

DETECCIÓN DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS CONGÉNITO EN NEONATOS QUE NO PASAN EL CRIBADO AUDITIVO UNIVERSAL

Targeted screening for congenital cytomegalovirus infection in infants who fail universal newborn hearing screen

José Ignacio BENITO-OREJAS¹; Fernando BENITO-GONZÁLEZ²; Fernando GARCÍA-VICARIO³; Gerardo MARTÍN-SIGÜENZA⁴; María REY-MARCOS⁵; María Luisa SERRANO-MADRID⁶; Elisa GIL CARCEDO-SAÑUDO⁷; Jesús SAN ROMÁN-CARBAJO⁸; Laura CURIESES-BECERRIL⁹; Víctor Manuel MARUGÁN-ISABEL¹⁰

Coordinadores del Programa de detección precoz y atención integral de la Hipoacusia Infantil en Castilla y León (España).

¹Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Servicio de Otorrinolaringología y CFC. Valladolid. España.

²Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Servicio de Otorrinolaringología y CFC. Salamanca. España.

³Complejo Asistencial Universitario de Burgos. Servicio de Otorrinolaringología y CFC. Burgos. España.

⁴Complejo Asistencial Universitario de León. Servicio de Otorrinolaringología y CFC. León. España.

⁵Complejo Asistencial de Segovia. Servicio de Otorrinolaringología y CFC. Segovia. España.

⁶Complejo Asistencial de Soria. Servicio de Pediatría. Soria. España.

⁷Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. Servicio de Otorrinolaringología y CFC. Valladolid. España.

⁸Hospital El Bierzo de Ponferrada. Servicio de Otorrinolaringología y CFC. Ponferrada. España.

⁹Complejo Asistencial Universitario de Palencia. Servicio de Otorrinolaringología y CFC. Palencia. España.

¹⁰Complejo Asistencial de Zamora. Servicio de Pediatría. Zamora. España.

Correspondencia: jbenitoorejasm@gmail.com

Fecha de recepción: 10 de julio de 2019

Fecha de aceptación: 22 de septiembre de 2019

Fecha de publicación: 24 de septiembre de 2019

Fecha de publicación del fascículo: 1 de diciembre de 2019

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: Introducción: Dada la importancia del inicio temprano de un tratamiento antiviral en los neonatos con hipoacusia neurosensorial secundaria a infección congénita por citomegalovirus (CMVc), presentamos un protocolo de diagnóstico precoz del CMVc en función del resultado del cribado auditivo

DETECCIÓN DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS CONGÉNITO EN NEONATOS
QUE NO PASAN EL CRIBADO AUDITIVO UNIVERSAL
BENITO-OREJAS J I ET AL

neonatal universal con potenciales evocados auditivos automatizados (PEATC-A). Material y métodos: Partiendo del conocimiento actual que aporta la literatura, elaboramos un algoritmo de actuación consensuado entre los coordinadores del Programa de Detección Precoz de la Hipoacusia Infantil en la Comunidad de Castilla y León (España). Resultados: Si la primera prueba de PEATC-A en el neonato es un no pasa de uno o ambos oídos, solicitamos en el plazo de 15 días la identificación del genoma viral mediante PCR en una muestra de orina. La confirmación posterior de hipoacusia neurosensorial uni o bilateral, permitirá el inicio del tratamiento antiviral, antes del primer mes de vida. Discusión: Si bien el cribado universal del CMVc haría posible el seguimiento de todos los neonatos infectados, detectando más precozmente los casos de hipoacusia tardía/progresiva; ante la presencia de una hipoacusia neurosensorial de causa desconocida, a partir de las dos semanas de vida posnatal, se debe intentar descartar una infección por CMVc, aunque en estas condiciones resulta más complicado. Conclusión: La incorporación del diagnóstico del CMVc en el programa de cribado auditivo neonatal, permitirá la detección precoz de algunos niños con infección congénita, pudiéndoles mejorar su calidad de vida.

