



Original breve

Elena Medina García¹
Arantxa Berzosa²
Marta Illán Ramos²
Victoria Cursach Pedrosa¹
Cristina Aranda Cazón¹
Gloria Herranz Carrillo³
Enrique Criado Vega³
José Tomás Ramos Amador⁴

Descriptivo de los casos de citomegalovirus congénitos en un hospital terciario entre 2017-2023

¹Servicio de Pediatría del Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Clínico San Carlos (IdISSC).

²Servicio de Pediatría del Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Clínico San Carlos (IdISSC). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

³Servicio de Neonatología del Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Clínico San Carlos (IdISSC).

⁴Servicio de Pediatría del Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Universidad Complutense de Madrid (UCM). Instituto de Investigación sanitaria Clínico San Carlos (IdISSC). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Article history

Received: 27 September 2023; Revision Requested: 17 October 2023; Revision Received: 13 November 2023; Accepted: 29 November 2023; Published: 23 May 2024

RESUMEN

Introducción. La infección por citomegalovirus (CMV) es la infección congénita más frecuente en nuestro medio. El objetivo de nuestro estudio fue describir las características de los niños con infección congénita por CMV de un centro terciario en los últimos 6 años.

Material y métodos. Estudio descriptivo retrospectivo en el que se incluyeron todos los niños consecutivos identificados con diagnóstico de infección congénita por CMV atendidos en un hospital terciario de la Comunidad de Madrid entre los años 2017-2023.

Resultados. Se incluyeron 22 niños diagnosticados de CMV congénito. Un 54.5% presentaban diagnóstico prenatal de los cuales un 50% fue en el tercer trimestre, un 25% en el primero y 25% en el segundo. Un 22.7% fueron recién nacidos pretérminos (RNPT). En todos se aisló CMV en orina con carga viral (CV) elevada (mayor de 1000 copias/ml). Cuando se realizó CV en sangre, 11/22 (50%) presentaban CV elevada. Solo un paciente (de 21) presentó CV elevada en LCR. El 45% tenía afectación en la ecografía transfontanelar entre lo que destacaban vasculopatía lenticuloestriada (62%), hemorragia intraventricular (30%) o calcificaciones periventriculares (20%). Un 68% permanecieron asintomáticos. Al nacimiento fueron clasificados recién nacidos con crecimiento intrauterino retardado (CIR) un 20% o se objetivaron alteraciones clínicas o analíticas (neutropenia, plaquetopenia, colestasis). El 32% recibió tratamiento con valganciclovir. El 36% presentó secuelas, siendo las más frecuentes hipoacusia (33%) y en un caso fallecimiento.

Conclusiones. La infección congénita por CMV sigue constituyendo un grave problema de salud pública presente en nuestro medio. Aunque, en la mayoría de casos, sean leves o asintomáticos, debemos tener alta sospecha clínica ante sintomatología o historia materna compatible y realizar un diagnóstico y tratamiento precoces, para evitar o disminuir las secuelas a largo plazo.

Palabras clave: Citomegalovirus congénito, clínica, diagnóstico, tratamiento

A descriptive overview of cases of congenital cytomegalovirus at a tertiary hospital between 2017 and 2023

ABSTRACT

Introduction. Cytomegalovirus infection (CMV) is the most common congenital infection in developed countries. The aim of our study was to describe the features of the children that have congenital CMV infection at our hospital for the last 6 years.

Material and methods. A retrospective descriptive study was designed that included all the children with CMV congenital infection that were diagnosed at tertiary hospital of Madrid Community between 2017 and 2023.

