

Serie de casos de pacientes con infección connatal a citomegalovirus sintomática en el Servicio de Recién Nacidos del Centro Hospitalario Pereira Rossell

Case studies of patients with connatal symptomatic cytomegalovirus infection at the Pereira Rossell Children Hospital

Relatos de casos de pacientes com infecção por citomegalovírus sintomático congênito no Centro Pediátrico Pereira Rossell

Álvaro Dendi¹, María José Mattos², Helena Sobrero³, Mario Moraes⁴

Resumen

Introducción: la citomegalovirus es la infección connatal con mayor prevalencia y la causa más frecuente de sordera neurosensorial de origen no genético. Es una patología mayormente asintomática hasta en 90% de los casos. Existen en nuestro país escasos datos sobre la epidemiología de esta enfermedad.

Objetivo: conocer el perfil epidemiológico de la citomegalovirus connatal sintomática en el Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Material y método: estudio descriptivo, transversal, longitudinal. Fuente de datos: historias clínicas electrónicas del servicio. Criterios de inclusión: neonatos hospitalizados entre el 1/1/2010 y el 31/12/2018 con reacción en cadena de polimerasa (PCR) para citomegalovirus positiva en orina, saliva o sangre en las primeras tres semanas de vida y al menos una manifestación clínica o paraclínica.

Resultados: 19 pacientes cumplieron los criterios establecidos. Incidencia 0,2/1000 nacidos vivos.

Fallecieron dos pacientes. El diagnóstico fue realizado por PCR en sangre o en orina. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron pacientes pequeños para la edad gestacional, microcefalia y hepatoesplenomegalia. Alteraciones paraclínicas: alteraciones imagenológicas del sistema nervioso central, alteraciones hematológicas y alteraciones del hepatograma. El tratamiento fue iniciado en todos los casos con ganciclovir, pero heterogéneo en la duración y continuación.

Conclusiones: los hallazgos en cuanto a prevalencia de citomegalovirus connatal sintomática, manifestaciones clínicas y paraclínicas son coincidentes con la bibliografía internacional. Es fundamental la creación de un protocolo de manejo del paciente con citomegalovirus connatal.

Palabras clave: Citomegalovirus
Ganciclovir
Recién nacido

1. Dr. Depto. Neonatología. Facultad de Medicina. UDELAR. CHPR.

2. Dra. Depto. Neonatología. Facultad de Medicina. UDELAR. CHPR.

3. Prof. Adj. Dra. Depto. Neonatología. Facultad de Medicina. UDELAR. CHPR.

4. Prof. Agdo. Dr. Depto. Neonatología. Facultad de Medicina. UDELAR. CHPR.
Depto. Neonatología. CHPR.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflictos de intereses.

Fecha recibido: 20 de junio de 2019

Fecha aprobado: 27 de octubre de 2019

doi: 10.31134/AP.90.6.5

Summary

Introduction: cytomegalovirus is a greatly prevalent congenital infection and it is the most common cause of non-genetic sensorineural hearing loss. Mostly, in up to 90% of the cases, is asymptomatic. There is few data in Uruguay regarding its epidemiology.

Objective: to learn about the symptomatic congenital cytomegalovirus epidemiological profile at the Pereira Rossell Children Hospital.

Materials and methods: descriptive transversal longitudinal study. Source of data: electronic medical records. Selection criteria: hospitalized newborns between Jan 1, 2010 and Dec 31, 2018 showing a polymerase chain reaction (PCR) for positive cytomegalovirus in urine, saliva or blood during the first 3 weeks of life and at least one clinical or paraclinical reaction.

Results: 19 patients met the criteria. Incidence: 0,2/1000 of live newborns. Two patients died. A blood or urine PCR test was carried out. The most common clinical symptoms were: small-sized babies for their gestational age, microcephaly, hepatosplenomegaly. Paraclinical alterations: imagological SNC alterations, hematological alterations and hepatogram alterations. Ganciclovir treatment was started in every case, but treatment duration and continuity were heterogeneous.

