

Infección congénita por citomegalovirus. Primer reporte nacional de tratamiento con valganciclovir vía oral en recién nacidos

Mario Moraes¹, Juan Pablo Gesuele², Andrea Rodríguez³, Catalina Vaz Ferreira⁴,
Flores Buonomo⁴, Andrea Ghione⁵, Alicia Prieto⁶, Daniel Borbonet⁷

Resumen

La infección congénita por citomegalovirus (CMV) es la principal etiología de hipoacusia neurosensorial de causa no genética. El uso de valganciclovir, un profármaco del ganciclovir con buena biodisponibilidad oral, es utilizado a nivel internacional como parte del tratamiento farmacológico. La indicación de tratamiento incluye a los recién nacidos sintomáticos con compromiso neurológico o con enfermedad órgano focal severa, dentro de los primeros 30 días de vida. El mayor beneficio del tratamiento en neonatos es la reducción del deterioro de la audición evitando la peoría de los umbrales auditivos, así como la mejoría en el neurodesarrollo. Un tratamiento inicial con ganciclovir, seguido de valganciclovir vía oral, ha demostrado mejor desempeño del desarrollo auditivo que el uso de terapia a corto plazo. Se reportan dos casos de citomegalovirus congénito, de diferente presentación clínica, en el período setiembre-octubre 2013. Se reporta mejoría sintomática tras el tratamiento con ganciclovir-valganciclovir en ambos casos. En el seguimiento con carga viral en orina, se observó una disminución mantenida de la misma durante el tratamiento. El principal efecto adverso fue la aparición de anemia.

Palabras clave: INFECCIONES POR CITOMEGALOVIRUS – congénito
VALGANCICLOVIR

Summary

Congenital CMV is the leading etiology for non-genetic sensorineural hearing loss. The utilization of valganciclovir, prodrug of ganciclovir with acceptable oral bioavailability, is currently an extended recommendation as part of pharmacological treatment. The indication for pharmacological treatment includes symptomatic newborns with neurological affection or severe focal organ disease, within the first 30 days of life. The greatest benefit in newborn treatment is the decrease of hearing loss and declination of hearing thresholds. Initial treatment with ganciclovir followed by oral valganciclovir has proved a better outcome in auditory development in contrast to short term therapy. Two cases of congenital CMV are being reported, of different clinical presentation during the period of September-October 2013. In both cases a symptomatic improvement is reported after treatment with ganciclovir-valganciclovir. Regarding the follow up of urine viral load, a sustained decrease has been proved during treatment. The main side-effect was the occurrence of anemia.

Key words: CYTOMEGALOVIRUS INFECTIONS – congenital
VALGANCICLOVIR

1. Prof. Agdo. de Neonatología. Depto. de Neonatología, CHPR. Facultad de Medicina, UDELAR.

2. Asistente. Depto. de Neonatología, CHPR. Facultad de Medicina, UDELAR.

3. Residente de Pediatría. Depto. de Neonatología, CHPR. Facultad de Medicina, UDELAR.

4. Practicante interna. Depto. de Neonatología, CHPR. Facultad de Medicina, UDELAR

5. Asistente de Cátedra de Neonatología. Depto. de Neonatología, CHPR. Facultad de Medicina, UDELAR

6. Pediatra Neonatóloga. Depto. de Neonatología, CHPR. Facultad de Medicina, UDELAR

7. Prof. de Neonatología. Depto. de Neonatología, CHPR. Facultad de Medicina, UDELAR

Fecha recibido: 21 diciembre 2013.

Fecha aprobado: 19 marzo 2014.