Results. Twenty-two children were included. 54.5% have a prenatal diagnosis, 50% of them were in the third trimester, 25% at first trimester and 25% at the second. 22.7% were preterm. CMV was isolated in all the samples with CV more than 1000 copies/ml. When CMV was made in blood, 11/22 (50%) had a high CV. Only one newborn had a high CV at CRL. 44% have affectation at transfontanelar ultrasound evidenced by vasculopathy (62%), intraventricular hemorrhage (IVH) or periventricular calcifications (20%). 68% were asymptomatic, al-

Correspondence:

Elena Medina García
Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Madrid.
Calle Profesor Martín Lagos, SN, 28040, Madrid, Spain
E-mail: elenamedinag95@gmail.com

though 20% had a retarded intrauterine growth (RIG) at birth or clinical features or analytical were objectified (neutropenia, thrombocytopenia, cholestasis). 33% got treatment with valganciclovir and 33% had sequelae (hearing loss).

Conclusions. CMV congenital infection is still a severe public health issue in developed countries. Most of the cases are mild or asymptomatic even though we should have high clinical suspicion with compatible symptoms and consistent maternal history in order to make an early diagnosis and treatment to prevent or reduce sequelae.

Keywords: Congenital cytomegalovirus, clinical, diagnosis, treatment

INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) es un virus ADN de la familia *Herpesviridae* y continúa siendo la infección congénita más frecuente en nuestro medio con una prevalencia entre 0,5-2% de los recién nacidos [1,2]. En la mayoría de los casos ocurre tras una primoinfección materna (1-4% de las gestantes) produciendo hasta en un 40% de estos casos una transmisión fetal, siendo más frecuente en el tercer trimestre aunque cursando con mayor gravedad si la infección ocurre en primer o segundo trimestre. Hasta el 90% de los recién nacidos serán asintomáticos, pero un 10-15% pueden tener secuelas a largo plazo o fallecer a causa del CMV [1-3].

El diagnóstico de sospecha habitualmente se realiza prenatalmente mediante serología materna que se puede confirmar mediante técnicas de biología molecular como reacción cadena de polimerasa (PCR) en líquido amniótico o en el momento neonatal en orina tanto en el recién nacido asintomático como en aquél con sospecha clínica: trombocitopenia, petequias, hepatoesplenomegalia, afectación del sistema nervioso central (SNC) (como microcefalia, sordera, coriorretinitis) o afectación ecográfica del SNC. Además, es recomendable realizar cribado mediante PCR en orina a los recién nacidos de madre que viven con VIH, prematuros (menores de 32 semanas), bajo peso (o < 1.500 g) o que presenten crecimiento intrauterino retardado (CIR) [1-6,8-10].

Hasta un 40% de los neonatos sintomáticos desarrollarán secuelas a largo plazo, siendo la más frecuente la sordera neurosensorial bilateral (60-75%) [1,4,6,8,9] por lo que es importante realizar un seguimiento prospectivo y multidisciplinar de estos pacientes de forma prolongada por la posibilidad de secuelas a largo plazo, incluso cuando no están presentes al nacimiento.

La indicación de tratamiento es controvertido en pacientes asintomáticos. Se recomienda la administración de valganciclovir oral (16 mg/kg/12h) durante 6 meses en aquellos recién nacidos con afectación del SNC, afectación multiorgánica o que presentan hipoacusia [1, 3-5]. Para la prevención de la infección congénita en mujeres que presentaban primoinfección demostrada en el embarazo, se ha utilizado como uso profiláctico gammaglobulina humana anti-CMV, basado en un primer estudio no aleatorizado donde se documentó infección congénita en el 16% de las mujeres que recibieron tratamiento con la

gammaglobulina humana hasta el parto, frente al 40% que no recibió [10]. Un estudio posterior más amplio aleatorizado no demostró beneficio del uso de gammaglobulina humana anti-CMV [11]. El único tratamiento que ha resultado eficaz en la embarazada es el valganciclovir oral a dosis altas, que reduce la incidencia de infección congénita sintomática como demostró un amplio estudio abierto multicéntrico realizado en Francia [12].