Palabras clave: citomegalovirus congénito; cribado auditivo neonatal; hipoacusia neurosensorial; neonato; tratamiento.

SUMMARY: Introduction: Given the importance of early antiviral treatment in infants with sensorineural hearing loss secondary to congenital cytomegalovirus infection (cCMV), we submit a protocol for early diagnosis of cCMV according to the outcome of universal newborn hearing screening using automated auditory brainstem responses (AABR) (targeted CMV screening). Material and methods: Based on current knowledge provides by literature, we elaborate an action algorithm agreed between the coordinators of the Early Hearing Detection and Intervention program in Castilla y León (Spain). Results: If the first AABR test is a refer result for one or both ears, we request the identification of the viral genome by PCR in a urine sample within 15 days. The confirmation of uni or bilateral sensorineural hearing loss, allows the beginning of the antiviral treatment, before the first month of life. Discussion: Universal screening of cCMV enables monitoring of all infected infants, identifying cases of late-onset/progressive hearing loss sooner; but in the presence of an unknown cause- sensorineural hearing loss from the first two weeks of life, efforts must be made to rule out cCMV infection, although it is more complicated under these conditions. Conclusion: The inclusion of cCMV diagnosis into neonatal hearing screening program, will allow early detection of congenital infection in some infants, improving their quality of life.

Keywords: congenital cytomegalovirus; newborn hearing screening; sensorineural hearing loss; neonate; management.

INTRODUCCIÓN

La infección congénita por citomegalovirus (CMVc) es la más frecuente de las producidas por transmisión materno-fetal y la mayor parte de los recién nacidos (RN) infectados no presentan ningún rasgo que facilite su detección [1]. La gran mayoría se produce tras una primoinfección materna durante el embarazo, lo que ocurre entre el 1 y el 4% de las gestantes seronegativas, infectándose el 40% de los fetos. La infección también

puede ocurrir en mujeres previamente inmunes, por reactivación o reinfección viral, pero en este caso sólo el 1-2% de los fetos se infecta [2]. Es la causa infecciosa más frecuente de hipoacusia congénita neurosensorial (HNS) [3]. Se estima una prevalencia media de CMVc en Europa de unos 6-7 niños por cada 1000 RN [4, 5], un 10% de los cuales nace con hipoacusia neurosensorial (HNS) [5, 6, 7], siendo además la causa del 34% de las hipoacusias tardías de origen desconocido y del 22% de las hipoacusias profundas bilaterales no genéticas [8, 9,

10]. La prevalencia de HNS [7, 11, 12, 13, 14] sería de un 30 a un 65% en los neonatos sintomáticos (aproximadamente un 10% de los infectados [15]); y de un 7 a un 15% en los asintomáticos (el otro 90% [16]). Como consecuencia, un tercio del total de las HNS aparecen en niños sintomáticos y los otros dos tercios en asintomáticos.

En nuestro país no existen programas de cribado universal del CMV en recién nacidos (RN) y en la Comunidad de Castilla y León, no hay un protocolo estándar para estudiar la presencia de CMV en los neonatos con hipoacusia. Dado que el cribado auditivo universal alcanza en la Comunidad de Castilla y León una cobertura superior al 95%, la detección del CMVc en el periodo neonatal evitaría pruebas diagnósticas innecesarias, ofreciendo a la familia el motivo de la hipoacusia y una guía anticipada para el cuidado de su hijo [16]. Pero, además, se ha demostrado que la prevención del deterioro auditivo y neurocognitivo mejora, si el tratamiento antiviral comienza en el primer mes de vida [17].