Introducción

La infección por citomegalovirus (CMV) es considerada la más común de las infecciones virales congénitas⁽¹⁾. Su prevalencia oscila entre el 0,2%-2% de todos los recién nacidos a nivel mundial, dependiendo de las características socioambientales y sanitarias en las diferentes regiones y clases sociales⁽²⁾. No existen reportes de su incidencia en Uruguay. La infección puede adquirirse cuando la mujer tiene una primoinfección durante el embarazo o por reactivación de una infección anterior. La infección congénita puede adquirirse durante la gestación por vía transplacentaria o durante el pasaje por el canal del parto al estar en contacto con secreciones contaminadas. Luego del nacimiento, la infección es adquirida por la leche materna en madres seropositivas o por transfusión de hemoderivados⁽¹⁾. La infección es más frecuente y más severa en el caso de una primoinfección materna⁽¹⁾. Cuando la infección se produce en un huésped inmunocompetente puede producir un cuadro asintomático o un síndrome mononucleósico. Cuando la infección se transmite durante la vida fetal o en un recién nacido prematuro se observan con mayor frecuencia formas sintomáticas como Petequias, lesiones hemorrágicas, ictericia, hepatoesplenomegalia, microcefalia o tamaño pequeño para la edad gestacional.

La importancia de la infección congénita se explica por la elevada incidencia de secuelas neurológicas⁽³⁾. Las secuelas a largo plazo pueden ocurrir tanto en recién nacidos sintomáticos como en asintomáticos, pero las más frecuentes y severas ocurren en los niños sintomáticos donde se ha estimado una incidencia del 40%-58%⁽¹⁾.

La principal secuela que produce es hipoacusia neurosensorial, se considera que es la causa más frecuente de compromiso de la audición de etiología no genética^(1,4). A pesar de su importancia por sus efectos en la salud pública existe un elevado desconocimiento de este problema tanto en los profesionales de la salud como en la sociedad.

Desde hace más de 20 años se ha utilizado el ganciclovir intravenoso para el tratamiento de la infección congénita por CMV^(1,5). El valganciclovir, profármaco del ganciclovir, se propone como una alternativa en caso de imposibilidad de un tratamiento prolongado por vía intravenosa y en terapias a largo plazo donde se realiza una monitorización de la carga viral⁽¹⁾.

Dicho fármaco presenta similares parámetros farmacocinéticos, se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y es rápidamente convertido a ganciclovir a nivel hepático⁽⁶⁾. Además, la formulación de valganciclovir suspensión se ha demostrado como clínicamente efectiva así como bien tolerada, pudiendo ser apropiada para tratamientos prolongados, disminuyendo el riesgo de infec-



Figura 1. Lesiones en piel presentes en el recién nacido.

ción nosocomial y disminuyendo los costos hospitalarios⁽⁷⁾.

Caso clínico 1

Madre de 28 años, consumidora de tabaco y marihuana, grupo sanguíneo O Rh negativo, VDRL y HIV negativos. Inmunizada contra la toxoplasmosis. Cuarta gestación, tres partos vaginales previos. Embarazo con 3 controles, sin complicaciones. No presentó elementos de síndrome mononucleósico ni cuadro gripal durante el embarazo. Cesárea de urgencia por DIPS2. Rotura artificial de membrana intracesárea. Líquido amniótico meconial espeso.

Recién nacido de 40 semanas. Peso: 2.080 g (z:-3,1); talla: 44 cm (z:-4,2) y PC: 32 cm (z:-3). Apgar 7/9. Gasmetría de cordón: pH 7,3, BE -7,4, lactato 5,2.

Del examen físico se destaca hipotonía axial, aspecto adelgazado, piel y mucosas normocoloreadas, petequias y equimosis generalizadas. Sin adenopatías. No presenta alteraciones en el examen cardiovascular ni pleuropulmonar. Abdomen sin visceromegalias. Genitales femeninos normales (figura 1).

De la paraclínica inicial se destaca:

- Hemograma: Hb 16,1; plaquetas: 57.000; GB: 11.000 (fórmula normal).
- Función renal: azoemia 0,06 g/l; creatininemia: 0,21 mg/dl.
- Crasis: TP 57, KPTT 31.
- Funcional y enzomograma hepático: bilirrubina total 1,32; TGO 63; TGP 17.
- Se realiza PCR para citomegalovirus, resultado positivo.

Anatomía patológica de placenta informa vellositis crónica muy sugestiva de infección citomegálica.