Conclusions: the findings regarding symptomatic congenital cytomegalovirus prevalence and their clinical and paraclinical symptoms met the international literature findings. It is essential to create a patient management protocol for patients with congenital cytomegalovirus.

Key words: Cytomegalovirus
Ganciclovir
Newborn

Resumo

Introdução: o citomegalovírus é uma infecção congênita muito prevalente e é a causa mais comum de perda auditiva neurossensorial não genética. É principalmente assintomático, em até 90% dos casos. Existem poucos dados no Uruguai sobre a sua epidemiologia.

Objetivo: conhecer o perfil epidemiológico do citomegalovírus congênito sintomático no Hospital Pediátrico Pereira Rossell.

Materiais e métodos: estudo longitudinal transversal descritivo. Fonte dos dados: prontuários eletrônicos. Critérios de seleção: recém-nascidos hospitalizados entre 1º de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2018 que mostraram uma reação em cadeia da polimerase (PCR) para citomegalovírus positivo na urina, saliva ou sangue durante as primeiras 3 semanas de vida e pelo menos uma reação clínica ou para clínica.

Resultados: 19 pacientes preencheram os critérios. Incidência: 0,2/1000 de recém-nascidos vivos. Dois pacientes morreram. Foi realizado um teste de PCR no sangue ou na urina. Os sintomas clínicos mais comuns foram: crianças de pequeno porte para a idade gestacional, microcefalia, hepatoesplenomegalia. Alterações para clínicas: alterações hematológicas, alterações no hepatograma e alterações imagiológicas do SNC. O tratamento com Ganciclovir foi iniciado em todos os casos, mas a duração e a continuidade do tratamento foram heterogêneas.

Conclusões: os resultados referentes à prevalência de citomegalovírus congênito sintomático, assim como os sintomas clínicos e para clínicos concordaram com aqueles achados da literatura internacional. É essencial criar um protocolo de gerenciamento para pacientes com citomegalovírus congênito.

Palavras chave: Citomegalovirus
Ganciclovir
Recém-nascido

Introducción

La infección a citomegalovirus (CMV) es la infección congénita más frecuente en la actualidad, reportándose una prevalencia entre 5 a 20 cada 1.000 nacimientos⁽¹⁾. De éstos, hasta el 85%-90%⁽²⁾ no presentarán sintomatología al nacer. Luego de la infección por CMV, el ser humano se mantiene como portador de la infección viral, pudiendo observarse reactivaciones asociadas a situaciones que modifican la inmunidad del huésped. La transmisión materna fetal de infección por CMV puede producirse por reactivación o debido a una reinfección materna por un serotipo viral diferente, dada la gran variabilidad de serotipos existentes.

La infección primaria es la que conlleva mayor riesgo de transmisión vertical y explica la tercera parte de las infecciones congénitas a CMV. Aunque el riesgo de transmisión vertical debido a infección no primaria es de 1,1% a 1,7%, es la causa de las dos terceras partes de infección congénita por CMV, debido a su alta prevalencia en la población⁽³⁻⁵⁾.

El riesgo de secuelas neurológicas es elevado, compromete tanto a infecciones congénitas por CMV sintomáticas o asintomáticas. Es la causa más frecuente de sordera neurosensorial no genética, con una incidencia de 13% de los pacientes asintomáticos al nacer^(1,2,6).

Se están desarrollando múltiples estrategias preventivas para disminuir la carga de esta enfermedad. Ensayos clínicos en etapas avanzadas están en desarrollo para realizar una vacuna contra el CMV en madres no inmunizadas, basado en la premisa de que la inmunidad previa, tanto natural como inducida, disminuye la tasa de transmisión. No obstante, la vacuna solo genera una protección parcial y mantiene sin resolver el problema de las madres previamente infectadas^(7,8).

Las estrategias educacionales para la prevención de la infección congénita de citomegalovirus sobre el manejo de las secreciones de los niños han demostrado efectividad y son las únicas hasta el momento recomendadas. El *screening* universal de la infección congénita como prevención secundaria ha demostrado costo efectividad^(9,10).

