

Capítulo 64. CITOMEGALOVIRUS CONGÉNITO (CMVc)

Dra. Alejandra Sandoval

I. Introducción

El Citomegalovirus (CMV), es un virus ADN, ubicuo, de la familia Herpesviridae y específico del ser humano (1). Es el principal agente causal de infección congénita y la primera causa de hipoacusia neurosensorial (HNS) no genética y de retardo mental (RM) en la infancia. Pese a lo anterior la HNS congénita sin otras anomalías clínicas rara vez se diagnostica como relacionada con el CMV en la primera infancia (2, 3). Es incluso más frecuente que la mayoría de los defectos de nacimiento (síndrome de Down y espina bífida) y de las condiciones congénitas evaluadas en el cribado a los recién nacidos (RN) de Estados Unidos y Europa (4, 5, 6), convirtiéndose por ende en la causa más común de infección congénita y afectando en forma global al 0,5-2% de todos los RN (4).

II. Incidencia:

La incidencia de la transmisión congénita por CMV se ve muy afectada por la seroprevalencia de CMV en mujeres en edad fértil; estudios prospectivos de mujeres embarazadas indican que la tasa de adquisición de CMV es de 2% anual en el nivel socioeconómico (NSE) medio-alto y 6% en los NSE más bajos (7). En Chile la seroprevalencia materna de CMV más actualizada corresponde al 2005 donde se estudió la seroprevalencia en mujeres embarazadas al momento del trabajo de parto en un hospital público del área suroriente de Santiago, encontrando un 94,6% de mujeres seropositivas (44).

Los estudios han demostrado que existe transmisión de la infección tanto en la primoinfección (30-40%), como en la reinfección o reactivación (1-2%) (4, 9), evidenciando que la inmunidad materna preexistente no previene la transmisión intrauterina o el desarrollo de la enfermedad (10, 11, 12). Debido a que aproximadamente dos tercios de las transmisiones de CMVc ocurre en mujeres seropositivas para CMV, la incidencia de la infección congénita por CMV es alta en las poblaciones de NSE bajo y de alta seroprevalencia de CMV, sin embargo, los déficits neurológicos y el resultado de la enfermedad fetal más grave son más comunes después de la infección primaria materna del primer trimestre (4, 10).

La infección afecta en promedio, al 1% de todos los RN, sin embargo, esta es variable según la población estudiada. En Chile la tasa de infección congénita por CMV en fue de 1,7-1,8% en los años 80-90, no existiendo nuevos registros al respecto (8, 14,45).

III. Cuadro Clínico:

Entre el 10-15% de los niños infectados congénitamente muestran síntomas al nacer, de los cuales 35% tienen HNS, hasta dos tercios tienen déficits neurológicos y 4% muere durante el período neonatal (4, 15). Estos niños desarrollarán también en un 90-95% de los casos alguna secuela neurológica a largo plazo: HNS (58%), RM (55%), parálisis cerebral (12%), defectos visuales (22%) (9, 16). Sin embargo, los niños asintomáticos (90%) también pueden desarrollar HNS (6-23%), microcefalia (2%), RM (4%) y coriorretinitis (2.5%), principalmente durante los primeros dos años de vida (17-23) y la HNS incluso puede presentarse hasta los 6 años (4); en ellos la pérdida de audición es progresiva en el 50%, bilateral en el 50% y de aparición tardía en el 20% de los casos. La progresión se pesquisa en promedio a los 18 meses de vida y la presentación tardía puede manifestarse hasta los 7 años de edad (24).

El compromiso del sistema nervioso central (SNC) es asociado a pérdida progresiva de la audición, retraso del desarrollo sicomotor (RDSM), epilepsia, parálisis cerebral y alteraciones visuales en porcentajes no bien definidos.

El cerebro del feto es especialmente vulnerable a las lesiones causadas por el CMV a raíz de la citotoxicidad directa, inflamación y activación de las células de la microglia, siendo uno de los rasgos más característicos de la infección por CMV la ecogenicidad periventricular que evoluciona posteriormente a quistes del cuerno occipital (13).

La causa del RDSM se cree se debe a la sensibilidad de las células del SNC en crecimiento por los efectos apoptóticos y líticos del CMV, llevando a un daño estructural que puede o no ser visible en estudios de neuroimagen (25).