El diagnóstico definitivo de CMVc en RN, se realiza mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), generalmente en saliva y/o orina durante las 2 primeras semanas de vida [18, 19]. Si pretendemos esperar a realizar este análisis cuando la hipoacusia se encuentre confirmada, la obtención de 2 pruebas consecutivas de cribado y la ratificación de la pérdida auditiva mediante PEATC clínicos, haría prácticamente imposible, obtener el diagnóstico de CMVc en los primeros 15 días de vida posnatal [20]. Por tal motivo, en el protocolo que proponemos, realizaríamos el estudio de CMV si no pasa la primera prueba de cribado. La estimación realizada en Reino Unido del gasto económico sugiere que, la detección del CMVc y el impacto del tratamiento precoz antiviral para reducir el consecuente deterioro auditivo (evaluado en un 47%) compensan potencialmente los costes generados por este cribado [21], cuya efectividad se verificó por primera vez en 2013 en el estado de Utah (USA), por mandato legislativo [22]. Se calcula que la infección por CMVc estaría presente en un 6-8% de niños que no pasan el cribado [23,

24, 25]. Este porcentaje representa aproximadamente la mitad de los RN infectados por CMV, que desarrollarán su HNS en el período postnatal [26].

Con el protocolo de cribado del CMVc en los RN que no pasan el auditivo, estableceremos las pautas de seguimiento de los RN diagnosticados de CMVc y la manera de detectar la infección congénita por CMV en caso de una hipoacusia tardía de causa desconocida.

MATERIAL Y MÉTODO

Tras revisar la literatura y los documentos de consenso publicados [4, 5, 18, 27, 28], y teniendo en cuenta los datos del cribado auditivo universal obtenidos en la Comunidad de Castilla y León desde su inicio en 2004 con el Programa de Detección Precoz y Atención Integral de la Hipoacusia Infantil [29], los coordinadores del programa de los diferentes hospitales de la comunidad, hemos elaborado en común el protocolo que explicamos a continuación.

RESULTADOS

En la Figura 1, se muestra el algoritmo elaborado para la detección del CMVc en neonatos que no pasan el cribado auditivo neonatal, dividido en 5 niveles que pasamos a describir:

NIVEL 1: Tras el primer cribado auditivo realizado al RN en la maternidad con PEATC-A, el resultado puede ser de pasa ambos oídos o de no pasa uno o los dos oídos. Si el resultado de no pasa pudo ser debido a que las condiciones de la prueba no fueron adecuadas, por excesivo ruido provocado por la falta de tranquilidad del neonato o por interferencias añadidas, repetiremos el cribado durante el ingreso, en mejores circunstancias. Si el neonato ha sido ingresado en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), se le solicitará estudio de CMV en los casos establecidos, con independencia del cribado auditivo.

DETECCIÓN DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS CONGÉNITO EN NEONATOS QUE NO PASAN EL CRIBADO AUDITIVO UNIVERSAL

BENITO-OREJAS J I ET AL

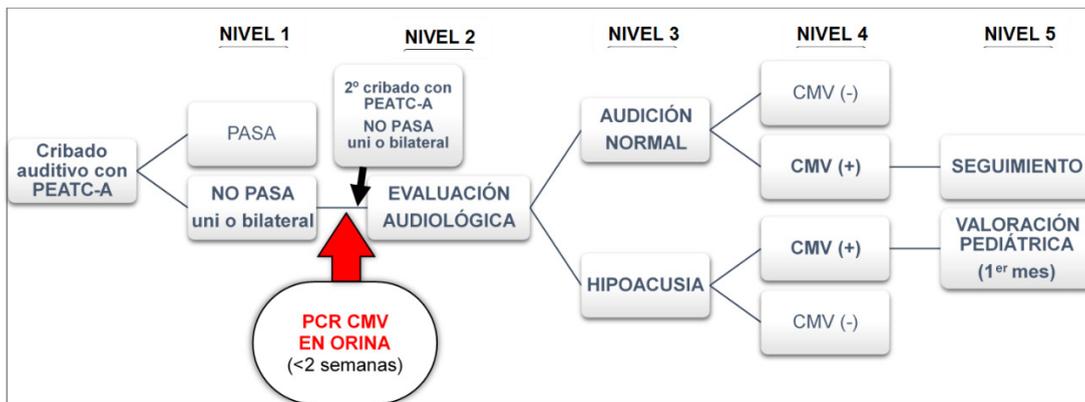


Figura 1: Algoritmo diagnóstico para detección de CMV congénito en neonatos que no pasan el cribado auditivo universal.

