

Fonseca-Becerra, Carlos Eduardo; Rivera-Tovar, Gina María
Infección congénita por citomegalovirus: presentación de tres casos y revisión de la literatura
Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, vol. 63, núm. 2, abril-junio, 2012, pp. 168-174
Federación Colombiana de Asociaciones de Obstetricia y Ginecología
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=195224225012>



INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS: PRESENTACIÓN DE TRES CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Congenital cytomegalovirus infection: a presentation of three cases and a literature review

Carlos Eduardo Fonseca-Becerra, M.D.¹, Gina María Rivera-Tovar, M.D.²

Recibido: febrero 5/12 – Aceptado: junio 22/12

RESUMEN

La infección perinatal más frecuente es causada por citomegalovirus (CMV), en el feto y el recién nacido esta infección es la principal causa de sordera y compromiso en el desarrollo psicomotor; el tamizaje, diagnóstico y manejo no se han protocolizado en el control prenatal. El pronóstico de estos pacientes dependerá de un manejo adecuado. Se presentan tres casos con el objetivo de revisar el diagnóstico prenatal y el manejo en el neonato.

Materiales y métodos: se muestran tres casos de infección congénita por citomegalovirus diagnosticados en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano de Neiva-Huila, centro de referencia de la región suroccidental de Colombia. Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos de PubMed, Embase, Medline, Lilacs, Cochrane.

Resultados: se encontraron 31 artículos, dos guías basadas en evidencia, seis revisiones sistemáticas, dos consensos de la Asociación Española de Pediatría, cuatro estudios de casos y controles, cuatro

estudios de cohortes, doce revisiones narrativas, un estudio analítico de decisiones y de costos.

Conclusión: el tamizaje rutinario para CMV en el control prenatal no está recomendado. Se debe hacer tamizaje en mujeres gestantes de alto riesgo. El método de tamizaje son la inmunoglobulina IgM específica y el test de avidez por IgG, si esta es baja confirma infección reciente. La prueba confirmatoria es la PCR para CMV. En recién nacidos la prueba de tamizaje es la PCR y el patrón de oro es el cultivo viral. En mujeres con infección gestacional se debe aplicar inmunoglobulina específica para protección fetal.

Palabras clave: citomegalovirus congénito, embarazo, manejo perinatal, recién nacido.

ABSTRACT

The most frequently occurring perinatal infection is caused by cytomegalovirus (CMV); this infection is the main cause of deafness and compromise during psychomotor development in the fetus and the newborn. Screening, diagnosis and management have not been protocolized in prenatal control. The prognosis for such patients will depend on their suitable management. Three cases are presented with the aim of reviewing prenatal diagnosis and newborn management.

¹ Docente recién nacidos, Universidad Surcolombiana. Neiva, Colombia. cefonseca2000@yahoo.com

² Residente Pediatría segundo año, Universidad Surcolombiana. Neiva, Colombia.

Materials and methods: Three cases of congenital CMV infection are presented; they were diagnosed at the Hernando Moncaleano teaching hospital in Neiva (Huila department) which is a reference centre for Colombia's south-western region. A search was made of Medline/PubMed, Embase, Lilacs and the Cochrane library databases.

Results: 31 articles were found: 2 evidence-based guidelines, 6 systematic reviews, 2 consensus opinions/guidelines from the Asociación Española de Pediatría, 4 case-control studies, 4 cohort studies, 12 narrative reviews and 1 analytical decisions and costs study.

Conclusion: Routine screening for CMV during prenatal control is not recommended; screening should be done in high-risk pregnant females. Usual screening methods would include specific immunoglobulin IgM (ELISA) and the G (IgG) antibody avidity test. If such test is low, then this would confirm recent infection; the confirmatory test would be PCR for CMV. PCR is used as the screening test in the newborn and the gold standard would be viral culture. Specific immunoglobulin should be used for fetal protection in females suffering gestational infection.

Keywords: Congenital cytomegalovirus, pregnancy, perinatal management, newborn.

INTRODUCCIÓN

La infección por citomegalovirus (CMV), virus DNA de la familia Herpesviridae, es principal causa de infección viral congénita, afecta 0,2-2,4% de todos los nacidos, y está relacionada con complicaciones severas (1). La infección congénita y neonatal puede ocurrir de tres formas: 1) *in utero*, paso transplacentario durante la viremia materna; 2) al nacer, contaminación en el canal del parto, y 3) en el posparto, por ingesta de leche materna (2). En los recién nacidos puede ocasionar retraso mental y déficit auditivo (3).

