasta los 6 meses para la evaluación de los exámenes solicitados e ir ajustando la dosis por peso si se encuentra en tratamiento con VGCV. Luego, según el control sano habitual, poniendo énfasis en la evaluación del desarrollo psicomotor y coordinar los controles con otorrinolaringología, oftalmología, neurología o dental según corresponda.

Seguimiento auditivo

Las publicaciones de seguimiento de pacientes con hipoacusia por CMVc, han demostrado que el “peor oído” suele avanzar en su pérdida auditiva más rápido que el “mejor oído”, llegando a HSN profunda cerca de los 4 años. Lanzieri y cols., describieron el seguimiento de pacientes con CMVc definidos como asintomáticos (al examen clínico) hasta los 18 años, demostrando que la pérdida auditiva puede seguir siendo progresiva, incluso hasta esa edad¹⁶⁶.

La recomendación actual de seguimiento auditivo de un RN con CMVc que pasa el cribado auditivo al nacer (con PEAT automatizados) debe ser cada 3 meses el primer año, cada 6 meses el segundo año de vida y luego anual hasta al menos los 6 años. Posteriormente, se puede realizar una evaluación ante la sospecha de hipoacusia por parte de los cuidadores o médico tratante (Figura 6). La forma de evaluación de la hipoacusia va a depender de la edad y colaboración del paciente¹⁶⁷ (Figura 6).

Por otra parte, las alteraciones vestibulares descritas en CMVc, al igual que la HSN, pueden ser congénitas o de inicio tardío y presentarse de forma variable (uni o bilateral, simétricas o asimétricas), sin que exista necesariamente hipoacusia concomitante. La evaluación vestibular en niños de corta edad es difícil, por lo que no se describen (o no se encuentran) alteraciones evidentes en el RN. Recién a partir de los 3 meses, cuando exista sostén cefálico, se puede realizar estudio con Potenciales Vestibulares Evocados Miogénicos cervicales, (cVEMP por su sigla en inglés). Este examen registra la función vestibular sacular del oído interno. En la medida que el niño va creciendo podrá evaluarse la función vestibular con otros estudios como el sillón rotatorio (función de canales semicirculares) o con vHIT (examen de impulso cefálico o “head impulse test” con video, que mide la función de cada uno de los canales semicirculares de forma aislada)^{151,168}. No obstante, estas evaluaciones requieren de la cooperación del paciente y de un examinador experimentado. La tradicional prueba calórica no está indicada en los niños por las molestias asociadas a ella.

La evaluación del neurodesarrollo con énfasis en el equilibrio resulta fundamental en niños con CMVc. Un desarrollo alterado podría sugerir alguna alteración vestibular en esta población.

Tabla 5. Consideraciones para la preparación y administración de valganciclovir

Si no cuenta con la suspensión o jarabe, se debe mandar a preparar a farmacia, como recetario magistral. Concentración habitual en RN: 30 o 50 mg/mL (puede prepararse a una mayor concentración según necesidad)

Guardar en el refrigerador a 2-8°C. No congelar

La estabilidad de la suspensión de VGCV tiene una duración de 30 días, bajo condiciones adecuadas de almacenamiento y temperatura

Administrar la dosis directamente en la boca, no mezclar con ningún líquido (agua, leche o jugos) antes de dar la dosis. Se puede administrar por sonda nasogástrica o gastrostomía

Si faltara una dosis, dar la dosis tan pronto como sea posible. Si ya es la hora de la siguiente dosis, no se debe duplicar, simplemente no administrar la dosis olvidada

Si se derrama o tiene contacto con la piel, se debe lavar la zona con abundante agua y jabón

Después de su manipulación se deben lavar las manos

Tabla 6. Brechas en el conocimiento de la infección por CMV en la mujer embarazada y RN

Epidemiología

Realizar nuevos estudios de prevalencia de CMV en la población en edad fértil, mujeres embarazadas y RN en Chile

Diagnóstico

Avanzar en el diagnóstico de laboratorio de la infección por CMV en la mujer embarazada (test de avidez y estudio molecular en sangre y líquido amniótico)

Realizar un estudio diagnóstico exhaustivo del RN para identificar los signos y síntomas sutiles que permitan clasificar adecuadamente a los RN sintomáticos

Tratamiento

Se requiere de más estudios randomizados controlados sobre otras alternativas terapéuticas en la mujer embarazada

Se desconocen los mejores esquemas para gestantes con inmunodeficiencias, usuarias de corticosteroides o falla renal

Aún no existe información sobre el tratamiento de los RN “verdaderamente” asintomáticos o si existe algún impacto en el tratamiento de CMVc después de los 30 días de vida

Prevención

Conocimiento de la enfermedad y de su prevención tanto de las mujeres embarazadas como de los equipos de salud

Ausencia de vacunas hasta ahora, aún en fases preliminares

Seguimiento oftalmológico

Los datos del seguimiento oftalmológico en general se basan en pocos estudios, siendo el principal factor de riesgo de mal pronóstico visual la presencia de síntomas al nacer, especialmente el compromiso del SNC. Esta escasez de datos ha dificultado la obtención de recomendaciones claras sobre el seguimiento oftalmológico que debe proporcionarse a los lactantes con infección por CMV¹⁵⁹.

Recomendamos la evaluación oftalmológica dependiendo de los hallazgos encontrados al nacer y al menos una vez al año hasta los 5 años en los RN sintomáticos. La aparición de lesiones oculares en los RN asintomáticos es extremadamente poco frecuente por lo que se recomienda un seguimiento a los 3 meses (si no se trata) y luego sólo en caso de aparición de síntomas (Figura 6).

Seguimiento neurológico

A largo plazo las principales secuelas neurológicas de la infección por CMV son la HSN (ver apartado Evaluación y secuelas auditivas), la disfunción vestibular, el retraso del desarrollo psicomotor, trastornos del neurodesarrollo, la parálisis cerebral, discapacidad intelectual, microcefalia y epilepsia¹⁶⁹. Se han descrito trastornos del espectro autista, con 2 a 3 veces más riesgo que la población general, trastornos del lenguaje, aprendizaje y déficit atencional; sin embargo, aún se requieren más estudios prospectivos para atribuir su causalidad^{170,171}.

El principal predictor de pronóstico neurológico a largo plazo es la edad gestacional al momento de la infección materna. Muy ocasionalmente, se observan signos graves si la infección primaria ocurre después del primer trimestre de embarazo. En el estudio de Pass y cols., se describe la evolución natural de la enfermedad en 35 niños con infección materna durante el primer trimestre. El 32% tuvo secuelas neurológicas, 17% discapacidad intelectual y 23% HSN^{40,172}. Otros factores predictores de secuelas neurológicas a largo plazo son: la presencia de síntomas en la evaluación inicial (recordando que niños asintomáticos pueden presentar secuelas posteriores), presencia de alteraciones en las neuroimágenes y de microcefalia¹⁴⁷. En un estudio de seguimiento de 84 niños con CMV se asoció la presencia de microcefalia, calcificaciones intracraneales o coriorretinitis con 79% de secuelas mayores y sólo 7% de normalidad¹⁷³. En los casos que presentaron otros signos neurológicos menos sugerentes de infección por CMV, como irritabilidad, hemorragia subaracnoidea, paresia facial o de cuerdas vocales e hidrocefalia, 40% evolucionó a la normalidad y 50% a secuelas mayores. Los niños con ausencia de signos neurológicos o sistémicos evolucionan: 81% con normalidad, 16% con secuelas menores y 3% con secuelas mayores³⁴.