Si la prueba de cribado en condiciones adecuadas es un no pasa de uno o ambos oídos, se lo comunicaremos al pediatra para que solicite, a ser posible durante el ingreso, el estudio de CMV mediante PCR en la orina del neonato. Siempre intentaremos que la muestra de orina se recoja antes de 21 días de vida del RN (preferiblemente en los primeros 14 días) [28].

NIVEL 2: Si el resultado del cribado auditivo con la primera prueba es de no pasa uno o ambos oídos, se citará al paciente para repetirla (2ª prueba de cribado) y confirmado el no pasa iniciar el estudio audiológico definitivo. Procuraremos llegar a este diagnóstico, en el primer mes de vida del neonato.

NIVEL 3: Con los primeros PEATC (complementados con otoemisiones acústicas (OEA) y a ser posible con potenciales evocados auditivos de estado estable (PEAee)), pretendemos verificar la existencia de una HNS uni o bilateral.

NIVEL 4: Una vez confirmado el resultado auditivo, comprobamos si el estudio del CMV en orina es positivo (+) o negativo (-).

- Si la audición es normal y el resultado del CMV en orina (-), se puede dar de alta al niño.

- Si la audición es normal, pero el CMV en orina es (+), realizaremos un seguimiento (Nivel 5).
- Si las pruebas auditivas ponen de manifiesto la existencia de una hipoacusia neurosensorial uni o bilateral, con CMV (+), transmitiremos el resultado al pediatra para iniciar cuanto antes (idealmente en el primer mes de vida), el tratamiento antiviral, si así se considera.
- Finalmente, si se confirma la existencia de una HNS uni o bilateral con CMV (-), realizaremos el seguimiento general establecido para el resto de las hipoacusias.

NIVEL 5: Aunque no hay un protocolo estandarizado, se sugiere un seguimiento de los niños infectados por CMVc, que no tienen HNS [1, 28, 30]. Puesto que la mayor parte de los cambios auditivos acontecen en los 2 primeros años de vida, la mayoría de los autores propone evaluaciones trimestrales durante este tiempo, alargándolas cada 6-12 meses hasta los 5-6 años [30].

DISCUSIÓN

En España no se conoce la incidencia ni la prevalencia de la infección por CMV en el embarazo [2]. No se recomienda la realización de cribado

serológico sistemático frente a CMV durante el embarazo debido a la ausencia de una vacuna efectiva, a la escasa evidencia de la eficacia de medidas preventivas y terapéuticas, a la dificultad de diagnosticar una reactivación viral y a la posibilidad de infecciones congénitas sintomáticas en hijos de madres inmunizadas [2]. La seroprevalencia de infección en mujeres de edad fértil oscila entre el 60% de 15 a 24 años y el 95% en las mayores de 36 años, siendo más elevada en aquellas con bajo nivel socioeconómico y con hijos en edad preescolar, aunque parece que está disminuyendo en los últimos años, lo que podría incrementar el número de infecciones congénitas [2, 31].

La principal secuela de esta infección es la hipoacusia neurosensorial, que es bilateral en dos tercios de los casos y progresiva en un 30-80% [11, 26, 32]. Pero también, la HNS puede ser tardía en el 16% de niños sintomáticos y en el 2,9% de asintomáticos [13]. La HNS en los casos sintomáticos suele ser más precoz, con más frecuencia bilateral y más severa que en los asintomáticos [33], donde suele ser unilateral [13, 34]. Los mecanismos que generan estas diferencias no se conocen, pero es importante tenerlas en cuenta de cara al consejo parental y la elección de tratamiento [30].