La infección por CMV es fácilmente adquirida en la infancia, la seroprevalencia es variable en el mundo, la más alta está relacionada con la pobreza

(4); en los países en vía de desarrollo alcanza un 90% y en los países desarrollados un 60% (5-6). El 1-4% de las mujeres susceptibles presentan una infección primaria durante el embarazo, el 30-40% de estas pueden tener infección fetal con manifestaciones clínicas en un 10%, y riesgo del 70% para desarrollar secuelas. En reinfecciones maternas con anticuerpos preexistentes la probabilidad de infección disminuye a 1-3% con una poca probabilidad de manifestarse clínicamente, y el riesgo de desarrollar secuelas disminuye a un 25%. La infección fetal es más frecuente en el tercer trimestre y más grave en los primeros dos trimestres. La infección congénita puede ser primaria, por reinfección o reactivación. El diagnóstico prenatal busca definir si hay infección en la gestante, si esta es primaria o secundaria, y si hay infección fetal (1, 4).

El tamizaje, diagnóstico y manejo de esta patología no se encuentra protocolizado en el control prenatal, de ahí la importancia del tema para ginecólogos, pediatras y demás personal de salud del país y de la región latinoamericana que atiende a las gestantes. Se presenta esta revisión de la literatura con el objetivo analizar el diagnóstico prenatal y el manejo en el neonato.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Se describen tres casos atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, institución de alta complejidad en salud ubicada en la ciudad de Neiva, al sur de Colombia.

Se obtuvo autorización de los padres para la presentación de los casos, se garantizó la confidencialidad de la información y protección de los derechos del paciente.

Caso 1

Madre primigestante adolescente de 15 años, embarazo de 38 semanas, control prenatal adecuado, prueba para virus de inmunodeficiencia humana (VIH) negativo (-), antígeno de superficie para hepatitis B (AgSHb) negativo, anticuerpos IgG e IgM para toxoplasma negativo. Ecografía de detalle: pre-

senta en sistema nervioso central ventriculomegalia con calcificaciones periventriculares y hepatomegalia. Citogenética de líquido amniótico: cariotipo 46XY, inmunoglobulina G (IgG) para CMV positiva (+), inmunoglobulina M (IgM) para CMV negativa (-). Parto vaginal sin complicaciones, peso 2200 g, talla 48 cm, perímetrocefálico 29,5 cm; presenta síndrome de dificultad respiratoria por lo que se traslada a Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN). Al examen físico se encuentra: microcráneo, paladar ojival, hígado palpable a 4 cm debajo del reborde costal derecho, bazo a 2 cm debajo del reborde costal izquierdo, hipoactivo. Laboratorios iniciales: tiempo de protrombina (TP), 17,5 segundos; tiempo parcial de tromboplastina (TPT), 45 segundos; leucocitos, 7740; neutrófilos, 22,9%; linfocitos, 68,6%; hemoglobina, 14,8; hematocrito, 46%; plaquetas, 138,000. IgG toxoplasma 0,1 negativo, transaminasa glutamico-oxalacética (TGO) 54 UI/l, transaminasa glutámico pirúvica (TGP) 30 UI/l. bilirrubina total 2,8 mg/dl, directa 1 mg/dl. TAC cerebral: ventrículos dilatados con calcificaciones periventriculares confluentes. A las 48 horas de vida presenta episodio convulsivo tónico-clónico generalizado de menos de 1 min, se inicia manejo con fenobarbital (FNB). Reporte de IgG CMV (+), IgM CMV (-). PCR CMV en sangre 33.967 copias/ml; bilirrubina total, 6,9 mg/dl, directa, 5,3 mg/dl; plaquetas, 104.000; TGO, 59 UI/l; TGP, 42 UI/l. Paciente con colestasis y trombocitopenia. Recibió inmunoglobulina específica por 5 dosis: en los días 0-4-8-12-16, en las tres primeras dosis: 4 cc/kg, y en las dos últimas dosis: 2 cc/kg, adicional a ganciclovir 12 mg/kg/día en dos dosis. Valoración oftalmológica: fondo de ojo normal, no lesiones por CMV. Al mes de vida recuperación completa de trombocitopenia, leucocitos normales, persiste colestasis. Se continúa manejo con valganciclovir. Valoración neuropediatría: microcefalia e hipertonia; se recomienda continuar FNB y terapia integral. Potenciales evocados auditivos reportados como normales. En control por consulta externa presenta retraso en el desarrollo psicomotor y pondoestatural.