La HNS asociada a la infección por CMV se debería a un daño coclear y del sistema vestibular secundario a la replicación viral y respuesta inmune a la infección (26, 27). Ésta puede presentarse al momento del parto o en forma tardía, y su severidad varía desde pérdida de audición unilateral a frecuencias altas hasta sordera profunda bilateral, siendo frecuentes la progresión y la fluctuación de la enfermedad.

Debido a que la HNS es la secuela más frecuente de la infección congénita por CMV, logra representar el 25% de todos los casos de sordera infantil en Estados Unidos, resultando en la causa de mayor discapacidad pediátrica a largo plazo (4). Su identificación temprana toma relevancia debido a lo potencialmente tratable de la HNS (3).

IV. Diagnóstico de la infección congénita en el recién nacido:

La sospecha clínica se establece con antecedentes prenatales si es que estos están disponibles. Los RN infectados pueden presentar al nacer diversa sintomatología tal como: trombocitopenia, hepatitis, hepatoesplenomegalia, hipoacusia neurosensorial, coriorretinitis, microcefalia, calcificaciones cerebrales, examen neurológico alterado, etc. (2, 4).

Frente a la sospecha, el diagnóstico se basa en la detección de CMV en cultivos acelerados (shell vial) o RPC (reacción de polimerasa en cadena) de muestras de orina y saliva ya que estas presentan altas y constantes concentraciones de CMV; estas deben ser obtenidas idealmente durante las primeras 3 semanas de vida (8, 29-34), ya que, la excreción viral después de ese plazo puede reflejar una infección adquirida (canal del parto o leche materna). El gold standard hasta ahora es la muestra de orina. La RPC para CMV en muestras de sangre almacenada en papel filtro prometió ser un buen método de detección (33), sin embargo, un reciente estudio a gran escala demostró que la RPC en papel filtro tuvo falla para identificar la mayoría de los CMV, obteniéndose una sensibilidad aproximada de un 30% comparándola con muestras de cultivo en saliva (35). El diagnóstico no debe basarse en RCP de sangre ya que, una carga viral negativa no descarta el diagnóstico (47) ya que entre un 10 a 20% de los RN no tienen viremia detectable al momento de la evaluación, si no que más bien es oscilante y puede obtenerse un falso negativo. (46,47)

Como parte complementaria de la evaluación general del paciente debe incluir, recuento hematológico con recuento de plaquetas, pruebas hepáticas (GOT, GPT, GGT, bili total y directa), función renal (BUN, crea), RPC de CMV en este caso como se mencionó no para hacer diagnóstico si no para evaluar carga viral, porque si bien, aún no existe un valor de corte de CV que permita realizar la diferencia entre RN sintomáticos de 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-severa cercana al 75% y que requiera tratamiento antiviral (48).

Estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR): la pesquisa de ADN de CMV en LCR se ha relacionado con la alteración del neurodesarrollo en estudios pequeños, no randomizados de la década de los 90 (49), sin embargo la indicación de punción lumbar en el estudio de un RN con CMVc es aún controversial, especialmente en los RN asintomáticos. Goycochea-Valdivia W et al (50), realizaron un estudio retrospectivo, utilizando la base de datos española de CMVc.

De un total de 136 RN evaluados con punción lumbar y estudio de ADN CMV en LCR, 21 (15,4%) de los RN presentaron un LCR positivo; 17(22%) del grupo sintomático y sólo 4 (6,8%) en pacientes clasificados como asintomáticos. Si bien los 4 pacientes asintomáticos recibieron tratamiento antiviral y presentaron seguimiento a corto plazo para determinar el pronóstico neurológico final, faltan estudios prospectivos para determinar la necesidad de la punción lumbar en el estudio de un RN con CMVc, pero la detección de ADN de CMV hace al menos considerar la necesidad de tratamiento antiviral y en algunos países sobre todo europeos, se recomienda el estudio con punción lumbar para verificar alteraciones en el citoquímico y RPC de CMV (28).