En Uruguay, no se cuenta con datos sobre el perfil epidemiológico de esta enfermedad. Datos regionales, como los reportados por la Sociedad Chilena de Infectología⁽¹¹⁾, muestran altas prevalencias maternas, con una diferencia marcada entre mujeres embarazadas de nivel socioeconómico bajo (hasta el 90%) y en niveles socioeconómicos altos (50%).

Este estudio tiene el objetivo de caracterizar el perfil epidemiológico de la población de recién nacidos afectados de forma sintomática por esta infección en el centro de referencia neonatal de Uruguay.

Material y método

Se realiza un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, transversal. Se define la población como todos los pacientes ingresados en el Servicio de Recién Nacidos del Centro Hospitalario Pereira Rossell de Montevideo en el período comprendido entre el 1° de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2018 que cumplieran con los criterios de inclusión. Se recabaron datos del sistema de historia clínica electrónica del centro.

Se considera como criterio de inclusión en el estudio presentar una PCR en orina, sangre o saliva en las primeras tres semanas de vida y al menos una alteración clínica o paraclínica. Se excluyen dos recién nacidos con diagnóstico de citomegalovirus congénita cuya historia no definía el momento de diagnóstico.

Se define como variables a estudiar la incidencia del CMV congénito (número de casos cada 1.000 nacidos vivos), la mortalidad (porcentaje de niños fallecidos del total de la muestra), hallazgos ecográficos prenatales, búsqueda de citomegalovirus materno en el embarazo, datos antropométricos al nacer, método de estudio para diagnóstico de CMV congénita, muestra biológica en que se realizó, alteraciones clínicas y paraclínicas presentadas en la evolución perinatal, realización de tratamiento, fármaco usado y duración de éste, presencia de efectos adversos y resultado de anatomía patológica de placenta. Se define pequeño para la edad gestacional como menor al percentil 10 para la edad gestacional y microcefalia como perímetro craneano menor al percentil 3 para la edad gestacional. Para los cálculos antropométricos se utilizan las curvas modificadas de Usher y Mc Lean.

Las variables clínicas y extensión lesional se agrupan por tipo de manifestación presentada y se calcula su prevalencia.

En el análisis descriptivo las variables categóricas se expresan en valor absoluto y las variables continuas en medidas de resumen central.

El estudio fue presentado y aprobado por el Comité de Ética del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Resultados

Se identifican 19 recién nacidos en el período que cumplieran con los criterios de inclusión. Las edades gestacionales de la muestra oscilan entre 26 y 42 semanas, con una media de 36 semanas. En cuanto a las medidas antropométricas, siete recién nacidos tuvieron peso adecuado para su edad gestacional y 12 fueron pequeños para la edad gestacional.

Fallecieron dos pacientes de los 19 que cumplían con los criterios de inclusión.

Tabla 1. Hallazgos ecográficos prenatales.

Manifestaciones ecográficas prenatales	Pacientes (n)
Sin alteraciones ecográficas prenatales	10
RCIU aislado	2
Alteración aislada del SNC	1
Microcefalia + alteraciones del SNC	1
RCIU + alteraciones del SNC	1
Polihidramnios	1
RCIU + hipoplasia de huesos largos + anasarca + alteraciones del SNC	1
RCIU + oligoamnios	1
RCIU + microcefalia + alteraciones del SNC + oligoamnios	1

RCIU: restricción de crecimiento intrauterino; SNC: sistema nervioso central; n: número.

De la paraclínica sanguínea materna, 12 madres no cuentan con búsqueda del estado serológico materno. Una mujer presenta durante la gestación PCR en sangre positivo para CMV sin estudio serológico, una con resultado de PCR en líquido amniótico con serología de inmunización previa, cinco presentan patrón de inmunización previa sin otro estudio. En ningún caso se realiza test de avidéz de inmunoglobulina G.

Los hallazgos de la valoración prenatal se representan en la tabla 1. Diez mujeres durante la gestación tienen ecografías prenatales normales.

Se realizó el estudio anatomopatológico de la placenta en siete de 19 casos. En cinco casos se obtienen elementos de infección placentaria por citomegalovirus, en dos casos se consiguieron hallazgos inespecíficos, como vellositis crónica, microangiomas o trombosis compatibles con infección.