Hoy en día, en nuestro país no hay datos de cuál es la prevalencia de la infección congénita en el recién nacido ya que solo ha sido estudiada en grupos de riesgo específicos, como en niños prematuros o hijos de madre que vive con VIH. Sin embargo, recientemente se ha realizado el primer estudio prospectivo de prevalencia del citomegalovirus congénito en Madrid, en el que se observó que 1 de cada 200 recién nacidos en el Hospital 12 de Octubre presentaban dicha infección. En la actualidad, en la Comunidad de Madrid, no se realiza cribado prenatal ni postnatal debido a la ausencia de vacuna y medidas preventivas que hayan demostrado ser coste-efectivas [13]

El objetivo de nuestro estudio fue describir las características de los niños con infección congénita por CMV de nuestro centro en los últimos 6 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo en el que se incluyeron todos los casos de recién nacidos diagnosticados de CMV congénito del Hospital Clínico San Carlos, Madrid, entre 2017 y 2023.

Se consideró diagnóstico de CMV congénito presentar PCR positiva de CMV en orina en los primeros 15 días de vida. Se consideró CV elevada la detección > 1000 copias/ml. El neonato sintomático se definió como aquel con sintomatología o con hallazgos analíticos o ecográficos compatibles con infección congénita por CMV. Se consideró recién nacidos pretérmino (RNPT) el menor de 37 semanas de edad gestacional. Se considera sintomatología compatible la hepatoesplenomegalia aislada, la microcefalia (PC < percentil 3), bajo peso al nacimiento (Peso < percentil 10 para edad gestacional) o CIR (Peso < percentil 3 para edad gestacional) y alteraciones en el SNC como sordera neurosensorial, coriorretinitis o hipotonía y letargia sin otra causa que lo justifique. Se consideró afectación analítica la presencia de trombocitopenia, hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia conjugada, anemia o leucopenia. Se describió afectación ecográfica como la presencia de calcificaciones periventriculares, vasculopatía o hemorragias intraventriculares, aunque estos hallazgos podrían estar en relación con la prematuridad.

Se recogieron variables epidemiológicas: infección durante el embarazo y trimestre en el que se produce el contagio; sexo, edad gestacional y peso al nacimiento. Se analizaron datos microbiológicos (PCR de CMV, carga viral (CV) en orina, sangre y líquido cefalorraquídeo), de imagen (afectación ecográfica o en resonancia magnética), así como las características clínicas y analíticas, el tratamiento recibido y el desarrollo de secuelas,

Tabla 1 Características pacientes citomegalovirus congénitos			
Características demográficas	Mediana	RIC	
Edad gestacional	38 semanas	23-41 semanas	
Peso al nacimiento	2.920 g	840-3.980 g	
Sintomatología	Sintomáticos (n=7)	Asintomáticos (n=15)	Total (n=22)
Tratamiento	5	2	7
Secuelas	4	4	8

entendidas como tales la hipoacusia, el retraso psicomotor o alteraciones del SNC.

Cada paciente recibió un código numérico anónimo, siendo el único dato que lo identificaba y por tanto no fue necesario solicitar un consentimiento informado del paciente para este estudio.

Se han cumplido los preceptos éticos y legales necesarios para desarrollar este proceso de investigación: se ha recibido la aprobación por parte del Comité de ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico San Carlos (Código Interno: 22/591) y se ha garantizado tanto la seguridad como la confidencialidad de los datos obtenidos de los pacientes a través del cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, en vigor desde el 7 de diciembre de 2018.

En el estudio descriptivo, las variables cuantitativas con distribución no normal mediante la mediana y el rango intercuartílico (RIC). Para las variables cualitativas se han empleado frecuencias absolutas o relativas (%). En el análisis inferencial, para la realización de comparaciones entre variables cualitativas se ha utilizado la prueba exacta de Fischer.

RESULTADOS

Se diagnosticaron 22 pacientes con infección congénita por citomegalovirus (Tabla 1). En el 54,5% se realizó un diagnóstico prenatal (12/22), de los cuales el 25% fue en el primer trimestre (3/12), el 25% en el segundo trimestre (3/12) y el 50% en el tercer trimestre (6/12). La mediana de edad gestacional al nacimiento fue 38 semanas (RIC 25-41). El 22% de los pacientes de la muestra fueron RNPT. La mediana de peso al nacimiento fue 2.920 g (RIC 840-3.980 g).