Actualmente no se encuentran establecidas guías de seguimiento neurológico, por lo que recomendamos realizar una evaluación neurológica y del neurodesarrollo a los 3, 6, 12 y 24 meses en RN con CMV sintomático y en los RN asintomáticos, a los 12 y 24 meses y luego según hallazgos de la evaluación pediátrica (Figura 6).

Se ha visto una posible asociación de CMV con trastorno del espectro autista (TEA), trastornos de déficit atencional e hiperactividad (TDAH), trastornos del aprendizaje, del lenguaje, de la función ejecutiva y otros trastornos del neurodesarrollo. Se recomienda evaluar a estos niños con controles habituales anuales por pediatra, hasta al menos el ingreso a la etapa escolar, en que los síntomas de estas patologías se hacen más evidentes, y derivación a neurología en caso de sospecha clínica^{170,171}.

Niños que tengan cuadros clínicos neurológicos establecidos como convulsiones o parálisis cerebral, deben seguir los controles habituales según su neurólogo tratante.

Seguimiento dental

En ocasiones, en especial entre los pacientes sintomáticos, se producen alteraciones del esmalte de la dentición primaria. Estos pacientes tienen alteración de la coloración del esmalte y una mayor tendencia a la presencia de caries^{174,175}, por lo que se recomienda una primera evaluación entre los 6-12 meses de vida, luego según control habitual o según hallazgos (Figura 6).

Cribado en el recién nacido

En la actualidad las enfermedades detectables por pesquisa neonatal en nuestro país son: la fenilcetonuria (PKU) e hipotiroidismo congénito (HC), con frecuencias de 1:10.000 y 1:3.500 RNV, respectivamente. Cada año nacen en Chile, entre 15 a 20 RN vivos con PKU y cerca de 60 con HC¹⁷⁶.

La incorporación del CMV a programas de cribado universal aún es discutida internacionalmente¹⁷⁷⁻¹⁷⁹, a pesar de que su prevalencia estimada en Chile es mayor que la de otras enfermedades de cribado neonatal (2 por 1.000 RNV, cerca de 2.000 RNV)¹⁸⁰. La ventaja principal del tamizaje universal para CMV, sería detectar en forma temprana la infección en pacientes asintomáticos o “clínicamente inaparentes” con riesgo de desarrollar HSN de inicio tardío, y así realizar un seguimiento auditivo hasta la edad escolar, de manera de intervenir en forma oportuna y mejorar el pronóstico^{178,179}.

Otra estrategia de cribado descrita, es la realizada en grupos de riesgo o “targeted screening”, donde se identifican a RN con mayor probabilidad de presentar

CMVc; como son aquellos que “refieren” o “no pasan” en el estudio auditivo neonatal, donde se estima una frecuencia de infección por CMV entre 1 y 7%^{113,114,181-183} con la limitación de que con esta estrategia no se identifican hasta 43% de los niños que desarrollan hipoacusia tardía relacionada a CMV¹¹².

Cabe señalar además, que quienes nacen con menos de 32 semanas de EG y menos de 1.500 g¹⁸⁴ presentan un mayor riesgo de adquirir la infección de forma post-natal (CMVp) y presentar compromiso clínico significativo como hepatitis, neutropenia, trombocitopenia o apariencia séptica, así como neumonía y enteritis. que son menos frecuentes, pero muy característicos. El cribado al nacimiento en este grupo permitiría detectar o descartar la infección congénita y, a su vez, realizar el diagnóstico diferencial adecuado de CMVp, lo cual implica una diferencia sustancial en el manejo, seguimiento y pronóstico¹⁸⁵.

Otros grupos de riesgo están descritos previamente en este documento (ver: Sospecha de infección por CMV en el RN).

En suma, un programa de cribado universal de infección por CMVc permitiría evaluar oportunamente al RN, considerar el tratamiento y realizar un seguimiento activo a largo plazo, con potenciales beneficios sociales y en salud pública, debido a la disminución de carga y costos por discapacidad¹⁸⁶. Los estudios de costo-beneficio realizados, tanto para cribado universal como para grupos de riesgo, han mostrado utilidad¹⁸⁷; sin embargo, en lugares con recursos limitados, el cribado universal pareciera ser impracticable por ahora, sobre todo porque el tratamiento del RN verdaderamente asintomático sigue siendo controversial. En nuestra realidad se podría recomendar: el cribado en grupos de riesgo, como en aquellos RN que refieren el estudio auditivo al nacer, PEG graves ó PEG no graves con algún otro síntoma y en prematuros extremos, tal como ya se hace en pacientes hijos de madre con sospecha de infección en el embarazo, RN con manifestaciones clínicas características e hijos de madre con infección por VIH.

Conclusiones

Actualmente se dispone de nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos en la infección congénita por CMV, tanto en la madre como en el RN. Estos avances hacen que debamos replantearnos la forma en que debemos mirar esta enfermedad, desde su diagnóstico hasta el seguimiento a largo plazo.

Si bien es una patología conocida desde hace muchos años, la brecha en el conocimiento de la infección por CMV en el binomio (Tabla 6), limita la planificación de una estrategia de cribado, estudio diagnóstico, tratamiento y prevención. Es fundamental que existan iniciativas dirigidas a un muestreo representativo de infección por CMV en nuestra población, tanto durante el embarazo como en el período neonatal.

Se pueden sugerir diversas formas para pesquisar de forma oportuna esta enfermedad, y así, mejorar su conocimiento y pronóstico:

- Las mujeres deben ser informadas sobre la infección por CMV durante el embarazo y la forma de establecer medidas de prevención adecuadas; siendo ideal realizar un cribado materno en el período periconcepcional y primer trimestre, sobre todo en aquellas de mayor riesgo (seronegativas conocidas previas o trabajo con niños en edad preescolar).
- Ante la presencia de alteraciones ecográficas sospechosas durante el embarazo, deben hacerse todos los esfuerzos necesarios para establecer si ha habido infección materna y/o infección fetal, y el grado de afectación fetal para establecer un tratamiento apropiado en la madre o identificar al RN al nacer.
- Y, por último, se debe contribuir a que todos los niños con infección congénita sean evaluados en forma exhaustiva para lograr identificar a los “verdaderos asintomáticos”, y garantizar el tratamiento en aquellos que corresponda junto a un adecuado seguimiento a largo plazo.

Agradecimientos: Fundación Stop-CMV.

Referencias bibliográficas

1. Manicklal S, Emery V C, Lazzarotto T, Boppana S B, Gupta R K. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2013; 26(1): 86-102. doi: 10.1128/CMR.00062-12
2. Rawlinson W D, Boppana S B, Fowler K B, Kimberlin D W, 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-e88. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3.
3. Leruez-Ville M, Magny J F, Coudere S, Pichon C, Parodi M, Bussières L, et al. Risk factors for congenital cytomegalovirus infection following primary and nonprimary maternal infection: a prospective neonatal screening study using polymerase chain reaction in saliva. *Clin Infect Dis.* 2017; 65(3): 398-404. doi: 10.1093/cid/cix337
4. Baquero-Artigao F, Grupo de Estudio de la Infección Congénita por Citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología P. Consensus document from the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) on the diagnosis and treatment of congenital cytomegalovirus infection. *An Pediatr (Barc).* 2009; 71(6) :535-47. doi: 10.1016/j.anpedi.2009.07.029
5. Morton C C, Nance W E. Newborn hearing screening-a silent revolution. *N Engl J Med.* 2006; 354(20): 2151-64. doi: 10.1056/NEJMra050700
6. Foulon I, De Brucker Y, Buyl R, Lichtert E, Verbruggen K, Pierard D, et al. Hearing loss with congenital cytomegalovirus infection.