V. Tratamiento:

Debido a que las complicaciones neurológicas asociadas al CMV continúan desarrollándose a lo largo de los primeros 2 años de vida en pacientes infectados congénitamente, la supresión de la replicación del CMV puede prevenir o mejorar algunas de estas secuelas. Hasta ahora los grupos de expertos sólo recomiendan el tratamiento del CMV congénito sintomático. Hace varios años el Grupo Colaborativo Antiviral estableció que el tratamiento por 6 semanas con ganciclovir intravenoso (6 mg/kg cada 12 horas), mostró una clara mejoría en el outcome de audición en RN tratados, siendo el mayor efecto adverso la neutropenia, un efecto secundario conocido de esta droga, que se produjo en dos terceras partes de los RN (39). El mismo grupo posteriormente realizó un estudio farmacocinético que confirmó que el valganciclovir oral en neonatos alcanzó niveles plasmáticos similares al ganciclovir y tenía un perfil de efectos secundarios similares, proporcionando así una opción práctica oral para el tratamiento de la enfermedad por CMV congénita (40). Finalmente la última publicación de este Grupo fue el uso de valganciclovir oral por 6 meses en comparación con el uso clásico de 6 semanas obteniéndose mejoría de la audición y del neurodesarrollo a los 2 años significativamente mejor el grupo de uso por 6 meses. Por otra parte, la incidencia de neutropenia fue similar en los grupos tratados con placebo y valganciclovir tratados entre 6 semanas y 6 meses de tratamiento, lo que sugiere que la neutropenia en los bebés tratados con valganciclovir puede ser al menos en parte atribuible a la infección viral (15). Por lo tanto, los niños con infección congénita por CMV que muestran secuelas neurológicas asociadas al CMV deben recibir tratamiento con valganciclovir y tener controles hematológicos, función renal y pruebas hepáticas (4). Debiera ser vigilado y controlado por infectólogo pediatra.

A pesar que entre 10-20% de los niños asintomáticos pueden desarrollar secuelas como HNS tardía, se necesita aún más estudios para determinar si estos pacientes se beneficiarían con el tratamiento antiviral (4).

VI. Prevención:

Debido a que no existe la vacunación y las opciones de tratamiento antenatal son limitadas, la prevención y/o reducción de CMV congénito debe centrarse en las medidas educativas y de higiene para todas las mujeres en edad fértil. Las mujeres con mayor riesgo de infección primaria incluyen a los trabajadores de cuidado de niños y personas con niños pequeños en el hogar. Todas las mujeres en edad fértil, independientemente de la presencia o ausencia de factores de riesgo, deben ser aconsejados que su riesgo personal de adquisición de CMV puede reducirse significativamente con una higiene adecuada y las prácticas de comportamiento.

Recientemente en relación a este tema Revello y cols proporcionaron los datos de un estudio controlado que proporciona pruebas de que una intervención basada en la de identificación de mujeres embarazadas, CMV seronegativos con educación higiene, previene significativamente la infección materna. A la espera de la vacuna contra el CMV esté disponible, la intervención descrita puede representar una estrategia responsable y aceptable prevención primaria para reducir el CMV congénito.

VII. Seguimiento:

El seguimiento debe ser por equipo multidisciplinario y dentro de ello lo más importante es el seguimiento por otorrinolaringología, debido a la posibilidad de secuelas tardías o progresión del cuadro inicial. Debiera realizarse un control cada 6 meses los primeros 3 años y posterior anual hasta los 6 años.

Controles de Neurología y oftalmología debieran realizarse en el seguimiento según los hallazgos iniciales encontrados y de acuerdo con lo que determine el especialista e infectólogo pediatra debiera controlar efectos adversos a la terapia, con control semanal por un mes de hemograma, pruebas hepáticas, función renal y se amerita carga viral en sangre con RPC. Luego según hallazgos.

Esta guía está sujeta a cambios, según la actualización de la guía nacional en lo relacionado a CMV, que pronto estará disponible.

Bibliografía

- 1.- Choudhary A, Pati SK, Patro RK, Deorari AK, Dar L. Comparison of conventional, immunological and molecular techniques for the diagnosis of symptomatic congenital human cytomegalovirus infection in neonates and infants. *Indian J Med Microbiol.* 2015 Feb;33 Suppl:15-9.
- 2.- Stagno S. 1986. Cytomegalovirus infection: a pediatrician's perspective. *Curr Probl Pediatr*; 16 (11):629-67.
- 3.- 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 Apr;65:41-5.
- 4.- Bialas KM, Swamy GK, Permar SR. Perinatal cytomegalovirus and varicella zoster virus infections: epidemiology, prevention and treatment. *Clin Perinatol.* 2015 Mar;42 (1):61-75.
- 5.- Gold E, Nankervis GA. 1982: *Cytomegalovirus*. In: Evans AS, ed. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*, New York: Plenum; :167-186.
- 6.-Krech U, Jung M, Jung F. 1971: *Cytomegalovirus Infections of Man*, Basel: S Karger; :28.
- 7.- Stagno S, Pass RF, Cloud G, et al. 1986: Primary cytomegalovirus infection in pregnancy: incidence, transmission to fetus and clinical outcome. *JAMA* ; 256:1904-1908.
- 8.- Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, et al. 1982: Maternal cytomegalovirus infection and perinatal transmission. *Clin Obstet Gynecol* ; 25:563-576.
- 9.- Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. 1992. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med*;326(10):663-7.
- 10.- Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. 1999. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics*;104(1 Pt 1):55-60.