Todos presentaron carga viral elevada en orina (mediana 1.000.000 copias/ml). El 50% (11/22) presentó CV elevada en sangre, con una mediana de 5628 copias/ml (RIC 153-20.000). Solamente en uno de los neonatos se detectó carga viral en líquido cefalorraquídeo (LCR) aunque fue realizado en 21 de los niños.

Se realizó ecografía transfontanelar en 19 de los recién nacidos. Solo un 45% tuvo afectación ecográfica (10/19). El principal hallazgo fue la vasculopatía, presente en un 50%

(5/10) junto con hemorragia intraventricular grado I (3/10). En dos de estos pacientes (20%) se hallaron calcificaciones periventriculares o lenticulo-estriadas.

En lo referido a la sintomatología, el 68% de los neonatos estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico (15/22). El 32% restante presentó sintomatología variada entre lo que se encontraba los siguientes síntomas clínicos: bradicardia (5%), fiebre (5%) o crecimiento intrauterino retardado tipo 1 (10%). En cuanto los hallazgos analíticos destacaron los siguientes: neutropenia (10%), plaquetopenia (10%) y colestasis (5%).

Respecto al tratamiento, 7/22 recibieron tratamiento (32%), 5 sintomáticos y dos asintomáticos debido a afectación extensa en ecografía. uno recibió ciclo durante 10 días con ganciclovir intravenoso y posteriormente valganciclovir durante 6 meses. el resto recibió tratamiento con valganciclovir exclusivamente durante 6 meses. Uno de ellos, además, requirió administración de factor estimulador de colonias.

Se documentaron secuelas en 8 de los 22 pacientes (32%), 4 de los pacientes sintomáticos y 4 asintomáticos, siendo la hipoacusia la secuela más frecuente (33%), 2 de los niños presentaron disminución de respuesta en potenciales visuales, 1 de ellos tenía hipertensión e hiperreflexia y 1 de los pacientes falleció en probable relación a prematuridad (RN de 32 semanas y 900 gr de peso al nacimiento).

DISCUSIÓN

La infección por CMV congénita sigue constituyendo un grave problema de salud pública en nuestro medio, siendo la infección congénita más frecuente [1], con sintomatología y secuelas en un porcentaje en torno a un 15-20%, similar a la descrita en otros países [9]. Sin embargo, no se ha establecido de rutina un cribado prenatal en nuestro país ni en la mayoría de países de la comunidad europea [8]. A pesar de ello, en nuestro estudio se muestra un elevado porcentaje de diagnóstico durante el embarazo, sobre todo en el primer trimestre, en probable relación al cribado que se realiza en posibles poblaciones de riesgo (sanitarias, contacto con niños en el trabajo, madres que viven con VIH) o en presencia de sintomatología compatible. En cuanto a la epidemiología, la mayor parte de los niños nacen a término, con bajo peso para edad gestacional,

siendo ésta una de las recomendaciones de cribado de CMV en la actualidad [1].

La PCR cualitativa y la cuantificación de carga viral en orina mediante PCR de CMV continúan siendo los métodos de elección para el diagnóstico de infección congénita de CMV en el neonato [1-5], debiendo realizarse en los 15 primeros días de vida. En nuestra serie, todos los niños presentaban PCR positiva y carga viral elevada en orina, al igual que en otras series [8], al ser criterio de inclusión como definición de CMV congénito. Además, se ha demostrado la utilidad de detección de carga viral en sangre que resultó elevada en la mitad de las muestras. En nuestra muestra, destaca la escasa utilidad de la extracción de LCR para estudio, dado que solamente uno de los pacientes mostraba CV en dicho medio. Aunque se ha sugerido que debería incluirse la punción lumbar como estudio de extensión y considerado como valor pronóstico, su uso es controvertido, pues no se ha asociado pronóstico en series amplias [14].