Al tercer día de vida se realiza diagnóstico de CMV congénito y se inicia terapia con ganciclovir intravenoso 6 mg/kg/dosis cada 12 h. Completa 21 días de tratamiento y 6 semanas con valganciclovir 16 mg/kg/dosis cada 12 h vía oral. Buen ascenso ponderal y adecuado aumento del perímetro craneano a razón de 0,7 cm por semana. Regresión del síndrome hemorrágico. Se constató disminución de la carga viral para CMV durante el tratamiento hasta niveles indetectables. Los controles semanales de función renal y funcional y enzimograma hepático fueron normales.

Al día 24 de tratamiento instala anemia con hematócrito de 23 mg/dl y hemoglobina de 8 mg/dl, normocrómica, normocítica mal tolerada por lo cual recibe transfusión de glóbulos rojos. No se evidenció neutropenia en los hemogramas. Potenciales auditivos de tronco: oído derecho signos de hipoacusia leve para 1000Hz y moderada para el resto de las frecuencias. En oído izquierdo hipoacusia leve para 500 Hz. Tomografía axial computada de cráneo normal. Fondo de ojo normal.

Caso clínico 2

Madre de 40 años. Primigesta. Embarazo bien controlado. No presentó elementos de síndrome mononucleósico ni cuadro gripal durante el embarazo. Rotura prematura de membranas a las 30 semanas. Recibió maduración pulmonar fetal completa. Parto vaginal en presentación podálica. Líquido amniótico claro. Recién nacido de sexo femenino, 30 semanas, Apgar 7/8. Peso al nacer: 1.105 g (z -1,4); talla: 38 cm (z -1,3); PC: 25,5 cm (z -1,3). PEG leve armónico. Gasometría de cordón: pH 7,24, PCO₂ 46,3, HCO₃ 19,3, BE -6,7, lactato 3,3. Del examen físico se destaca discreta hipotonía axial. Normocoloreada, sin lesiones hemorrágicas. Sin adenopatías. Sin alteraciones en el examen cardiovascular ni pleuropulmonar. Abdomen sin visceromegalias. Hernia umbilical 1 cm reductible, incoercible. Genitales femeninos normales. Instala síndrome de distrés respiratorio temprano que requiere ingreso a CTI, con buena evolución posterior.

La ecografía transfontanelar evidencia dilatación de ventrículos laterales y agenesia de cuerpo calloso. Resonancia nuclear magnética: ventrículos laterales amplios asociados a ausencia de septum pellucidum. En parénquima supratentorial imagen muy hipointensa en T2 GRE localizada en matriz germinal a la derecha, en relación con restos hemáticos. A nivel infratentorial, lesión secuelar en sector anteroinferior del hemisferio cerebeloso derecho y resto de hemosiderina en hemisferio izquierdo. Adelgazamiento del cuerpo calloso.

Se solicita PCR para CMV en orina a los 10 días, con un resultado positivo. De la paraclínica inicial se destaca:

- Hemograma: Hb 13,9; Hto 41,1; plaquetas: 200.000; GB: 10.000.
- PCR para CMV: 6.480 copias
- Función renal: azoemia 0,12 g/l; creatinemia 0,37 mg/dl.
- Funcional y enzimograma hepático: bilirrubina total: 1.79; TGO: 25; TGP: 9.
- Potenciales auditivos de tronco normales.
- Fondo de ojo normal.

Se inició tratamiento con ganciclovir 6 mg/kg/dosis cada 12 h. Dosificación de copias de CMV a los 8 días de tratamiento indetectable. A los 21 de tratamiento IV, se comienza tratamiento vía oral con valganciclovir. Dosificación de copias de CMV a los 28 días de tratamiento recibiendo valganciclovir vía oral indetectable.

A los 42 días de vida presenta elementos de síndrome funcional anémico, constatándose en el hemograma anemia normocítica, normocrómica que requiere transfusión de glóbulos rojos, buena evolución posterior, correcto ascenso ponderal y de perímetro craneano. Mantiene carga viral indetectable. No presenta neutropenia durante el tratamiento. Controles semanales de funcional y enzimograma hepático y función renal normales.