- Pediatrics. 2019; 144(2). doi: 10.1542/peds.2018-3095
7. Zuhair M, Smit G S A, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2019; 29(3): e2034. doi: 10.1002/rmv.2034
 8. Vial P, Torres J, Stagno S, González F, Donoso E, Alford Ch, et al. Estudio serológico citomegalovirus, virus del herpes simple y de la rubéola, hepatitis B y *Toxoplasma gondii* en dos poblaciones de gestantes en Santiago, Chile. *Bol. Oficina Sanit. Panam*; 1985; 99(5): 528-38. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3006719>.
 9. Suárez M Briones H, Alarcón G, Aliaga P, Grunberg A, Diego S, et al. Virus del herpes simple y citomegalovirus en universitarias chilenas embarazadas. *Bol Oficina Sanit Panam (OSP)*. 1991; 111(4). Retrieved from <https://iris.paho.org/handle/10665.2/16582>.
 10. Yamamoto M P P, Wilhelm J, Bradford R, Lira F, Insunza F, et al. Alta prevalencia de IgG anticitomegalovirus en 583 embarazadas: Hospital Padre Hurtado. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2009; 74(2): 102-6. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v74n2/art06.pdf>.
 11. Mussi-Pinhata M M, Yamamoto A Y, Aragon D C, Duarte G, Fowler K B, Boppana S, et al. Seroconversion for cytomegalovirus infection during pregnancy and fetal infection in a highly seropositive population: "The BraCHS Study". *J Infect Dis*. 2018; 218(8): 1200-4. doi: 10.1093/infdis/jiy321.
 12. Puhakka L, Lappalainen M, Lonnqvist T, Niemensivu R, Lindahl P, Nieminen T, et al. The burden of congenital cytomegalovirus infection: a prospective cohort study of 20 000 infants in Finland. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019; 8(3): 205-12. doi: 10.1093/jpids/piy027.
 13. Feldman B, Yinon Y, Tepperberg Oikawa M, Yoeli R, Schiff E, Lipitz S. Pregestational, periconceptional, and gestational primary maternal cytomegalovirus infection: prenatal diagnosis in 508 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 205(4): 342 e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2011.05.030.
 14. Revello M G, Germa G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15(4): 680-715. doi: 10.1128/CMR.15.4.680-715.2002.
 15. Hadar E, Yogev Y, Melamed N, Chen R, Amir J, Pardo J. Periconceptional cytomegalovirus infection: pregnancy outcome and rate of vertical transmission. *Prenat Diagn*. 2010; 30(12-13): 1213-6. doi: 10.1002/pd.2654.
 16. Chatzakis C, Ville Y, Makrydimas G, Dinas K, Zavlanos A, Sotiriadis A. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 223(6): 870-83 e11. doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.038.
 17. Cannon M J, Schmid D S, Hyde T B. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol*. 2010; 20(4): 202-13. doi: 10.1002/rmv.655.
 18. Fowler K B, Stagno S, Pass R F. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA*. 2003; 289(8): 1008-11. doi: 10.1001/jama.289.8.1008.
 19. Kenneson A, Cannon M J. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007; 17(4): 253-76. doi: 10.1002/rmv.535.
 20. Maltezou P G, Kourlaba G, Kourkouni E, Luck S, Blazquez-Gamero D, Ville Y, et al. Maternal type of CMV infection and sequelae in infants with congenital CMV: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2020; 129: 104518. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104518.
 21. Faure-Bardon V, Magny J F, Parodi M, Couderc S, Garcia P, Maillotte A M, et al. Sequelae of congenital cytomegalovirus following maternal primary infections are limited to those acquired in the first trimester of pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2019; 69(9): 1526-32. doi: 10.1093/cid/ciy1128.
 22. Ross S A, Fowler K B, Ashrith G, Stagno S, Britt W J, Pass R F, et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr*. 2006; 148(3): 332-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.09.003.
 23. Townsend C L, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson S A, Tookey P A, Peckham C S. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(9): 1232-9. doi: 10.1093/cid/cit018.
 24. Lanzieri T M, Dollard S C, Bialek S R, Grosse S D. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int J Infect Dis*. 2014; 22: 44-8. doi: 10.1016/j.ijid.2013.12.010.
 25. Estripeaut D, Moreno Y, Ahumada Ruiz S, Martinez A, Racine J D, Saez-Llorens X. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in puerperal women and its impact on their newborns. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66(2): 135-9. doi: 10.1157/13098930.
 26. Rico A, Dollard S C, Valencia D, Corchuelo S, Tong V T, Laiton-Donato K, et al. Epidemiology of cytomegalovirus Infection among mothers and infants in Colombia. *J Med Virol*. 2021; 93(11): 6393-7. doi: 10.1002/jmv.26815.
 27. Luchsinger V, Suarez M, Schultz R, Barraza P, Guzman M, Terrada L, et al. [Incidence of congenital cytomegalovirus infection in newborn infants of different socioeconomic strata]. *Rev Med Chil*. 1996; 124(4): 403-8. Epub 1996/04/01. PubMed PMID: 9110478.
 28. Leruez-Ville M, Guilleminot T, Stirnemann J, Salomon LJ, Spaggiari E, Faure-Bardon V, et al. Quantifying the burden of congenital cytomegalovirus infection with long-term sequelae in subsequent pregnancies of women seronegative at their first pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(7): 1598-603. doi: 10.1093/cid/ciz1067.
 29. Dollard S C, Grosse S D, Ross D S. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol*. 2007; 17(5): 355-63. doi: 10.1002/rmv.544.
 30. Fowler K B, McCollister F P, Dahle A J, Boppana S, Britt W J, Pass R F. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 1997; 130(4): 624-30. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70248-8.
 31. Pass R F, Stagno S, Myers G J, Alford C A. Outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of long-term longitudinal follow-up. *Pediatrics*. 1980; 66(5): 758-62. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6159568>.
 32. Boppana S B, Ross S A, Fowler K B. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. *Clin Infect Dis*. 2013; 57 (Suppl 4): S178-81. doi: 10.1093/cid/cit629.
 33. Estadísticas vitales <https://www.inec.cl/estadisticas/sociales/demografia-y-vitales/nacimientos-matrimonios-y-defunciones>.
 34. Cheeran M C, Lokensgard J R, Schleiss M R. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clin Microbiol Rev*. 2009; 22(1): 99-126, Table of Contents. doi: 10.1128/CMR.00023-08.
 35. Nigro G, Anceschi M M, Cosmi E V. Congenital Cytomegalic Disease Collaborating G. Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. *Br J Obstet Gyneol*. 2003; 110(6): 572-7. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12798474>.
 36. Torii Y, Yoshida S, Yanase Y, Mitsui T, Horiba K, Okumura T, et al. Serological screening of immunoglobulin M and immunoglobulin G during pregnancy for predicting congenital cytomegalovirus infection. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019; 19(1): 205. doi: 10.1186/s12884-019-2360-1.
 37. Juhl D, Vockel A, Luhm J, Ziemann M, Hennig H, Gorg S. Comparison of the two fully automated anti-HCMV IgG assays: Abbott Architect CMV IgG assay and Biotest anti-HCMV recombinant IgG ELISA. *Transfus Med*. 2013; 23(3): 187-94. doi: 10.1111/tme.12036.