La PCR en orina, más allá de los 15 días de vida, no permite distinguir la infección congénita de la adquirida, por lo que, todos aquellos niños asintomáticos al nacimiento pueden pasar desapercibidos. El único método que se conoce hasta ahora para llevar a cabo un diagnóstico retrospectivo de la infección es mediante una PCR de la muestra de sangre del papel de filtro procedente del cribado neonatal de las enfermedades metabólicas, que adolece de baja sensibilidad.

En nuestra serie la mitad de los casos presentan afectación ecográfica. Además, estos hallazgos eran compatibles tanto con la infección como con la prematuridad de los niños de la muestra, tales como la hemorragia intraventricular o la vasculopatía inespecífica. Por tanto, los hallazgos encontrados no pueden correlacionarse completamente con la aparición de secuelas neurológicas en relación con la infección. De manera análoga ocurre con las secuelas y el fallecimiento, al tratarse de un recién nacido pretérmino de 32 semanas y 900 gramos de peso. A pesar de ello, la secuela más frecuente continúa siendo la hipoacusia, al igual que en el resto de series europeas [5,6,8,9].

El tratamiento empleado, se realizó siguiendo las recomendaciones establecidas [1-6]. En los casos que el paciente estaba ingresado cuando se realizó el diagnóstico se administró tratamiento intravenoso con ganciclovir. Aquellos diagnosticados de forma ambulatoria, en pacientes con secuelas como la hipoacusia, se pautó valganciclovir vía oral durante 6 meses, duración que ha demostrado mejorar la hipoacusia y el desarrollo neurológico comparado con pautas más cortas [5]. No se ha demostrado clara relación de las secuelas ni de la gravedad de las mismas con el tratamiento en nuestra serie, al contrario que en otras series europeas [8] que demuestran disminución de la gravedad de las secuelas en aquellos niños sintomáticos que reciben tratamiento.

Las características de nuestra muestra coinciden con lo publicado en la literatura sobre la clínica, las pruebas diagnósticas y el tratamiento: la mayoría de los recién nacidos son asintomáticos al nacimiento y no requieren tratamiento; la prueba de mayor rentabilidad diagnóstica es la PCR de

CMV en orina en comparación con el resto de las muestras; la secuela más frecuente es la sordera y para el tratamiento de la infección en el recién nacido actualmente se utilizan dos fármacos: valganciclovir oral y de forma excepcional ganciclovir intravenoso.

En lo referente a las limitaciones de nuestro estudio, la validez externa se ve afectada ya que al tener un escaso tamaño muestral no podemos generalizar los resultados de la muestra estudiada a la población de referencia. Además, influye también las características del hospital terciario, que recibe madres y recién nacidos seleccionados de riesgo. Sumado a ello, su naturaleza retrospectiva no permite hacer cálculos sobre la prevalencia de la enfermedad ni valorar sus secuelas en la población general. Además, el carácter retrospectivo del estudio conlleva la pérdida de algunos datos en la recogida de distintas variables y las guías de seguimiento y terapéuticas han sufrido cambios en el tiempo.

En cuanto a la validez interna, la cohorte contiene una muestra homogénea, ya que todos fueron pacientes consecutivos que presentaron PCR positiva en orina en los 15 primeros días de vida. Además, el estudio recopila todos los casos diagnosticados en un centro de tercer nivel y permite conocer la presentación clínica y el abordaje terapéutico realizado. En nuestra serie, confirmamos que la infección congénita por CMV sigue constituyendo un grave problema de salud pública, con elevada morbimortalidad en el recién nacido afecto, y en cuyo abordaje se plantean importantes áreas de mejora. Hoy en día sigue sin existir una indicación clara de cribado gestacional o del recién nacido del citomegalovirus congénito, el cual se debería valorar ya que permitiría evaluar y diagnosticar de forma oportuna y precoz a los recién nacidos y considerar la necesidad de tratamiento. Se deberían realizar estudios a mayor escala que causen impacto y permitan así la toma de decisiones de salud pública. El desarrollo de vacunas eficaces y seguras frente a la infección por CMV es una prioridad. Existen candidatas en estado avanzado, que podría ser esenciales en la prevención de la infección en mujeres seronegativas en edad fértil, y evitar así el contagio durante el embarazo, situación de máximo riesgo de transmisión de CMV congénito [16]