Discusión

A pesar de las consecuencias y secuelas a las que se vincula la infección congénita por CMV, es menos conocida en la población general que otras condiciones de menor prevalencia como síndrome de Down, síndrome alcohol fetal o espina bífida⁽¹⁾. La primoinfección materna podría prevenirse durante el embarazo a través de educación, medidas sencillas de higiene y mediante la identificación de poblaciones de embarazadas en riesgo (convivientes con niños menores de tres años o trabajadoras en educación inicial)^(1,8).

Las infecciones sintomáticas por CMV, tanto sean congénitas como adquiridas son más frecuentes en los recién nacidos pretérmino y bajo peso al nacer como los casos presentados^(9,10).

El diagnóstico confirmatorio se realizó al comprobar la presencia del virus por la técnica de PCR en orina antes de las dos semanas de vida con un elevado número de copias virales. La confirmación de la presencia del virus en orina por cultivo o PCR antes de los 21 días de vida permite diferenciar la infección congénita de la adquirida. La excreción de una carga viral elevada por la orina facilita el diagnóstico. La PCR cuantitativa en orina o saliva es actualmente el estudio de elección porque presenta una sensibilidad y especificidad cercana al 100%, mide la carga viral en orina, se obtiene el resultado más rápido que el cultivo y presenta una adecuada relación

costo beneficio. De no contarse con el examen al nacimiento puede identificarse el virus en forma retrospectiva en las gotas de sangre tomadas para la pesquisa neonatal^(1,11,12).

La hipoacusia-sordera neurosensorial (HSN) puede presentarse en el periodo neonatal o durante los primeros años de vida. Los métodos de screening habitualmente utilizados como emisiones otoacústicas detectan solo el 50% de los casos de HSN^(1,3).

En uno de los pacientes se observó alteración de los potenciales evocados auditivos. La sordera neurosensorial se presenta en 6% a 23% de los recién nacidos asintomáticos^(11,13,14), y en 22%-65% de los niños con infección sintomática. La pérdida auditiva que conlleva la infección por CMV congénito tiene amplia variedad de manifestaciones en cuanto a su severidad^(1,15).

La infección congénita por CMV puede causar, además, retardo mental, hipotonía, parálisis cerebral, epilepsia, coriorretinitis, microcefalia y alteraciones en el aprendizaje. La presencia de lesiones en el SNC en la ecografía transfontanelar o en la RMN puede ser de valor al evaluar el pronóstico^(16,17).

La repercusión de la infección en los diferentes parénquimas se valora con fondo de ojo, hemograma, crisis, función hepática, potenciales evocados auditivos^(1,14).

Para valorar la presencia de alteraciones en el parénquima cerebral la ecografía transfontanelar es el examen inicial de elección. Con la RNM se obtiene una adecuada valoración morfológica sin exponer al paciente a radiaciones^(11,18).

Se han sistematizado los patrones lesionales a nivel del neurodesarrollo según el tiempo de la adquisición de la infección in útero. Cuando la adquisición de la infección ocurre antes de la semana 18 las lesiones que más comúnmente se describen son lisencefalia, disminución del córtex cerebral, hipoplasia cerebelosa, ventriculomegalia, calcificaciones periventriculares y retraso en la mielinización. Algunas de estas alteraciones fueron observadas en la RNM realizada al segundo caso referido anteriormente.

Entre las 18-24 semanas son más frecuentes las alteraciones en la migración celular. Las infecciones del tercer trimestre se asocian más a lesiones en el SNC como retraso de la mielinización, desmielinización, calcificaciones y enfermedades de la sustancia blanca⁽¹⁾.

El tratamiento está indicado en los recién nacidos sintomáticos con compromiso neurológico o con enfermedad órgano focal severa, dentro de los primeros 30 días de vida. Se engloba dentro del término de enfermedad órgano focal severa la presencia de hepatitis, supresión de médula ósea (anemia, neutropenia, trombocitopenia), colitis, neumonitis⁽¹¹⁾.

Se ha demostrado una disminución de la severidad de retraso en el desarrollo a los 6 y 12 meses de vida, en comparación con los niños no tratados, si bien de todas formas se mantiene un retraso de la adquisición de las conductas esperables para la edad^(6,11,19).