En cuanto al diagnóstico posnatal todos los pacientes son diagnosticados mediante técnica de PCR. En siete, se toman exclusivamente muestras sanguíneas; en cinco, muestras de orina, siete pacientes usan simultáneamente muestras en sangre y orina para el diagnóstico. Los resultados en aquellos que tienen dos muestras coinciden como positivos en todos los casos. En ocho de los casos donde se realiza PCR, el estudio fue cuantitativo (carga viral), en el resto fueron cualitativos (cinco pacientes).

Las manifestaciones clínicas por paciente se encuentran resumidas en la tabla 2, estando las manifestaciones paraclínicas resumidas también por paciente en la tabla 3.

Tabla 2. Hallazgos clínicos y sus asociaciones por paciente

Paciente	Presentación clínica	n
P1	Microcefalia + ictericia + elementos neurológicos	1
P2	Microcefalia + shock	1
P3	Ictericia aislada	1
P4	Microcefalia + elementos neurológicos	1
P5	PEG + Petequias + microcefalia + alteraciones neurológicas	1
P6	PEG + microcefalia + alteraciones neurológicas	1
P7	PEG aislado	1
P8 y P18	PEG + microcefalia + Petequias + visceromegalias	2
P9	PEG + Petequias + ictericia	1
P10	PEG + visceromegalias + ictericia + alteraciones neurológicas	1
P11	Visceromegalias + Petequias	1
P12	PEG + SDR	1
P13	Anasarca + síndrome hemorrágico + visceromegalias	1
P14	PEG + microcefalia + Petequias	1
P15	Microcefalia aislada	1
P16	PEG + Petequias + visceromegalia	1
P17	PEG + microcefalia	1
P19	PEG + microcefalia + visceromegalias + alteraciones neurológicas	1

PEG: pequeño para la edad gestacional; SDR: síndrome de dificultad respiratoria; n: número.

En cuanto al tratamiento utilizado, 16 de 19 pacientes reciben tratamiento. En tres casos no se realiza tratamiento por presentar manifestaciones clínicas leves o moderadas.

El inicio de tratamiento es en todos con ganciclovir intravenoso. La media de uso de ganciclovir es de 28 días, con un rango de entre 6 y 45 días.

De los 16 pacientes tratados, ocho realizan tratamiento exclusivamente con ganciclovir y nueve continúan tratamiento con valganciclovir. La media de uso de valganciclovir es de 21 días, con un rango de entre 5 y 40 días.

En cuanto a las reacciones adversas, nueve toleran bien el tratamiento, siete presentan reacciones adversas. De las reacciones adversas, dos pacientes presentan

Tabla 3. Hallazgos paraclínicos y sus asociaciones por paciente.

Paciente	Paraclínica	n
P1	Alteraciones del hepatograma (obstrucción y lesión) Alteraciones estructurales del SNC, alteraciones auditivas Anemia	1
P2	Alteraciones estructurales del SNC Calcificaciones Alteraciones del hepatograma (obstrucción y lesión) Pancitopenia	1
P3	Alteraciones del hepatograma (obstrucción y lesión) Anemia	1
P4	Pancitopenia	1
P5	Plaquetopenia Calcificaciones Alteraciones estructurales del SNC, alteraciones auditivas	1
P6	Plaquetopenia y anemia Alteraciones estructurales del SNC Potenciales evocados y auditivos alterados EEG con sufrimiento cerebral difuso	1
P7	Plaquetopenia y neutropenia	1
P8 y P17	Calcificaciones	2
P9	Anemia y plaquetopenia Calcificaciones Alteraciones del hepatograma (obstrucción y lesión)	1
P10	Neutropenia Alteraciones del hepatograma (obstrucción y lesión)	1
P11 y P14	Paraclínica normal	2
P12	Neumonitis Plaquetopenia Alteraciones del hepatograma (obstrucción y lesión) Calcificaciones	1
P13	Alteraciones estructurales del SNC Alteraciones del fondo de ojo, potenciales visuales alterados Plaquetopenia Ascitis + derrame pericárdico	1
P15	Alteraciones estructurales del SNC	1
P16	Plaquetopenia	1
P18	Alteraciones del hepatograma (obstrucción y lesión) Pancitopenia Hepato-esplenomegalia	1
P19	Alteraciones estructurales del SNC, alteraciones auditivas Calcificaciones Anemia EEG alterado	1

SNC: sistema nervioso central; EEG: electroencefalograma; n: número.

neutropenia aislada, un paciente plaquetopenia aislada y cuatro pacientes presentan ambas complicaciones. Estos últimos, dada la severidad de éstas, obligan a la suspensión del tratamiento.