- 11.- Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. 2001. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med*;344(18):1366-71.
- 12.- Revello MG, Gerna G. 2002. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev*;15(4):680-715.
- 13.- [Hui L](#), [Wood G](#). Perinatal outcome after maternal primary cytomegalovirus infection in the first trimester: a practical update and counseling aid. [Prenat Diagn](#). 2015 Jan;35(1):1-7.
- 14.- Perlman JM, Argyle C. 1992: Lethal cytomegalovirus infection in preterm infants: clinical, radiological, and neuropathological findings. *Ann Neurol* ; 31:64-68.
- 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.
- 16.- Harris S, Ahlfors K, Ivarsson S, et al.1984: Congenital cytomegalovirus infection and sensorineural hearing loss. *Ear Hear* ; 5:352-355.
- 17.- Williamson WD, Percy AK, Yow MD, et al. 1990: Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. Audiologic, neuroradiologic and neurodevelopmental abnormalities during the first year. *Am J Dis Child* ; 144:1365-1368.
- 18.- Ivarsson SA, Lernmark B, Svanberg L. 1997: Ten-year clinical, developmental and intellectual follow up of children with congenital cytomegalovirus infection without neurologic symptoms at one year of age. *Pediatrics* ; 99:800-803.
- 19.- Kashden J, Frison S, Fowler K, et al. 1998: Intellectual assessment of children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Dev Behav Pediatr* ; 19:254-259.
- 20.- Hicks T, Fowler K, Richardson M, et al. 1993: Congenital cytomegalovirus infection and neonatal auditory screening. *J Pediatr* ; 123:779-782.
- 21.- Spector SA, Merrill R, Wolf D, Dankner WM. 1992: Detection of human cytomegalovirus in plasma of AIDS patients during acute visceral disease by DNA amplification. *J Clin Microbiol* ; 30:2359-2365.
- 22.- Nelson CT, Ista AS, Wilkerson MK, Demmler GJ. 1995: PCR detection of cytomegalovirus DNA in serum as a diagnostic test for congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Microbiol* ; 33:3317-3318.
- 23.- Demmler GJ, Buffone GJ, Schimbor CM, et al. 1988: Detection of cytomegalovirus in urine from newborns by using polymerase chain reaction DNA amplification. *J Infect Dis* ; 158:1177-1184.
- 24.- Johansson PJH, Jonsson M, Ahlfors K, et al. 1997: Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection performed by polymerase chain reaction in blood stored on filter paper. *Scand J Infect Dis*; 29:465-468.