38. Revello M G, Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, van Helden J, Dickstein Y, Lipkin I, et al. Clinical evaluation of new automated cytomegalovirus IgM and IgG assays for the Elecsys((R)) analyser platform. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31(12): 3331-9. doi: 10.1007/s10096-012-1700-0.
39. Sellier Y, Guilleminot T, Ville Y, Leruez-Ville M. Comparison of the LIAISON((R)) CMV IgG Avidity II and the VIDAS((R)) CMV IgG Avidity II assays for the diagnosis of primary infection in pregnant women. *J Clin Virol*. 2015; 72: 46-8. doi: 10.1016/j.jcv.2015.08.018.
40. Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 223(3): 330-49. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.
41. Leruez-Ville M, Sellier Y, Salomon L J, Stirnemann J J, Jacquemard F, Ville Y. Prediction of fetal infection in cases with cytomegalovirus immunoglobulin M in the first trimester of pregnancy: a retrospective cohort. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(10): 1428-35. doi: 10.1093/cid/cit059.
42. Revello M G, Zavattoni M, Sarasini A, Percivalle E, Simoncini L, Gerna G. Human cytomegalovirus in blood of immunocompetent persons during primary infection: prognostic implications for pregnancy. *J Infect Dis*. 1998; 177(5): 1170-5. doi: 10.1086/515277.
43. Garrigue I, Doussau A, Asselineau J, Bricout H, Couzi L, Rio C, et al. Prediction of cytomegalovirus (CMV) plasma load from evaluation of CMV whole-blood load in samples from renal transplant recipients. *J Clin Microbiol*. 2008; 46(2): 493-8. doi: 10.1128/JCM.01499-07.
44. Cofré F, Delpiano L, Labrana Y, Reyes A, Sandoval A, Izquierdo G. TORCH syndrome: Rational approach of pre and post natal diagnosis and treatment. Recommendations of the Advisory Committee on Neonatal Infections Sociedad Chilena de Infectología, 2016. *Rev Chilena Infectol*. 2016; 33(2): 191-216. doi: 10.4067/S0716-10182016000200010.
45. Penner J, Hernstadt H, Burns J E, Randell P, Lyaill H. Stop, think SCORTCH: rethinking the traditional 'TORCH' screen in an era of re-emerging syphilis. *Arch Dis Child*. 2021; 106(2): 117-24. doi: 10.1136/archdischild-2020-318841.
46. Leruez-Ville M, Ren S, Magny J F, Jacquemard F, Couderc S, Garcia P, et al. Accuracy of prenatal ultrasound screening to identify fetuses infected by cytomegalovirus which will develop severe long-term sequelae. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021; 57(1): 97-104. doi: 10.1002/uog.22056.
47. Khalil A, Sotiriadis A, Chaoui R, da Silva Costa F, D'Antonio F, Heath PT, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in congenital infection. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020; 56(1): 128-51. doi: 10.1002/uog.21991.
48. Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017; 38: 97-107. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.005.
49. Faure-Bardon V, Millischer A E, Deloison B, Sonigo P, Grevent D, Salomon L, et al. Refining the prognosis of fetuses infected with Cytomegalovirus in the first trimester of pregnancy by serial prenatal assessment: a single-centre retrospective study. *Br J Obstet Gynecol*. 2020; 127(3): 355. doi: 10.1111/1471-0528.15935.
50. Vintzileos A M, Campbell W A, Nochimson D J, Weinbaum P J. Degree of oligohydramnios and pregnancy outcome in patients with premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol*. 1985; 66(2): 162-7. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3895069>.
51. La Torre R, Nigro G, Mazzocco M, Best A M, Adler S P. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(8): 994-1000. doi: 10.1086/507634.
52. Grannum P A. Ultrasound examination of the placenta. *Clin Obstet Gynaecol*. 1983; 10(3): 459-73. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6653029>.
53. Doneda C, Parazzini C, Righini A, Rustico M, Tassis B, Fabbri E, et al. Early cerebral lesions in cytomegalovirus infection: prenatal MR imaging. *Radiology*. 2010; 255(2): 613-21. doi: 10.1148/radiol.10090749.
54. Cannie M M, Devlieger R, Leyder M, Claus F, Leus A, De Catte L, et al. Congenital cytomegalovirus infection: contribution and best timing of prenatal MR imaging. *Eur Radiol*. 2016; 26(10): 3760-9. doi: 10.1007/s00330-015-4187-0.
55. Averill L W, Kandula V V, Akyol Y, Epelman M. Fetal brain magnetic resonance imaging findings in congenital cytomegalovirus infection with postnatal imaging correlation. *Semin Ultrasound CT MR*. 2015; 36(6): 476-86. doi: 10.1053/j.sult.2015.04.001.
56. Salomon L J, Alfievic Z, Da Silva Costa F, Deter R L, Figueras F, Ghi T, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019; 53(6): 715-23. doi: 10.1002/uog.20272.
57. Enders M, Daiminger A, Exler S, Ertan K, Enders G, Bald R. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 115 cases: a 5 years' single center experience. *Prenat Diagn*. 2017; 37(4): 389-98. doi: 10.1002/pd.5025.
58. Picone O, Simon I, Benachi A, Brunelle F, Sonigo P. Comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of fetal cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn*. 2008; 28(8): 753-8. doi: 10.1002/pd.2037.
59. Goegebuer T, Van Meensel B, Beuselincx K, Cossey V, Van Ranst M, Hanssens M, et al. Clinical predictive value of real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples. *J Clin Microbiol*. 2009; 47(3): 660-5. doi: 10.1128/JCM.01576-08.
60. Gouarin S, Gault E, Vabret A, Cointe D, Rozenberg F, Grangeot-Keros L, et al. Real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples from mothers with primary infection. *J Clin Microbiol*. 2002; 40(5): 1767-72. doi: 10.1128/JCM.40.5.1767-1772.2002.
61. De la Calle M, Baquero-Artigao F, Rodriguez-Molino P, Cabanes M, Cabrera M, Antolin E, et al. Combined treatment with immunoglobulin and valaciclovir in pregnant women with cytomegalovirus infection and high risk of symptomatic fetal disease. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020; Sep 15: 1-5. doi: 10.1080/14767058.2020.1815188.
62. Zavattoni M, Furione M, Arossa A, Iasci A, Spinillo A, Lombardi G, et al. Diagnosis and counseling of fetal and neonatal HCMV infection. *Early Hum Dev*. 2014; 90 (Suppl 1): S29-S31. doi: 10.1016/S0378-3782(14)70010-6.
63. Rivera L B, Boppana S B, Fowler K B, Britt W J, Stagno S, Pass R F. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 2002; 110(4): 762-7. doi: 10.1542/peds.110.4.762.
64. Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol*. 2013; 13(3): 176-89. doi: 10.1038/nri3401.
65. Nigro G, Adler S P, La Torre R, Best A M, Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2005; 353(13): 1350-62. doi: 10.1056/NEJMoa043337.
66. Revello M G, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med*. 2014; 370(14): 1316-26. doi: 10.1056/NEJMoa1310214.
67. Hughes B L, Clifton R G, Rouse D J, Saade G R, Dinsmoor M J, Reddy U M, et al. A trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2021; 385(5): 436-44. doi: 10.1056/NEJMoa1913569.
68. Hamprecht K, Kagan K O, Goelz R. Hyperimmune globulin to prevent congenital CMV infection. *N Engl J Med*. 2014; 370(26): 2543. doi: 10.1056/NEJMc1405377.
69. Kagan K O, Enders M, Schampera M S,