El mayor beneficio del uso del ganciclovir intravenoso en neonatos es la reducción del deterioro de la audición evitando la declinación en los umbrales auditivos. Dados los efectos adversos que se atribuyen al fármaco, los pacientes deberían ser cuidadosamente seleccionados^(1,13).

La dosis de tratamiento recomendada de ganciclovir es de 6 mg/kg/dosis intravenoso cada 12 h por 6 semanas lo que requiere la colocación de un catéter central. El valganciclovir a una dosis de 16 mg/kg cada 12 h tiene parámetros farmacocinéticos similares al ganciclovir^(1,6,11).

Una posibilidad que sugieren algunos autores es realizar un tratamiento intravenoso con ganciclovir por al menos 2-3 semanas, y continuar el tratamiento con valganciclovir hasta completar las 6 semanas, siempre y cuando el neonato tolere la vía oral y se evidencie buena respuesta en la disminución de la carga viral⁽¹¹⁾. Se ha demostrado la existencia de patrones de resistencia a ganciclovir en algunas variantes virales^(5,20).

La carga viral en sangre usualmente baja durante el tratamiento, mientras las concentraciones urinarias y en saliva que son usualmente más altas descienden en mayor grado. Al detener el tratamiento puede observarse ascenso de la carga viral, si no se evidencia progresión clínica de la enfermedad no estaría indicado mantener el tratamiento por esta causa^(1,11).

Se controlan los efectos adversos del fármaco con hemograma y funcional hepático semanal. Pueden presentar neutropenia hasta 2/3 de los pacientes. Algunos autores sugieren suspender el tratamiento si el número de neutrófilos desciende a menos de 5.000 y el de plaquetas por debajo de 50.000. El tratamiento puede reiniciarse con 7.500 neutrófilos. La utilización de estimuladores de unidades formadoras de colonias de neutrófilos permite aumentar el número de neutrófilos y mantener el tratamiento^(1,11). Puede monitorizarse el pico y valle de ganciclovir en sangre para asegurar la eficacia del tratamiento, pero este método no está disponible en la práctica clínica^(1,11,19).

Las alteraciones en la neuroimagen en el primer mes de vida, el nivel de CSF β_2 y la circunferencia cefálica tienen un alto valor predictivo para sospechar una evolución desfavorable en el neurodesarrollo^(14,21).

Los estudios analíticos demuestran que los únicos factores que aumentan el riesgo de pérdida auditiva de forma independiente son la presencia de RCIU y petequias⁽¹⁵⁾.

El seguimiento de la capacidad auditiva a largo plazo es crucial dado el pronóstico que presentan los niños con CMV congénito. En los niños que no recibieron tratamiento el primer cambio en la capacidad de audición ocurrió a una media de 9,2 meses⁽¹³⁾. Debería realizarse un seguimiento cada 6 meses hasta los 3 años de vida y posteriormente anual. Para los niños con sordera profunda el implante coclear es una opción⁽¹⁾.

No se han implementado a nivel local ni internacional políticas de *screening* prenatal ni neonatal. Dada la alta incidencia de esta infección y las potenciales secuelas que puede determinar sería necesario implementar un protocolo para los recién nacidos con sospecha de infección⁽²²⁾.

El desarrollo de una vacuna que proteja contra la infección por CMV es la estrategia más esperanzadora y una de las principales prioridades en la prevención de la infección congénita^(1,10,23).

Además, las estrategias de inmunización activa y pasiva basadas en la administración de inmunoglobulina anti CMV a las mujeres en riesgo de transmitir la infección al feto se están transformando en un área de investigación clínica⁽¹⁾. Existen algunos estudios aislados que demuestran una disminución de hasta 40% en la transmisión transplacentaria⁽¹⁰⁾.