Caso 2

Recién nacido de 39 semanas con 8 horas de vida, fruto de madre primigestante de 20 años. VDRL no reactivo, AgSHb (-), VIH (-), IgM toxoplasma (-), remitido de primer nivel con diagnóstico antenatal de ventriculomegalia, nace por cesárea por sufrimiento fetal agudo, líquido teñido de meconio, ruptura prematura de membranas de 2 horas; peso 3030 g, talla 49 cm, PC 35 cm. Posterior al nacimiento presenta movimientos mioclónicos en extremidades, por lo que inician manejo con FNB. Tomografía cerebral: hidrocefalia activa, signos de migración transependimaria, colpocefalia, calcificaciones corticales en hemisferios cerebrales y calcificaciones subependimarias. Hallazgos positivos al examen físico: hipoactivo, llanto débil, hipotonía. Laboratorios: hemograma normal, VDRL no reactivo; bilirrubina total 5,6 mg/dl, directa 5,3 mg/dl; TGO, 48 UI/l; TGP, 24 UI/l. A los dos días de vida se palpa hígado a 2 cm debajo de reborde costal derecho y bazo a 3 cm debajo de reborde costal izquierdo. IgM toxoplasma (-), IgM CMV (+). Se inicia manejo con ganciclovir por sospecha de infección congénita (hallazgos en el TAC cerebral, síndrome hepatoesplénico e IgM positiva para CMV). Evolución tórpida, persisten convulsiones focalizadas en cara, episodios de apnea. El paciente fallece a los 8 días de vida, razón por la cual no se pudo confirmar el diagnóstico con PCR.

Caso 3

Paciente de 2 meses de edad, madre G2 de 29 años, control prenatal (+), perfil TORCH(-), parto vaginal de 39 semanas con adaptación neonatal espontánea. peso al nacer 2900 g, grupo sanguíneo de la madre O (+) y del recién nacido: O (-), Programa ampliado de inmunizaciones (PAI): hepatitis B y BCG, alimentado con leche materna más fórmula infantil.

Hallazgos positivos al examen físico de ingreso: ictericia, hígado a 7 cm debajo de reborde costal derecho y bazo a 4 cm debajo de reborde costal izquierdo.

Hiperbilirrubinemia de 14,3 mg/dl a expensas de la directa con 10,1 mg/dl; fosfatasa alcalina, 794 U/L; TGO, 199 U/L; TGP, 154U/L; ecografía hepa-

tobiliar normal. IgM CMV positivo en 1,72. Control de enzimas hepáticas: TGO, 417 UI/L; TGP, 128,1 UI/L; bilirrubina total, 13,9 mg/dl, directa 6,86 mg/dl, indirecta 7,04 mg/dl. Hemograma: leucocitosis de 21200 de predominio linfocítico con 85%. RT-PCR en sangre para CMV 148.357 copias/ml. TAC cerebral sin calcificaciones, valoración oftalmológica normal. Paciente con evolución tórpida, persiste la colestasis, inicio de síndrome febril, empeoramiento de paraclinicos con persistencia de actividad hepatocelular. Hemograma: bicitopenia (anemia y trombocitopenia). Se inicia manejo antiviral intrahospitalario con ganciclovir durante 14 días y posteriormente se continuó manejo con valganciclovir con evolución hacia la mejoría de su colestasis, se completaron 6 semanas de tratamiento con seguimiento ambulatorio por consulta externa.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda: se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos de PudMed, Embase, Medline, Lilacs, Cochrane, con las palabras clave: citomegalovirus congénito, embarazo, congenital cytomegalovirus, pregnancy, perinatal management, newborn. Se buscaron los siguientes tipos de estudios: guías y revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados que evalúen el manejo de la gestante y el neonato con CMV que hubieran incluido gestantes y neonatos con infección sospechada o confirmada por CMV.

RESULTADOS

Se encontraron 31 artículos: dos guías basadas en evidencia, seis revisiones sistemáticas, dos consensos de la Asociación Española de Pediatría, cuatro estudios de casos y controles, cuatro estudios de cohortes, doce revisiones narrativas, y un estudio analítico de decisiones y de costos.