- 25.- Dahle AJ, McCollister FP, Stagno S, et al. 1979: Progressive hearing impairment in children with congenital cytomegalovirus infection. *J Speech Hear Disord*; 44:220-229.
- 26.- Stagno S, Reynolds DW, et al. 1977: Auditory and visual defects resulting from symptomatic and subclinical congenital cytomegaloviral and toxoplasma infections. *Pediatrics* ; 59:669-678.
- 27.- Nishida K, Morioka I, Nakamachi Y, Kobayashi Y, Imanishi T, Kawano S, et al. Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment. *Brain Dev.* 2015 Aug 14.
- 28.- Baquero-Artigao F; Grupo_de_estudio_de_la_infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. [Consensus document from the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) on the diagnosis and treatment of congenital cytomegalovirus infection]. *An Pediatr (Barc)*. 2009 Dec;71(6):535-47.
- 29.- Griffiths P, Baraniak I, Reeves M. The pathogenesis of human cytomegalovirus. *J Pathol.* 2015 Jan;235(2):288-97.
- 30.- Dzierzahowska D, Augustynowicz E, Gzyl A, et al. 1997: Application of polymerase chain reaction (PCR) for the detection of DNA-HCMV in cerebrospinal fluid of neonates and infants with cytomegalovirus infection. *Neurol Neurochir Pol* ; 31:447-462.
- 31.-Revello MG, Zavattoni M, Baldanti F, Sarasini A, Paolucci S, Gerna G. 1999: Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. *J Clin Virol*;14(1):57-66.
- 32.-Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Papa I, Gabrielli L, Guerra B, Landini MP, Faldella G. 2006: Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics*;117(1):e76-83.
- 33.- Barbi M, Binda S, Caroppo S, Primache V, Dido P, Guidotti P, Corbetta C, Melotti D. 2001: CMV gB genotypes and outcome of vertical transmission: study on dried blood spots of congenitally infected babies. *J Clin Virol*;21(1):75-9.
- 34.- Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. 2013: The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 26 (1):86-102.
- 35.- Boppana SB, Ross SA, Novak Z, et al. 2010. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 303: 1375-82.
- 36.- Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, et al. 2011. *N Engl J Med.* Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. Jun 2;364(22):2111-8.
- 37.- Pinninti SG, Ross SA, Shimamura M, Novak Z, Palmer AL, Ahmed A, et al. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders CMV and Hearing Multicenter Screening (CHIMES) Study. Comparison of saliva PCR assay versus rapid culture for detection of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2015 May;34(5):536-7.

38.- Ross SA, Ahmed A, Palmer AL, Michaels MG, Sánchez PJ, Stewart A, et al; National Institute on Deafness and Other Communication Disorders CHIMES Study. Urine Collection Method for the Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Aug;34(8):903-5.

39.- Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2003 Jul;143(1):16-25.

40.- Kimberlin DW, Acosta EP, Sánchez PJ, Sood S, Agrawal V, Homans J, et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis*. 2008 Mar 15;197(6):836-45.

41.- 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 Sep 29;353(13):1350-62

42.- Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, et al; CHIP Study Group. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med*. 2014 Apr 3;370(14):1316-26.

43.- Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, Frisina V, Sacchi A, Furione M; CCPE Study Group. Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *EBioMedicine*. 2015 Aug 6;2(9):1205-10.

44.- Yamamoto C Masami, Prado D Priscilla, Wilhelm B Jan, Bradford Russel, Lira P Fernando, Insunza F Alvaro et al . ALTA PREVALENCIA DE IGG ANTI CITOMEGALOVIRUS EN 583 EMBARAZOS: HOSPITAL PADRE HURTADO. *Rev. chil. obstet. ginecol*; 74(2): 102-106. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262009000200006>.

45.- Luchsinger V, Suárez M, Schultz R, et al. Incidence of congenital cytomegalovirus infection in newborn infants of different socioeconomic strata. *Rev Med Chil*. 1996;124(4):403—408. <http://europepmc.org/abstract/MED/9110478>

46.- Kimberlin DW, Acosta EP, Sanchez PJ, 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) 197:836—45. doi: 10.1086/528376

47.- Luck SE, Emery VC, Atkinson C, Sharland M, Griffiths PD. Compartmentalized dynamics of cytomegalovirus replication in treated congenital infection. *J Clin Virol.* (2016) 82:152–8. doi: 10.1016/j.jcv.2016.07.018.

48.- Smiljkovic M, Le Meur J-Baptiste, Malette B, Boucoiran I, Minsart A-Frédérique, Lamarre V, Tapiero B, Renaud C, Kakkar F, Blood Viral Load in the Diagnostic Workup of Congenital Cytomegalovirus Infection, *Journal of Clinical Virology* 2020 Jan;122:104231,doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2019.104231>

49.- Atkins, J. T., Demmler, G. J., Williamson, W. D., McDonald, J. M., Ista, A. S., & Buffone, G. J. (1994). Polymerase Chain Reaction to Detect Cytomegalovirus DNA in the Cerebrospinal Fluid of Neonates with Congenital Infection. *Journal of Infectious Diseases*, 169(6), 1334–1337. doi:10.1093/infdis/169.6.1334

50.- Goycochea-Valdivia W, Baquero-Artigao F, del Rosal T, Frick M, Rojo P, Echeverría M et al. for the Spanish Registry of Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection (REDICCMV) Study Group, 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, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 64, Issue 10, 15 May 2017, Pages 1335–1342, <https://doi.org/10.1093/cid/cix105>