Para hacernos una idea numérica de las consecuencias auditivas de esta infección, partiremos de un número aproximado de nacimientos en España que ciframos en 490000 al año. Estimando en función de la literatura una prevalencia de CMVc del 0,5%, la infección afectaría a 2.450 RN cada año, de los que 245 (10%) presentarían síntomas al nacimiento, 10 fallecerían y 410 desarrollarían hipoacusia (123 en niños sintomáticos –50%– y 287 en asintomáticos –13%–) [2].

Además, la hipoacusia secundaria a infección por CMVc puede progresar durante varios años (incluso hasta 16 años) con fluctuaciones, que si son menores a 30 dB HL suelen recuperarse y persistir si la pérdida es mayor [34]. Incluso la HNS puede mejorar hasta 30-50 dB HL después del primer año, con más frecuencia en asintomáticos (40%) que en

sintomáticos (20%) [13, 34]. De nuevo, la implicación de este fenómeno respecto a la intervención y adaptación protésica es de tener en cuenta. La fluctuación, progresión y aparición tardía de la hipoacusia, son probablemente consecuencia de la reactivación y replicación viral en el oído interno o de la respuesta inmunológica/inflamatoria del huésped a la infección, que persiste durante años después del nacimiento [30]. Dependiendo de la frecuencia tonal, los cambios promedio varían de 18 a 31 dB HL si hay progresión, de 15 a 24 dB HL en caso de fluctuación y de 15 a 18 dB HL si se produce una mejoría [13].

Para su detección, el JCIH (2007) [35] incluye al CMVc dentro de los factores de riesgo de hipoacusia tardía/progresiva en niños, recomendando la realización de controles auditivos frecuentes. Posteriormente, la Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia (CODEPEH) lo ratifica en nuestro país, manifestando también la conveniencia de evaluaciones periódicas [36]. En la Comunidad de Castilla y León tenemos algún ejemplo de este seguimiento [37]. Como hemos descrito en los resultados, el rastreo se mantiene hasta los 5-6 años y aunque la HNS por CMVc se ha descrito hasta con 16 años [30], es tan infrecuente, que prolongar las revisiones audiológicas supondría una sobrecarga emocional para la familia y económica para el sistema público de salud. No obstante, los padres serán informados de esta posibilidad evolutiva.

El diagnóstico de CMVc en el RN se realiza identificando el genoma viral mediante PCR en muestras de orina, sangre, saliva o líquido cefalorraquídeo dentro de las 2 primeras semanas de vida. Esta prueba se solicitará a los hijos de madres con primoinfección demostrada durante el embarazo o con serología compatible, a los niños con infección fetal cierta o alteraciones ecográficas indicativas durante el embarazo y ante la presencia de signos clínicos o radiológicos sospechosos de infección al nacimiento [2]. También es recomendable el cribado sistemático del CMV en orina a los RN hijos de madre infectada por VIH, donde es mayor la prevalencia por la frecuente reactivación del

CMV y se aconseja en los prematuros, especialmente menores de 32 semanas de edad gestacional y con peso inferior a 1.500 g. Esta medida, permite identificar a una elevada proporción de niños infectados, ya que un tercio de las infecciones congénitas por CMV cursan con prematuridad y la mitad son pequeños para la edad gestacional [2]. Tanto la saliva como la orina son muestras igualmente capaces de permitir la detección del CMV, cuando se procesan mediante PCR [38]. La contaminación de las muestras de saliva por pequeñas cantidades de DNA del CMV procedentes del canal del parto o de la leche materna, pueden generar un pequeño porcentaje (13%) de falsos positivos [10], por lo que en caso de resultado positivo se debe corroborar en la orina [28]. Por su parte, la obtención de la muestra de orina es más complicada, lo que en ocasiones impide su análisis. Finalmente, la identificación del CMV por PCR en la sangre seca del papel de filtro de la prueba del talón, se considera menos sensible [1, 8, 28, 34].