DISCUSIÓN

Diagnóstico prenatal: el método diagnóstico más confiable es la demostración de seroconversión o la detección de IgM específica asociada a un test de

IgG por avidez baja (< 30%) (5-12). En el seguimiento de una gestante el hallazgo de IgG positiva con IgM negativa en el primer trimestre no amerita más controles séricos y se descarta infección activa (9, 13). La IgM puede permanecer positiva hasta 12 meses después de la primera infección, lo que hace necesario valorar la IgG por avidez, si esta es baja indica infección reciente y si es alta indicaría que han transcurrido al menos 3 meses desde la infección, o con menos frecuencia indica que la paciente está presentando una reactivación o reinfección (9, 14).

Siempre que se evidencien hallazgos ecográficos con alteraciones tales como oligohidramnios o polihidramnios, hidrops fetal, RCIU, hepatoesplenomegalia, calcificaciones intrahepáticas, aumento de la ecogenicidad intestinal, microcefalia, dilatación ventricular, atrofia cortical y calcificaciones intracraneales, se debe estudiar la posibilidad de infección en el feto (9).

El diagnóstico de infección fetal debe realizarse con amniocentesis a partir de la semana 21-23 de gestación, y por lo menos 7 semanas después de haberse documentado infección materna primaria (15-17); el cultivo viral del líquido amniótico tiene una especificidad del 100%, pero tiene sensibilidad variable y el reporte se demora hasta 3 semanas; por estas razones el método de elección debe ser la PCR, que tiene una alta sensibilidad (90-98%) y especificidad (92-98%). Además, se ha encontrado una correlación de la presentación con manifestaciones clínicas con cargas virales de 105 copias por ml (18-20). Por otra parte, Carlier en el 2010 encontró en Bélgica que pruebas de IgG e IgM por bioMérieux VIDAS® para CMV en gestantes tienen una sensibilidad del 97,4% y especificidad de 93,7%, (21).

En el caso de no encontrarse afección del feto se plantea el uso de inmunoglobulina 100 U/kg mensual hasta el momento del parto, con informes de prevención significativa, reportando solo un 16% de infección fetal en las madres que recibieron el tratamiento, comparado con un 56% de las que no lo recibieron (22). No se recomienda el manejo con

antivirales para prevenir la infección fetal, por los posibles efectos teratogénicos (23).

Establecida la infección fetal, se han informado beneficios con inmunoglobulina específica dados por una mejoría significativa en el seguimiento ecográfico y una menor incidencia de recién nacidos sintomáticos (22). Con este tipo de manejo se reportan dosis de inmunoglobulina de 200 U/kg de peso en estas pacientes, o administración intraamniótica, a dosis de 400 U/kg de peso fetal (15, 24).

El factor de riesgo más importante para las gestantes es la exposición prolongada con niños menores; un niño menor de 2 años infectado puede excretar virus en saliva y orina durante un promedio de 24 meses, así las mujeres susceptibles a este tipo de contacto tienen un riesgo aumentado de contraer la infección (19).

Picone, en el 2009, publicó una cohorte en Francia de 4287 gestantes, documentando infección congénita por CMV en tres niños y se presentaron dos abortos de fetos infectados. Él propone un estudio más grande con esta misma metodología para definir si es necesario hacer tamizaje a todas las embarazadas (25).

Un recién nacido debe ser evaluado para descartar infección congénita por CMV si existe historia prenatal o estado serológico sugestivo de infección primaria o recurrente por CMV en la madre, o si presenta en las primeras tres semanas de vida signos sugestivos de infección congénita (13). Las búsquedas de infección congénita por CMV se recomienda también en hijos de madres VIH positivas, y en aquellos recién nacidos pretérmino (< 32 semanas o con peso < 1500 g) (9). Los signos más frecuentes en el recién nacido son: petequias, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, ictericia, RCIU, microcefalia, calcificaciones intracraneales, manifestaciones a nivel neurológico, convulsiones, coriorretinitis, hipotonía, alteración en la succión y de una manera lentamente progresiva, pérdida auditiva neurosensorial y retardo mental, estos últimos más evidentes en la edad escolar (13, 17).

El aislamiento del virus mediante cultivo obtenido de orina o saliva es el patrón de oro para el diagnóstico de CMV congénito, el cual debe realizarse dentro de las primeras 2-3 semanas de vida (si se realiza posteriormente no se pueden diferenciar infecciones congénitas de las adquiridas en el periodo posnatal). El uso de PCR para aislar el CMV a partir de muestras obtenidas de orina, saliva y sangre alcanza una sensibilidad y especificidad variable (13, 26).