- Baeumel E, Hoopmann M, Geipel A, et al. Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmunoglobulin administration. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 53(3): 383-9. doi: 10.1002/uog.19164.
70. Nigro G, Adler S P, Congenital Cytomegalic Disease Collaborating G. High-dose cytomegalovirus (CMV) hyperimmune globulin and maternal CMV DNAemia independently predict infant outcome in pregnant women with a primary CMV infection. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(6): 1491-8. doi: 10.1093/cid/ciz1030.
71. Kagan K O, Enders M, Hoopmann M, Geipel A, Simonini C, Berg C, et al. Outcome of pregnancies with recent primary cytomegalovirus infection in first trimester treated with hyperimmunoglobulin: observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021; 57(4): 560-7. doi: 10.1002/uog.23596.
72. Ahmed A. Antiviral treatment of cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets.* 2011; 11(5): 475-503. doi: 10.2174/187152611797636640.
73. Kotton C N. Updates on antiviral drugs for cytomegalovirus prevention and treatment. *Curr Opin Organ Transplant.* 2019; 24(4): 469-75. doi: 10.1097/MOT.0000000000000666.
74. Jacquemard F, Yamamoto M, Costa J M, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, et al. Maternal administration of valganciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *Br J Obstet Gynecol.* 2007; 114(9): 1113-21. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01308.x.
75. Hamilton S T, Marschall M, Rawlinson W D. Investigational antiviral therapy models for the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infection during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 65(1):e01627-20. doi: 10.1128/AAC.01627-20.
76. Zammarchi L, Lazzarotto T, Di Tommaso M, Tomasoni L, Pasquini L, Galli L, et al. Valacyclovir for prevention and treatment of fetal CMV infection: inclusion in the Law 648/96 list and launch of the Italian multicentre observational prospective study "MEGAL-ITALI". *Infez Med.* 2021;29(2):299-303. Epub 2021/06/02. PubMed PMID: 34061801.
77. Ong S Y, Truong H T, Diong C P, Linn Y C, Ho A Y, Goh Y T, et al. Use of Valacyclovir for the treatment of cytomegalovirus antigenemia after hematopoietic stem cell transplantation. *BMC Hematol.* 2015; 15: 8. doi: 10.1186/s12878-015-0028-2.
78. Shahr-Nissan K, Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, Wiznitzer A, et al. Valacyclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020; 396(10253): 779-85. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31868-7.
79. Blazquez-Gamero D, Galindo Izquierdo A, Del Rosal T, Baquero-Artigao F, Izquierdo Mendez N, Soriano-Ramos M, et al. Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 32(4): 617-25. doi: 10.1080/14767058.2017.1387890.
81. De la Calle M, Baquero F, Rodriguez R, Gonzalez M, Fernandez A, Omenaca F, et al. Successful treatment of intrauterine cytomegalovirus infection with an intraventricular cyst in a dichorionic diamniotic twin gestation using cytomegalovirus immunoglobulin. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(16): 2226-9. doi: 10.1080/14767058.2017.1338259.
82. Buxmann H, Stackelberg O M, Schlosser R L, Enders G, Gonser M, Meyer-Wittkopf M, et al. Use of cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for prevention of congenital cytomegalovirus disease: a retrospective analysis. *J Perinat Med.* 2012; 40(4): 439-46. doi: 10.1515/jpm-2011-0257.
83. Visentin S, Manara R, Milanese L, Da Roit A, Forner G, Salviato E, et al. Early primary cytomegalovirus infection in pregnancy: maternal hyperimmunoglobulin therapy improves outcomes among infants at 1 year of age. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(4): 497-503. doi: 10.1093/cid/cis423.
84. Seidel V, Feiterna-Sperling C, Siedentopf J P, Hofmann J, Henrich W, Buhner C, et al. Intrauterine therapy of cytomegalovirus infection with valganciclovir: review of the literature. *Med Microbiol Immunol.* 2017; 206(5): 347-54. doi: 10.1007/s00430-017-0512-3.
85. Bergin S, Ferguson W, Corcoran S, Varughese A, Byrne D, Lawless M, et al. Symptomatic primary cytomegalovirus infection in a HIV-positive pregnant woman. *Int J STD AIDS.* 2014; 25(14): 1041-3. doi: 10.1177/0956462414528314.
86. Puliyananda D P, Silverman N S, Lehman D, Vo A, Bunnapradist S, Radha R K, et al. Successful use of oral ganciclovir for the treatment of intrauterine cytomegalovirus infection in a renal allograft recipient. *Transpl Infect Dis.* 2005; 7(2): 71-4. doi: 10.1111/j.1399-3062.2005.00089.x.
87. Leruez-Ville M, Ville Y. Optimum treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016; 14(5): 479-88. doi: 10.1586/14787210.2016.1173540.
88. Marty F M, Ljungman P, Chermaly R F, Maertens J, Dadwal S S, Duarte RF, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2017; 377(25): 2433-44. doi: 10.1056/NEJMoa1706640.
89. Revello M G, Tibaldi C, Masuelli G, Frisina V, Sacchi A, Furione M, et al. Prevention of primary cytomegalovirus infection in pregnancy. *EBioMedicine.* 2015; 2(9): 1205-10. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.08.003.
90. Leruez-Ville M, Khalil A, Kagan K O, Donner C, Lazzarotto T, Ville Y. Antenatal screening for cytomegalovirus infection: to know the chance, the chance to know. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019; 3(10): 675-7. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30271-8.
91. Hyde T B, Schmid D S, Cannon M J. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. *Rev Med Virol.* 2010; 20(5): 311-26. doi: 10.1002/rmv.659.
92. Lanzieri T M, Gastanaduy P A, Gambhir M, Plotkin S A. Review of mathematical models of vaccination for preventing congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Dis.* 2020; 221(Suppl 1) :S86-S93. doi: 10.1093/infdis/jiz402.
93. Esposito S, Chiopris G, Messina G, D'Alvano T, Perrone S, Principi N. Prevention of congenital cytomegalovirus infection with vaccines: state of the art. *Vaccines (Basel).* 2021; 9(5). doi: 10.3390/vaccines9050523.
94. Gerna G, Fornara C, Furione M, Lillieri D. Congenital Human cytomegalovirus infection: a narrative review of maternal immune response and diagnosis in view of the development of a vaccine and prevention of primary and non-primary infections in pregnancy. *Microorganisms.* 2021; 9(8): 1749. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/8/1749>.
95. Kilby M D, Ville Y, Acharya G. Screening for cytomegalovirus infection in pregnancy. *Br Med J.* 2019; 367: 16507. doi: 10.1136/bmj.16507.
96. Luck S E, Wieringa J W, Blazquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, et al. Congenital cytomegalovirus: a European expert consensus statement on diagnosis and management. *Pediatr Infect Dis J.* 2017; 36(12): 1205-13. doi: 10.1097/INF.0000000000001763.
97. Kylat R I, Kelly E N, Ford-Jones E L. Clinical findings and adverse outcome in neonates with symptomatic congenital cytomegalovirus (SCCMV) infection. *Eur J Pediatr.* 2006; 165(11): 773-8. doi: 10.1007/s00431-006-0172-6.
98. Belzile J P, Stark T J, Yeo G W, Spector D H. Human cytomegalovirus infection of human embryonic stem cell-derived primitive neural stem cells is restricted at several steps but leads to the persistence of viral DNA. *J Virol.* 2014; 88(8): 4021-39. doi: 10.1128/JVI.03492-13.
99. Wei D, Sardesai S R, Barton L. The C in TORCH: a cost-effective alternative to screening small-for-gestational-age infants. *Neonatology.* 2014; 106(1): 24-9.