Conclusiones

Se evidenció mejoría sintomática en ambos recién nacidos con citomegalovirus congénito tras el tratamiento con ganciclovir-valganciclovir, con remisión del síndrome hemorrágico y la microcefalia. Se observó una disminución mantenida de la carga viral durante el tratamiento. El efecto adverso principal del tratamiento fue la aparición de anemia. Ninguno de los pacientes presentó neutropenia. Se destaca la importancia de mantener seguimiento de la repercusión auditiva a largo plazo, recordando que la infección congénita por citomegalovirus es la principal causa de hipoacusia neurosensorial no genética.

Referencias bibliográficas

- Swanson EC, Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60(2):335-49.
- Bristow BN, O'Keefe KA, Shafir SC, Sorvillo FJ. Congenital cytomegalovirus mortality in the United States, 1990-2006. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5(4):e1140.
- Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. 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.
- Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, Pass RF. Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *J Pediatr* 1999; 135(1):60-4.
- 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; 143(1):16-25.
- 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; 197(6):836-45.
- Stronati M, Lombardi G, Garofoli F, Villani P, Regazzi M. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of valganciclovir in newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Curr Drug Metab* 2013; 14(2):208-15.
- Walker SP, Palma-Dias R, Wood EM, Shekleton P, Giles ML. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13:96.
- Álvarez Domínguez E, Figueras Aloy J, Botet Mussons F, Marcos Maeso MA, Pérez Fernández JM. Cribado de la infección por citomegalovirus en recién nacidos de muy bajo peso. *An Pediatr (Barc)* 2012; 79(1):3-9.
- Al-Hareth Z, Monem F, Abdel Meguid N. Is low birth weight a risk indicator for congenital cytomegalovirus infection? *J Infect Dev Ctries* 2009; 4(1):44-7.
- Kadambari S, Williams EJ, Luck S, Griffiths PD, Sharland M. Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. *Early Hum Dev* 2011; 87(11):723-8.
- Reina J, Weber I, Riera E, Busquets M, Morales C. Utilidad de una técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo real en el diagnóstico de infección congénita y posnatal por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)* 2013; p.1-5. Disponible en: <http://www.elsevier.es/eop/S1695-4033%2813%2900356-1.pdf>. [Consulta: diciembre 2013].
- Royackers L, Christian D, Frans D, Ermelinde R. Hearing status in children with congenital cytomegalovirus: up-to-6-years audiological follow-up. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011; 75(3):376-82.
- Baquero Artigao F; Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)* 2009; 71(6):535-47.
- Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. *J Clin Virol* 2006; 35(2):226-31.
- Amir J, Wolf DG, Levy I. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir. *Eur J Pediatr* 2010; 169(9):1061-7.

17. **Ancora G, Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Tridapalli E, Sandri F, et al.** Cranial ultrasound scanning and prediction of outcome in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2007; 150(2):157-61.
18. **Capretti MG, Lanari M, Tani G, Ancora G, Sciutti R, Marsico C, et al.** Role of cerebral ultrasound and magnetic resonance imaging in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Brain Dev* 2014; 36(3):203-11.
19. **Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al; National Institute of Allergy, Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group.** Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol* 2009; 46 (Suppl 4):S22-6.
20. **Choi KY, Sharon B, Balfour HH Jr, Belani K, Pozos TC, Schleiss MR.** Emergence of antiviral resistance during oral valganciclovir treatment of an infant with congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *J Clin Virol* 2013; 57(4):356-60.
21. **Alarcon A, Martinez-Biarge M, Cabañas F, Hernanz A, Quero J, Garcia-Alix A.** Clinical, biochemical, and neuroimaging findings predict long-term neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2013; 163(3):828-34.e1.
22. **Leruez-Ville M, Vauloup-Fellous C, Couderc S, Parat S, Castel C, Avettand-Fenoel V, et al.** Prospective identification of congenital cytomegalovirus infection in newborns using real-time polymerase chain reaction assays in dried blood spots. *Clin Infect Dis* 2011; 52(5):575-81.
23. **Schleiss MR.** Cytomegalovirus in the neonate: immune correlates of infection and protection. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013:501801. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3760263/>. [Consulta: diciembre 2013].

Correspondencia: Dr. Mario Moraes. Correo electrónico: marmorae@gmail.com