Suresh *et al.*, en un estudio prospectivo multicéntrico que evaluó la detección en los recién nacidos, comparó PCR en tiempo real en muestras de saliva (líquido) y saliva (seca) con cultivo de saliva obtenidas en el nacimiento. Un total de 177 niños fueron positivos para CMV de 34.989 niños estudiados. La sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos fueron mayores del 90% al emplear PCR en saliva (líquida o seca), lo que nos permite usarla como tamizaje en el diagnóstico de CMV en el recién nacido (27). Se encuentra en evaluación un dispositivo comercial para establecer diagnóstico de infección congénita por CMV en el momento del nacimiento (28).

El tratamiento de los recién nacidos con ganciclovir (GCV) se ha usado en neonatos con infección congénita sintomática por CMV en un intento de disminuir sus secuelas. Se recomiendan dosis IV de 12 mg/kg/día en 2 dosis diarias, durante 6 semanas. En la actualidad, el tratamiento en infección asintomática es controvertido ya que no hay estudios que evidencien su utilidad, y la hipoacusia solo se presenta en máximo un 7% (13).

El efecto adverso más frecuente del GCV es la neutropenia, que aparece hasta en dos tercios de los niños tratados durante 6 semanas. Se recomiendan controles semanales para descartarla (26). Si el recuento absoluto de neutrófilos es < 500 o plaquetas < 50000 debe suspenderse el tratamiento hasta que asciendan a cifras > 750 o > 50000 respectivamente. También se deben realizar pruebas de función hepática y renal cada semana; si la TFG está entre 10 y 19 ml/min/1,73 m² debe darse una dosis diaria de

GCV o valganciclovir (VCGV) hasta que se obtenga un valor por encima de 20 ml/min/1,73 m² (29).

El tratamiento debe continuarse con valganciclovir, el cual ha sido bien tolerado y ha logrado inhibir la replicación viral de forma prolongada, este tiene biodisponibilidad oral de aproximadamente 53,6% a diferencia de la alcanzada por el ganciclovir oral que es tan solo del 4,8% (2, 30), facilitando el manejo ambulatorio. La dosis, si se decide su uso, es de 32 mg/kg/día en 2 dosis por 6 semanas (30).

Sobre la infección posnatal con CMV, la más frecuente es por la leche materna, encontrándose DNA viral hasta el 97% de las pacientes y con un paso a los recién nacidos del 50%. La mayoría de los neonatos infectados estaban asintomáticos, y solo están en riesgo los prematuros menores de 1500 g. El tratamiento solo debe efectuarse en pacientes con compromiso sistémico importante. Si se decide tratamiento se efectúa con ganciclovir y valganciclovir por dos semanas. No hay secuelas tardías y se considera que no se debe suspender la leche materna; no se recomienda la congelación porque igual no suprime el virus, y la pasteurización altera las propiedades inmunológicas de la leche materna. Estudios deberán definir la conducta que se debe seguir sobre el manejo de la leche materna en prematuros de madres con infección por CMV (31). El pronóstico de estos pacientes está documentado en un estudio reciente, donde se demostró que con cargas menores de 10.000 copias/ml no se desarrollaron secuelas, a diferencia de aquellos pacientes con cargas superiores a 25.000 copias/ml quienes presentaron sordera en un 40% (9). En un estudio realizado en pacientes sintomáticos más del 70% de estos con carga viral > 50.000 copias/ml tuvieron un pobre desarrollo neurológico comparado con solo el 4% de pacientes con cargas virales < 3500 copias /ml. (13).

CONCLUSIÓN

El tamizaje rutinario para CMV en el control prenatal no está recomendado. Se debe hacer tamizaje en mujeres gestantes de alto riesgo. El método de tamizaje son la inmunoglobulina IgG e IgM, y el test de avidez por IgG. La prueba confirmatoria es la PCR para CMV. En recién nacidos la prueba de tamizaje es la PCR y el patrón de oro es el cultivo viral. En mujeres con infección gestacional se debe aplicar inmunoglobulina específica para protección fetal.