- doi: 10.1159/000358867.
100. Lorenzoni F, Lunardi S, Liumbruno A, Ferri G, Madrigali V, Fiorentini E, et al. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection in preterm and small for gestational age infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014; 27(15): 1589-93. doi: 10.3109/14767058.2013.871253.
 101. Chuang Chuang A, Ramos Hernandez H, Zelada Bacigalupo U, Lopez Castillo M T, Villavicencio Landeros L, Peret L M, et al. Congenital cytomegalovirus infection screening in high risk newborn. *Rev Chilena Infectol.* 2021; 38(1): 45-53. doi: 10.4067/S0716-10182021000100045.
 102. Ministerio de Salud Chile Programa Nacional de Prevención y Control de la infección por VIH/SIDA e ITS. Norma conjunta de prevención de la transmisión vertical del VIH y la sífilis.; 2013. <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v30n3/art04.pdf>.
 103. Pena A, Ceron I, Budnik I, Bartlett D, Cataldo K, Fernandez A M, et al. [Prevention of vertical transmission and side effects of antiretroviral therapy in children born to HIV-positive South Eastern area of Santiago, Chile: 15-years perspective]. *Rev Chilena Infectol.* 2013; 30(6): 644-52. doi: 10.4067/S0716-10182013000600012.
 104. Marin Gabriel M A, Fernandez Ibieta M, Gonzalez Tome M I, Saaavedra Lozano J, Barajas Sanchez V, Rojo Conejo P, et al. Congenital cytomegalovirus infection in the infants of HIV-infected mothers. *An Pediatr (Barc).* 2005; 62(1): 38-42. doi: 10.1157/13070179.
 105. Dorfman J R, Balla S R, Pathirana J, Groome M J, Madhi S A, Moore P L. In utero human cytomegalovirus infection is associated with increased levels of putatively protective maternal antibodies in nonprimary infection: evidence for boosting but not protection. *Clin Infect Dis.* 2021; 73(4): e981-e7. doi: 10.1093/cid/ciab099.
 106. Duryea E L, Sanchez P J, Sheffield J S, Jackson G L, Wendel G D, McElwee B S, et al. Maternal human immunodeficiency virus infection and congenital transmission of cytomegalovirus. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29(10): 915-8. doi: 10.1097/INF.0b013e3181e0ce05.
 107. Manicklal S, van Niekerk A M, Kroon S M, Hutto C, Novak Z, Pati S K, et al. Birth prevalence of congenital cytomegalovirus among infants of HIV-infected women on prenatal antiretroviral prophylaxis in South Africa. *Clin Infect Dis.* 2014; 58(10): 1467-72. doi: 10.1093/cid/ciu096.
 108. Purswani M U, Russell J S, Dietrich M, Malee K, Spector S A, Williams P L, et al. Birth Prevalence of congenital cytomegalovirus infection in HIV-exposed uninfected children in the era of combination antiretroviral therapy. *J Pediatr.* 2020; 216: 82-7 e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.09.025.
 109. Frederick T, Homans J, Spencer L, Kramer F, Stek A, Operskalski E, et al. The effect of prenatal highly active antiretroviral therapy on the transmission of congenital and perinatal/early postnatal cytomegalovirus among HIV-infected and HIV-exposed infants. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(6): 877-84. doi: 10.1093/cid/cis535.
 110. American Academy of Pediatrics Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics.* 2007; 120(4): 898-921. doi: 10.1542/peds.2007-2333.
 111. Hicks T, Fowler K, Richardson M, Dahle A, Adams L, Pass R. Congenital cytomegalovirus infection and neonatal auditory screening. *J Pediatr.* 1993; 123(5): 779-82. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80859-5.
 112. Fowler K B, McCollister F P, Sabo D L, Shoup A G, Owen K E, Woodruff J L, et al. A targeted approach for congenital cytomegalovirus screening within newborn hearing screening. *Pediatrics.* 2017; 139(2). doi: 10.1542/peds.2016- 2128.
 113. Kawada J, Torii Y, Kawano Y, Suzuki M, Kamiya Y, Kotani T, et al. Viral load in children with congenital cytomegalovirus infection identified on newborn hearing screening. *J Clin Virol.* 2015; 65: 41-5. doi: 10.1016/j.jcv.2015.01.015.
 114. Diener M L, Zick C D, McVicar S B, Boettger J, Park A H. Outcomes from a hearing-targeted cytomegalovirus screening program. *Pediatrics.* 2017; 139(2). doi: 10.1542/peds.2016-0789.
 115. Ronchi A, Zeray F, Lee L E, Owen K E, Shoup A G, Garcia F, et al. Evaluation of clinically asymptomatic high risk infants with congenital cytomegalovirus infection. *J Perinatol.* 2020; 40(1): 89-96. doi: 10.1038/s41372-019-0501-z.
 116. Blazquez-Gamero D, Soriano-Ramos M, Vicente M, Pallas-Alonso C R, Perez-Rivilla A, Garcia-Alvarez M, et al. Prevalence and clinical manifestations of congenital cytomegalovirus infection in a screening program in Madrid (PICCSA Study). *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39(11): 1050-6. doi: 10.1097/INF.0000000000002455.
 117. Blazquez-Gamero D, Soriano-Ramos M, Martinez de Aragon A, Baquero-Artigao F, Frick MA, Noguera-Julian A, et al. Role of magnetic resonance imaging and cranial ultrasonography in congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2019; 38(11): 1131-7. doi: 10.1097/INF.0000000000002455.
 118. Boppana S B, Pass R F, Britt W J, Stagno S, Alford C A. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J.* 1992; 11(2): 93-9. doi: 10.1097/00006454-199202000-00007.
 119. Korndewal M J, Oudesluis-Murphy A M, Kroes A C M, van der Sande M A B, de Melker H E, Vossen A. Long-term impairment attributable to congenital cytomegalovirus infection: a retrospective cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 2017; 59(12): 1261-8. doi: 10.1111/dmcn.13556.
 120. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini M P. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2008; 41(3): 192-7. doi: 10.1016/j.jcv.2007.10.015.
 121. Schlesinger Y, Halle D, Eidelman A I, Reich D, Dayan D, Rudensky B, et al. Urine polymerase chain reaction as a screening tool for the detection of congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88(5): F371-4. doi: 10.1136/fn.88.5.f371.
 122. Stagno S, Pass R F, Cloud G, Britt W J, Henderson R E, Walton P D, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA.* 1986; 256(14): 1904-8. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3020264>.
 123. Ross S A, Ahmed A, Palmer A L, Michaels M G, Sanchez P J, Stewart A, et al. Urine collection method for the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34(8): 903-5. doi: 10.1097/INF.0000000000000757.
 124. Pinninti S G, Ross S A, Shimamura M, Novak Z, Palmer A L, Ahmed A, et al. Comparison of saliva PCR assay versus rapid culture for detection of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34(5): 536-7. doi: 10.1097/INF.0000000000000609.
 125. De Monte A, Cannavo I, Caramella A, Ollier L, Giordanengo V. Analytical performances of real-time PCR by Abbott RealTime CMV with m2000 for the detection of cytomegalovirus in urine. *Ann Biol Clin (Paris).* 2016; 74(2): 244-50. doi: 10.1684/abc.2016.1129.
 126. Boppana S B, Ross S A, Shimamura M, Palmer A L, Ahmed A, Michaels M G, et al. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med.* 2011; 364(22): 2111-8. doi: 10.1056/NEJMoa1006561.
 127. Chiopris G, Veronese P, Cusenza F, Procaccianti M, Perrone S, Dacco V, et al. Congenital cytomegalovirus infection: update on diagnosis and treatment. *Microorganisms.* 2020; 8(10). doi: 10.3390/microorganisms8101516.
 128. Exler S, Daiminger A, Grothe M, Schalasta G, Enders G, Enders M. Primary cytomegalovirus (CMV) infection in pregnancy: Diagnostic value of CMV PCR in saliva compared to urine at birth. *J Clin Virol.* 2019; 117: 33-6. doi: 10.1016/j.jcv.2019.05.015.
 129. Revello M G, Zavattoni M, Baldanti F, Sarasini A, Paolucci S, Gerna G. Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus

- load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. *J Clin Virol.* 1999; 14(1): 57-66. doi: 10.1016/s1386-6532(99)00016-5.
130. Ohyama S, Fujioka K, Fukushima S, Abe S, Ashina M, Ikuta T, et al. Diagnostic value of cytomegalovirus IgM antibodies at birth in per-confirmed congenital cytomegalovirus infection. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(13). doi: 10.3390/ijms20133239.
 131. Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Papa I, Gabrielli L, Guerra B, et al. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics.* 2006; 117(1): e76-83. doi: 10.1542/peds.2005-0629.
 132. Boppana S B, Ross S A, Novak Z, Shimamura M, Tolan R W, Jr., Palmer A L, et al. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA.* 2010; 303(14): 1375-82. doi: 10.1001/jama.2010.423.
 133. Dollard S C, Dreon M, Hernandez-Alvarado N, Amin MM, Wong P, Lanzieri TM, et al. Sensitivity of dried blood spot testing for detection of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA Pediatr.* 2021; 175(3): e205441. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.5441.
 134. Kimberlin D W, Acosta E P, Sanchez P J, Sood S, Agrawal V, Homans J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis.* 2008; 197(6): 836-45. doi: 10.1086/528376.
 135. Luck S E, Emery V C, Atkinson C, Sharland M, Griffiths PD. Compartmentalized dynamics of cytomegalovirus replication in treated congenital infection. *J Clin Virol.* 2016; 82: 152-8. doi: 10.1097/INF.0000000000001763.
 136. Alarcón R J, Alarcón V Y, Hering A E, Buccioni V R. Curvas antropométricas de recién nacidos chilenos. *Revista Chilena Pediatr.* 2008; 79: 364-72. Retrieved from http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062008000400003&nrm=iso.
 137. Pittaluga P E, Díaz A V, Mena N P, Corvalán V S. Curva de crecimiento intrauterino para prematuros entre 23 a 36 semanas de edad gestacional. *Revista Chilena Pediatr.* 2002; 73: 135-41. Retrieved from http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062002000200005&nrm=iso.
 138. Marsico C, Aban I, Kuo H, James S H, Sanchez P J, Ahmed A, et al. Blood viral load in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Dis.* 2019; 219(9): 1398-406. doi: 10.1093/infdis/jiy695.
 139. Smiljkovic M, Le Meur J B, Malette B, Boucoiran I, Minsart A F, Lamarre V, et al. Blood viral load in the diagnostic workup of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2020; 122: 104231. doi: 10.1016/j.jcv.2019.104231.
 140. Troendle Atkins J, Demmler G J, Williamson W D, McDonald J M, Ista A S, Buffone G J. Polymerase chain reaction to detect cytomegalovirus DNA in the cerebrospinal fluid of neonates with congenital infection. *J Infect Dis.* 1994; 169(6): 1334-7. doi: 10.1093/infdis/169.6.1334.
 141. Ouellette C, Ronchi A, Mejias A, Chavez-Bueno S, Salamon D, Pugni L, et al. 998: Detection of cytomegalovirus (CMV) in cerebrospinal fluid of infants with congenital cmv infection: is it worth doing the lumbar puncture? *Open Forum Infect Dis.* 2014; 1(Suppl 1): S292. https://academic.oup.com/ofid/issue/1/suppl_1?page=6.
 142. Goycochea-Valdivia W A, Baquero-Artigao F, Del Rosal T, Frick M A, Rojo P, Echeverría M J, et al. Cytomegalovirus DNA detection by polymerase chain reaction in cerebro spinal fluid of infants with congenital infection: associations with clinical evaluation at birth and implications for follow-up. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(10): 1335-42. doi: 10.1093/cid/cix105.
 143. Czech-Kowalska J, Jedlińska-Pijanowska D, Kasztelewicz B, Klodzinska M, Pietrzyk A, Sarkaria E, et al. The limitations of cytomegalovirus DNA detection in cerebrospinal fluid of newborn infants with congenital CMV infection: a tertiary care neonatal center experience. *Pediatr Infect Dis J.* 2021; 40(9): 838-45. doi: 10.1097/INF.0000000000003205.
 144. Gaur P, Ffrench-Constant S, Kachramanoglou C, Lyall H, Jan W. Is it not time for international guidelines to combat congenital cytomegalovirus infection? A review of central nervous system manifestations. *Clin Radiol.* 2020; 75(8): 644 e7- e16. doi: 10.1016/j.crad.2020.02.009.
 145. Cantej J B, Sisman J. The etiology of lenticulostriate vasculopathy and the role of congenital infections. *Early Hum Dev.* 2015; 91(7): 427-30. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.04.005.
 146. Smiljkovic M, Renaud C, Tapiero B, Lamarre V, Kakkar F. Head ultrasound, CT or MRI? The choice of neuroimaging in the assessment of infants with congenital cytomegalovirus infection. *BMC Pediatr.* 2019; 19(1): 180. doi: 10.1186/s12887-019-1562-z.
 147. Noyola D E, Demmler G J, Nelson C T, Griesser C, Williamson W D, Atkins J T, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2001; 138(3): 325-31. doi: 10.1067/mpd.2001.112061.
 148. Capretti M G, Lanari M, Tani G, Ancora G, Sciutti R, Marsico C, et al. Role of cerebral ultrasound and magnetic resonance imaging in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Brain Dev.* 2014; 36(3): 203-11. doi: 10.1016/j.braindev.2013.04.001.
 149. Antonov N K, Ruzal-Shapiro C B, Morel K D, Millar W S, Kashyap S, Lauren C T, et al. Feed and Wrap MRI Technique in Infants. *Clin Pediatr (Phila).* 2017; 56(12): 1095-103. doi: 10.1177/0009922816677806.
 150. Sánchez D N, Castoldi L M F, Stecher G X. RM de encéfalo sin anestesia en pacientes recién nacidos: Experiencia inicial en Clínica Alemana de Santiago. *Revista chilena de radiología.* 2014; 20: 143-8. Retrieved from http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082014000400004&nrm=iso.
 151. Dhondt C, Maes L, Rombaut L, Martens S, Vanaudenaerde S, Van Hoecke H, et al. Vestibular function in children with a congenital cytomegalovirus infection: 3 years of follow-up. *ear hear.* 2020; 42(1): 76-86. doi: 10.1097/AUD.0000000000.
 152. Cohen V J, Cohen V M. Citomegalovirus congénito: rol etiológico en la sordera del niño. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2014; 25(3): 425-31. doi: [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(14\)70059-8](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(14)70059-8).
 153. Year 2019 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *J Early Hearing Detection Intervention.* 2019; 4(2): 1-44. doi: 10.15142/fptk-b748.
 154. Natale F, De Curtis M, Bizzarri B, Orlando M P, Ralli M, Liuzzi G, et al. Isolated auditory neuropathy at birth in congenital cytomegalovirus infection. *Italian J Pediatr.* 2020; 46(1): 3. doi: 10.1186/s13052-019-0767-y.
 155. Awad R, Oropeza J, Uhler K M. Meeting the Joint Committee on Infant Hearing Standards in a Large Metropolitan Children's Hospital: Barriers and Next Steps. *Am J Audiol.* 2019;28(2):251-9. Epub 2019/05/16. doi: 10.1044/2019_AJA-18-0001.
 156. Tratamiento de hipoacusia moderada severa y profunda en personas menores de 4 años. <https://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-article-18921.html>.
 157. Hipoacusia sensorioneural en el prematuro. <https://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-article-18875.html>.
 158. Coats D K, Demmler G J, Paysse E A, Du LT, Libby C. Ophthalmologic findings in children with congenital cytomegalovirus infection. *J AAPOS.* 2000; 4(2): 110-6. doi: 10.1067/mpa.2000.103870.
 159. Capretti M G, Marsico C, Guidelli Guidi S, Ciardella A, Simonazzi G, Galletti S, et al. Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2017; 97: 59-63. doi: 10.1016/j.jcv.2017.11.001.