Discusión

La incidencia de infección connatal por citomegalovirus con presentación sintomática o con expresión clínica en el Servicio de Recién Nacidos del Centro Hospitalario Pereira Rossell entre el 1° de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2018 fue de 0,2/1.000 nacidos vivos. Esta incidencia es menor a la reportada a nivel internacional, comprendida entre 0,15% y 2%⁽⁶⁾. Inagaki y colaboradores reportan una incidencia de 0,4% a 0,6%⁽¹²⁾. Los resultados en el presente estudio pueden deberse a una baja sospecha diagnóstica y subdiagnóstico.

Con respecto al estudio realizado a las pacientes durante la gestación se realiza serología IgG e IgM para infección citomegálica. No se realiza test de avidéz en ningún caso. El test de avidéz es el método más confiable actualmente para diferenciar las pacientes con primoinfección con una especificidad de 100% y sensibilidad de 100% si se realiza a las 16 y 18 semanas de gestación y sensibilidad; 62,5% luego de las 20 semanas. Dado que se ha encontrado de 3% a 10% de pacientes con IgM negativo e IgG con afinidad baja se propone este estudio de forma general⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Solamente en un caso se realiza amniocentesis para confirmar la infección a través de una PCR en líquido amniótico, único método que confirma la infección.

La incidencia de alteraciones en el ultrasonido durante la gestación es de nueve de 19 pacientes (47%), resultados similares a los reportados por Johnson y colaboradores.

Un elemento interesante y poco destacado en la bibliografía internacional está vinculado a la anatomía patológica de la placenta. En siete de 10 pacientes en las cuales se realiza anatomía patológica, presentaron hallazgos patológicos compatibles con infección específica a citomegalovirus, mientras que dos orientaban una infección, resultando en este caso una herramienta útil para la orientación diagnóstica.

En cuanto a la valoración etiológica del recién nacido, se destaca que en 14 de 19 casos se realiza PCR en muestras sanguíneas, siete de ellos fueron estudiados también con PCR en orina.

A 12 pacientes se les realiza PCR en orina, siete de ellos son valorados concomitantemente con PCR en orina y sangre y solamente cinco de 19 son valorados con PCR en muestras de orina de forma exclusiva, siendo la muestra de orina la recomendada actualmente por su ba-

ja invasividad, sensibilidad de 100% y especificidad de 99%⁽¹⁾.

No se utilizó en ningún caso la saliva como muestra biológica para la realización de PCR en tiempo real. El estudio en saliva en las primeras tres semanas de vida es un método de análisis de fácil acceso que se recomienda actualmente para realizar el diagnóstico de infección congénita por CMV como alternativa a la urinaria. Una de las dificultades a tener en cuenta con la muestra en saliva es que puede contaminarse con leche materna, resultando en un falso positivo^(1,16-20).

En ningún caso se realiza el diagnóstico retrospectivo mediante la muestra de sangre de talón de la pesquisa neonatal obligatoria. Este estudio se vuelve particularmente importante una vez transcurridas las tres primeras semanas de vida⁽²¹⁾, presentando una especificidad de 99% y una sensibilidad de 84%.

En cuanto a la valoración de extensión lesional, la presentación clínica y paraclínica de nuestros pacientes no difiere de lo descrito en la bibliografía consultada. Tanto la valoración clínica como paraclínica reflejaron el amplio espectro de repercusión que presenta la infección congénita por CMV^(1,2,16).