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Esther Culebras, del Servicio de Microbiología del HCSC por el apoyo continuo, así como inestimable ayuda en la determinación y cuantificación de muestras

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que han recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baquero, F. y Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso de la SEIP sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. *An. Pediatría*, 2009. 71 (6) 535-547. doi:10.1016/j.anpedi.2009.07.029
2. Nicloux, M., Peterman, L., Parodi, M. Magny, J. Outcome and management of newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Arch de Pediatr*, 2020. Vol. 27 (3), 160-165. doi: 10.1016/j.arcped.2020.01.006
3. Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL et al. Cytomegalovirus. En: Feigin and Cheery's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7º Ed. Philadelphia. Elsevier Saunders, 2014. p 1969
4. Luck, S., Wieringa, J., Blázquez-Gamero, D. Henneke, P., Schuster, K., Grazia M. et al. Congenital Cytomegalovirus. A European Consensus Statement on Diagnosis and Treatment. *J.Pediatric Infect. Dis.Soc.*, 2017. Vol 36 (12), 1205-1213. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2018.11.001
5. Gant, S., Bitnun, A., Renaud, C., Kakkar, F., Vaudry, W. Diagnosis and management of infants with congenital cytomegalovirus infection. *Paediatr Child Health*, 2017. Vol 22 (2), 72-74. doi: 10.1093/pch/pxx002
6. Walston, F., McDevitt, K., Walter, S. Luck, S., Holland, T. Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Congenital Cytomegalovirus. East of England cCMV guideline, 2018.
7. De la Calle, M., Baquero, F., Rodríguez-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. Vol. 35 (16); 3196-3200. DOI: 10.1080/14767058.2020.1815188
8. Lazzarotto, T., Blázquez-Gamero, D., Delforge, M., 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. *Pediatrics*, 2020. Vol. 31; 8-13. doi: 10.3389/fped.2020.00013
9. Ssetongo, P., Hehny, C., Birungi, P., Roach, M., Spady, J. Frontier, C. et al. Congenital Cytomegalovirus Infection Burden and Epidemiologic Risk Factors in Countries With Universal Screening. *JAMA Network*, 2021. Vol 4, (8), e2120736. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20736
10. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM. Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1350-62. doi: 10.1056/NEJMoa043337.
11. Revello MG, 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; 1316-26. doi: 10.1056/NEJMoa1310214
12. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussiès, L, Stirnemann, J, Magny, J, Couderc, S. et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valaciclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:e1-10. doi: 10.1016/j.ajog.2016.04.003.
13. Blázquez Gamero D, Soriano-Ramos M, Vicente M, Pallás-Alonso CR, Pérez- Rivilla A, García-Álvarez M, et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Congenital Cytomegalovirus Infection in a Screening Program in Madrid (PICCSA Study). *Pediatr Infect Dis J*. 2019; 38(11):1131-113. doi: 10.1097/INF.0000000000002808
14. Goycochea-Valdivia WA, Baquero-Artigao F, Del Rosal T, Frick MA, Rojo P, Echeverría MJ, et al. Cytomegalovirus DNA Detection by Polymerase Chain Reaction in Cerebrospinal Fluid of Infants With Congenital Infection: Associations With Clinical Evaluation at Birth and Implications for Follow-up. *Clin Infect Dis*. 2017; 64(10):1335-1342. doi: 10.1093/cid/cix105
15. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):933-43. doi: 10.1056/NEJMoa1404599
16. Gomes AC, Baraniak IA, Lankina A, Moulder Z, Holenya P, Atkinson C, et al. The cytomegalovirus gB/MF59 vaccine candidate induces antibodies against an antigenic domain controlling cell-to-cell spread. *Nat Commun*. 2023 Feb 23;14(1):1041. doi: 10.1038/s41467-023-36683-x