REFERENCIAS

1. Feldman DM, Timms D, Borgida AF. Toxoplasmosis, parvovirus, and cytomegalovirus in pregnancy. *Clin Lab Med* 2010;30:709-20.
2. Tian C, Asad SA, Weitkamp JH. Congenital infections, Part I: Cytomegalovirus, Toxoplasma, Rubella, and Herpes simplex. *American Academy of Pediatrics* 2010;11:e436-46.
3. de Vries JJ, Vossen AC, Kroes AC, van der Zeijst BA. Implementing neonatal screening for congenital cytomegalovirus: addressing the deafness of policy makers. *Rev Med Virol* 2011;21:54-61.
4. Cannon MJ, Schmid D, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol* 2010;20:202-13.
5. Nigro G, Adler SP. Cytomegalovirus infections during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecology* 2011;23:123-8.
6. Yinon Y, Farine D, Yudin MH. Screening, Diagnosis, and Management of Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65:736-43.
7. Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L, Lanari M, Landini MP. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1285-93.
8. Yinon Y, Farine D, Mark H. Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:348-54.
9. Baquero-Artigao F y Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. *Anales de Pediatría* 2009;71: 535-47.
10. Cahill AG, Odibo AO, Stamilio DM, Macones GA. Screening and treating for primary cytomegalovirus infection in pregnancy: where do we stand? A decision-analytic and economic analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:466.e1-7.

11. Seo S, Sook Y, Park J. Serologic screening of pregnant Korean women for primary human cytomegalovirus infection using IgG avidity test. *Korean J Lab Med* 2009;29:557-62.
12. Feldman B, Yinon Y, Tepperberg Oikawa M, Yoeli R, Schiff E, et al. Pregestational, periconceptional, and gestational primary maternal cytomegalovirus infection: prenatal diagnosis in 508 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:342.e1-6.
13. Gandhi RS, Fernández-Álvarez JR, Rabe H. Management of congenital cytomegalovirus infection: an evidence-based approach. *Acta Paediatr* 2010;99: 509-15.
14. Goh W, Sauvage L. CMV Infection in Pregnancy. *Donald J Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;4:43-50.
15. Nigro G. Maternal-Fetal cytomegalovirus infection: from diagnosis to therapy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:169-74.
16. Al-Hareth Z, Monem F, Megiud N. Is low birth weight a risk indicator for congenital cytomegalovirus infection? *J Infect Dev Ctries* 2010;4:44-7.
17. Kim CS. Congenital and perinatal cytomegalovirus infection. *Korean J Pediatr* 2010;53:14-20.
18. Baquero-Artigao F. Citomegalovirus congénito: ¿es necesario un cribado serológico durante el embarazo? *Enferm Infect Microbiol Clin* 2010;28:363-9.
19. Adler SP, Nigro G, Pereira L. Recent Advances in the Prevention and Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infections. *Semin Perinatol* 2007; 31:10-8.
20. Nyholm JL, Schleiss RM. Prevention of maternal cytomegalovirus infection: current status and future prospects. *Int J Womens Health* 2010;2:23-35.
21. Carlier P, Harika N, Bailly R, Vranken G. Laboratory evaluation of the new Access® cytomegalovirus immunoglobulin IgM and IgG assays. *J Clin Virol* 2010;49:192-7.
22. 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.
23. Biron KK. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. *Antiviral Res* 2006;71:154-63.
24. Nigro G, Pentimalli H, Taverna P, Lituania M, de Tejada BM, et al. Regression of fetal cerebral abnormalities by primary cytomegalovirus infection following hyperimmunoglobulin therapy. *Prenat Diagn* 2008;28:512-7.
25. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Parent Du Châtelet I, Senat MV, Frydman R, et al. A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital. *BJOG* 2009;116:818-23.
26. Kadambari S, Williams EJ, Lucke S, Griffiths P, Sharland M. Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. *Early Hum Dev* 2011;87:723-8.
27. Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, Palmer AL, Ahmed A, Michaels MG, et al. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborn. *N Engl J Med* 2011;364:2111-8.
28. Wacogne B, Guerrini JC, Mangeat T, Benalia H, Pieralli C, Rouleau A, et al. The Medicalip Project: Toward the screening of the cytomegalovirus. *Biomedical engineering* 2011;32:66-8.
29. Lombardi G, Garofoli F, Villani P, Tizzoni M, Angelini M, Cusato M, et al. Oral valganciclovir treatment in newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:1465-70.
30. Baquero-Artigao F. y Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)* 2009;71: 535-47.
31. Hamprecht K, Maschmannb J, Jahn G, Poets CF, Goelz R. Cytomegalovirus transmission to preterm infants during lactation. *J Clin Virol* 2008;41:198-205.

Conflictos de intereses: ninguno declarado.