Debido al alcance de nuestro estudio y a que la valoración auditiva y visual se realizara para lograr un mayor poder diagnóstico y pronóstico entre los tres y seis meses, no se sacaron conclusiones sobre dichos elementos.

El tratamiento realizado en los 19 recién nacidos se inicia con ganciclovir con una duración media de 27,2 días (5-45 días), ocho de los cuales cumplieron seis semanas de tratamiento con ganciclovir y posteriormente continuaron su tratamiento con valganciclovir por vía oral, con una duración media de 28,2 días (5-42). La alta variabilidad de duraciones se propone asociado a la disponibilidad del fármaco, presencia de efectos adversos y diferencias de criterio clínico, dado que no se contaba con un protocolo establecido de tratamiento.

La recomendación actual es iniciar el tratamiento con valganciclovir vía oral y continuar el tratamiento durante seis meses siempre y cuando el paciente tolere adecuadamente el tratamiento, existiendo fuerte evidencia para sostener esta afirmación^(1,22-26). El inicio con ganciclovir por seis semanas y posteriormente continuar con valganciclovir hasta completar los seis meses, se propone como segunda alternativa^(1,16,27). Los efectos adversos vinculados a la medicación fueron coincidentes con los descritos en la bibliografía^(1,22,28), siete de 19 pacientes presentaron neutropenia, plaquetopenia y sangrado activo. En cuatro casos la severidad de las complicaciones llevó a la suspensión del tratamiento.

En Uruguay no se realiza cribado prenatal ni posnatal de infección por CMV y se desconocen reportes sobre prevalencia de sordera neurosensorial y neurodesarrollo

a largo plazo. Al momento actual se conoce que los pacientes sintomáticos son el 10%-15%⁽²⁾ de los infectados, que hasta el 13%⁽²⁹⁾ de los pacientes asintomáticos pueden desarrollar sordera neurosensorial y peor desarrollo neurológico, y que el tratamiento con ganciclovir/valganciclovir demostró mejorar dicho pronóstico^(1,22,30). Estos resultados deben conducir a considerar el cribado posnatal sistemático como una medida costo-efectiva^(10,18,28).

Conclusiones

Durante el período estudiado obtuvimos 19 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para nuestro trabajo, esto nos permite especular que diez veces más pacientes presentaron una citomegalovirus asintomática y que de ellos, 13% serán los que presentarán secuelas auditivas y del neurodesarrollo a largo plazo.

Se observó gran diversidad de métodos diagnósticos y de protocolos de tratamiento, por lo cual se considera de fundamental importancia la creación de un protocolo de manejo del paciente con infección por citomegalovirus congénita sintomática.

Se deberá realizar un estudio con PCR a nivel poblacional y un adecuado seguimiento de los pacientes positivos para conocer el alcance de esta patología a nivel de nuestro país.

Referencias bibliográficas

1. Luck S, Wieringa J, Blázquez 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.
2. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Infección congénita por citomegalovirus. Barcelona: Hospital Universitari Vall d'Hebron, 2016. Disponible en: http://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Protocolo%20CMV%20conge%CC%81nito%20DEFINITIVO.pdf_.pdf. [Consulta: 12 abril 2019].
3. Kenneson A, Cannon M. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007; 17(4):253-76.
4. Ornoy A, Diav O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006; 21(4):399-409.
5. Wang C, Zhang X, Bialek S, Cannon M. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52(2):e11-3.
6. Anderson B, Gonik B. Perinatal Infections. En: Martin R, Avroy F, Walsh M. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 9 ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier, 2011:407-9.
7. Permar S, Schleiss M, Plotkin S. Advancing our understanding of protective maternal immunity as a guide for development of vaccines to reduce congenital cytomegalovirus infections. *J Virol* 2018; 92(7). DOI: 10.1128/JVI.00030-18