160. Ghekiere S, Allegaert K, Cossey V, Van Ranst M, Cassiman C, Casteels I. Ophthalmological findings in congenital cytomegalovirus infection: when to screen, when to treat? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2012; 49(5): 274-82. doi: 10.3928/01913913-20120710-03.
161. Jin H D, Demmler-Harrison G J, Coats D K, Paysse E A, Bhatt A, Edmond J C, et al. Long-term visual and ocular sequelae in patients with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2017; 36(9): 877-82. doi: 10.1097/INF.0000000000001599.
162. Lawrence M M, Feind C R. Vestibular responses to rotation in the newborn infant. *Pediatrics*. 1953; 12(3): 300-6. Retrieved from <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/12/3/300.full.pdf>.
163. Kimberlin D W, Lin C Y, Sanchez P J, Demmler G J, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2003; 143(1): 16-25. doi: 10.1016/s0022-3476(03)00192-6.
164. Kimberlin D W, Jester P M, Sanchez P J, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels M G, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015; 372(10): 933-43. doi: 10.1056/NEJMoa1404599.
165. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of AIDS. Division of AIDS (DAIDS) table for grading the severity of adult and pediatric adverse events, corrected version 2.1. [July 2017]. Disponible en: <https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daidsgradingcorrectedv21.pdf>.
166. Lanzieri T M, Chung W, Flores M, Blum P, Caviness A C, Bialek S R, et al. Hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 2017; 139(3). doi: 10.1542/peds.2016-2610.
167. Torrecillas V, Allen CM, Greene T, Park A, Chung W, Lanzieri TM, et al. Should You follow the better-hearing ear for congenital cytomegalovirus infection and isolated sensorineural hearing loss? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 162(1): 114-20. doi: 10.1177/0194599819880348.
168. Bernard S, Wiener-Vacher S, Van Den Abbeele T, Teissier N. Vestibular disorders in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 2015; 136(4): e887-95. doi: 10.1542/peds.2015-0908.
169. Khalil A, Heath P, Jones C, Soe A, Vile Y G on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Congenital cytomegalovirus infection: update on treatment. scientific impact paper No. 56. *Br J Obstet Gynecol* 2018; 125:e1-e11. doi: 10.1111/1471-0528.14836.
170. Sakamoto A, Moriuchi H, Matsuzaki J, Motoyama K, Moriuchi M. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in children with autism spectrum disorder but no other major neurologic deficit. *Brain Dev*. 2015; 37(2): 200-5. doi: 10.1016/j.braindev.2014.03.016.
171. Topham J D, Miller J A, Wright G W, Turcich M, Vinson S S, Iovino I, et al. Inattention and hyperactivity in children with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus. *J Dev Behav Pediatr*. 2019; 40(9): 743-50. doi: 10.1097/DBP.0000000000000740.
172. Pass R F, Fowler K B, Boppana S B, Britt W J, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol*. 2006; 35(2): 216-20. doi: 10.1016/j.jcv.2005.09.015.
173. MacDonald H, Tobin J H. Congenital cytomegalovirus infection: a collaborative study on epidemiological, clinical and laboratory findings. *Dev Med Child Neurol*. 1978; 20(4): 471-82. doi: 10.1111/j.1469-8749.1978.tb15248.x.
174. Stagno S, Pass R F, Thomas J P, Navia J M, Dworsky M E. Defects of tooth structure in congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 1982; 69(5): 646-8. Retrieved from <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/69/5/646.full.pdf>.
175. Britt W. Chapter 23: Cytomegalovirus. In: Remington, Klein, Wilson, Maldonado & Nizet. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Remington JS, Klein JA, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, eds. 7th edition. 2011. Elsevier, W.B. Saunders, Philadelphia. Pages 706-55.
176. https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2015/10/2007_Normas-para-el-Optimo-de-búsqueda-masiva-de-Fenilcetonuria.pdf.
177. Ronchi A, Shimamura M, Malhotra P S, Sanchez P J. Encouraging postnatal cytomegalovirus (CMV) screening: the time is NOW for universal screening! *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017; 15(5): 417-9. doi: 10.1080/14787210.2017.1303377.
178. Hilditch C, Liersch B, Spurrier N, Callander E J, Cooper C, Keir A K. Does screening for congenital cytomegalovirus at birth improve longer term hearing outcomes? *Arch Dis Child*. 2018; 103(10): 988-92. doi: 10.1136/archdischild-2017-314404.
179. Cannon M J, Griffiths P D, Aston V, Rawlinson W D. Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit? *Rev Med Virol*. 2014; 24(5): 291-307. doi: 10.1002/rmv.1790.
180. Kaye C I, Committee on G, Accurso F, La Franchi S, Lane P A, Hope N, et al. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics*. 2006; 118(3): 934-63. doi: 10.1542/peds.2006-1783.
181. Williams E J, Kadambari S, Berrington J E, Luck S, Atkinson C, Walter S, et al. Feasibility and acceptability of targeted screening for congenital CMV-related hearing loss. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014; 99(3): F230-6. doi: 10.1136/archdischild-2013-305276.
182. Vancor E, Shapiro E D, Loyal J. Results of a targeted screening program for congenital cytomegalovirus infection in infants who fail newborn hearing screening. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019; 8(1): 55-9. doi: 10.1093/jpids/pix105.
183. Rawlinson W D, Palasanthiran P, Hall B, Al Yazidi L, Cannon M J, Cottier C, et al. Neonates with congenital cytomegalovirus and hearing loss identified via the universal newborn hearing screening program. *J Clin Virol*. 2018; 102: 110-5. doi: 10.1016/j.jcv.2018.03.006.
184. Alarcon Allen A, Baquero-Artigao F, Grupo de estudio de la infección por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología P. Review and guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of post-natal cytomegalovirus infection. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74(1): 52 e1- e13. doi: 10.1016/j.anpedi.2010.05.024. doi: 10.1016/j.anpedi.2010.05.024.
185. Escosa-García L, Baquero-Artigao F, Noguera Julian A, Blazquez Gamero D, miembros del Comité Científico del Registro Estatal de Infección Congénita por C. Cytomegalovirus screening in less than 1500 g premature newborns. National Congenital Cytomegalovirus Disease Registry Scientific committee. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 83(1): 70-1. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.02.019
186. Lazzarotto T, Blazquez-Gamero D, Delforge M L, Foulon I, Luck S, Modrow S, et al. Congenital cytomegalovirus infection: a narrative review of the issues in screening and management from a panel of European experts. *Front Pediatr*. 2020; 8:13. doi: 10.3389/fped.2020.00013
187. Lunardi S, Lorenzoni F, Ghirri P. Universal screening for congenital CMV infection. Update crit issues infant neonatal care. Published online 2020: 1-14. doi: 10.5772/intechopen.89611.