8. **Schleiss M, Permar S, Plotkin S.** Progress toward Development of a Vaccine against Congenital Cytomegalovirus Infection. *Clin Vaccine Immunol* 2017; 24(12). DOI: 10.1128/CVI.00268-17
9. **Gantt S, Dionne F, Kozak F, Goshen O, Goldfarb D, Park A, et al.** Cost-effectiveness of universal and targeted newborn screening for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA Pediatr* 2016; 170(12):1173-80.
10. **Bergevin A, Zick C, McVicar S, Park A.** Cost-benefit analysis of targeted hearing directed early testing for congenital cytomegalovirus infection. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015; 79(12):2090-3.
11. **Stagno S, Pass R, Cloud G, Britt W, Henderson R, Walton P, et al.** Primary cytomegalovirus infection in pregnancy: incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA* 1986; 256(14):1904-8.
12. **Inagaki K, Blackshear C, Palmer A, Hobbs C.** Risk Factors, Geographic distribution, and healthcare burden of symptomatic congenital cytomegalovirus infection in the united states: analysis of a nationally representative database, 2000-2012. *J Pediatr* 2018; 199:118-123.e1.
13. **Prince H, Lapé M.** Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. *Clin Vaccine Immunol* 2014; 21(10):1377-84.
14. **Abdullahi I, Babayo A, Shehu M.** Clinical significance of IgG avidity testing and other considerations in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: a review Update. *Med Sci (Basel)* 2016; 4(1). DOI: 10.3390/medsci4010005
15. **Lazzarotto T, Varani S, Spezzacatena P, Gabrielli L, Pradelli P, Guerra B, et al.** Maternal IgG avidity and IgM detected by blot as diagnostic tools to identify pregnant women at risk of transmitting cytomegalovirus. *Viral Immunol* 2000; 13(1):137-41.
16. **Rawlinson W, Boppana S, Fowler K, Kimberlin D, Lazzarotto T, Alain S, et al.** Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(6):e177-e188.
17. **de Vries J, van der Eijk A, Wolthers K, Rusman L, Pas S, Molenkamp R, et al.** Real-time PCR versus viral culture on urine as a gold standard in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2012; 53(2):167-70.
18. **Ronchi A, Shimamura M, Malhotra P, Sánchez P.** Encouraging postnatal cytomegalovirus (CMV) screening: the time is NOW for universal screening! *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15(5):417-9.
19. **Boppana S, Ross S, Shimamura M, Palmer A, Ahmed A, Michaels M, et al.** Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med* 2011; 364(22):2111-8.
20. **Yamamoto A, Mussi M, Marin L, Brito R, Oliveira P, Coelho T.** Is saliva as reliable as urine for detection of cytomegalovirus DNA for neonatal screening of congenital CMV infection? *J Clin Virol* 2006; 36(3):228-30.
21. **Wang L, Xu X, Zhang H, Qian J, Zhu J.** Dried blood spots PCR assays to screen congenital cytomegalovirus infection: a meta-analysis. *Virol J* 2015; 12:60. DOI: 10.1186/s12985-015-0281-9
22. **Kimberlin D, Lin C, Sánchez P, Demmler G, 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.
23. **Pasternak Y, Ziv L, Attias J, Amir J, Bilavsky E.** Valganciclovir is beneficial in children with congenital cytomegalovirus and isolated hearing loss. *J Pediatr* 2018; 199:166-70.
24. **Rawlinson W, Hamilton S, van Zuylen W.** Update on treatment of cytomegalovirus infection in pregnancy and of the newborn with congenital cytomegalovirus. *Curr Opin Infect Dis* 2016; 29(6):615-24.
25. **Kimberlin D, Acosta E, Sánchez P, 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.
26. **Kimberlin D, Jester P, Sánchez P, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels M, et al.** Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015; 372(10):933-43.
27. **Dollard S, Grosse S, Ross D.** 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.
28. **Oliver S, Cloud G, Sánchez P, Demmler G, Dankner W, Shelton M, et al.** Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol* 2009; 46(Suppl 4):S22-6.

Correspondencia: Dr. Álvaro Dendi.
 Correo electrónico: alvarodendi@gmail.com

Todos los autores declaran haber colaborado en forma significativa.

Álvaro Dendi ORCID 0000-0002-6776-7818, María José Mattos ORCID 0000-0001-5760-2211, Helena Sobrero ORCID 0000-0002-6142-0717, Mario Moraes ORCID 0000-0002-5174-2405