Un protocolo similar al nuestro, de detección congénita del CMV a través del cribado auditivo universal utilizando PEATC-A, es el de Stehel et al (2008) [23] y en ambos casos, la principal limitación radica en no permitir predecir la aparición de una hipoacusia tardía [1, 26]. Esta situación ha llevado a plantear un cribado universal del CMV en el RN, que identificaría a todos los neonatos infectados, ampliando el tiempo crítico necesario para el diagnóstico de hipoacusia, acelerando la remisión del niño a los servicios especializados en audición y evaluación del desarrollo y haciendo posible un conocimiento epidemiológico de la población afectada que abriría una puerta a la investigación y al estudio de la eficacia de diferentes terapias [1, 39]; pero el conocimiento limitado de la viabilidad de esta estrategia y la relación coste/beneficio, parece que no la justifican.

No aplicándose en nuestro país un cribado universal de detección del CMVc, la HNS como secuela de la infección congénita por CMV en un niño, generalmente asintomático, al ser fluctuante y progresiva podría manifestarse de forma tardía

[2, 11, 26, 31]. En los casos de HNS tardía de causa desconocida se debe realizar un estudio diagnóstico de CMVc, que suele mostrarse complejo. A partir de las 2 primeras semanas de vida, la detección del CMV se puede deber a una infección congénita o a una infección adquirida, que no supone un riesgo de HNS. Por este motivo, resulta recomendable el cribado sistemático del CMV en los primeros días de vida de los RN prematuros menores de 32 semanas o de muy bajo peso [40], donde al ser mayor la prevalencia de esta infección, si confirmamos su presencia, podremos diagnosticar y tratar con mayor prontitud la aparición de una posible hipoacusia tardía. En caso de no disponer de una determinación de CMV en las 2 primeras semanas de vida, el método para distinguir ambos tipos de infección es la realización de una PCR para CMV en la sangre seca de papel de filtro (*Guthrie card*), que se extrae del talón del neonato en la primera semana de vida para el cribado de metabolopatías y se almacena posteriormente durante varios años [2, 40]. Como ya hemos comentado, esta técnica resulta menos eficaz que la PCR en orina y por tanto sólo debe usarse para estudios epidemiológicos y para el diagnóstico retrospectivo de la infección [1, 2, 8, 34, 40]. Cuando no se pueda realizar la PCR en la sangre seca de las pruebas metabólicas, la clínica acompañante, la detección del virus en algún espécimen (lavado bronquial, biopsia intestinal...), el aumento de la carga viral o de la antigenemia en 2 muestras sucesivas y la investigación de una fuente de infección posnatal, fundamentalmente la leche materna, son factores coadyuvantes en el diagnóstico [40].

CONCLUSIONES

La aplicación de un protocolo de detección del CMV congénito aprovechando el cribado auditivo neonatal, pretende implementar el diagnóstico precoz del CMVc y consecuentemente la precocidad terapéutica de los RN con HNS al nacimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moteki H, Isaka Y, Inaba Y, Motobayashi M, Nishio SY, Ohira S, et al. A rational approach to identifying newborns with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection by dried blood spot screening. *Acta Otolaryngol.* 2018;138(8):708-12. doi: 10.1080/00016489.2018.1441545.
2. Baquero-Artigao F y 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. doi: 10.1016/j.anpedi.2009.07.029.
3. Engman ML, Malm G, Engstrom L, Petersson K, Karltorp E, Tear Fahnehjelm K, et al. Congenital CMV infection: prevalence in newborns and the impact on hearing deficit. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(11-12):935-42. doi: 10.1080/00365540802308431.
4. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol.* 2007;17(4):253-76.
5. 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.
6. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol.* 2010;20(4):202-13. doi: 10.1002/rmv.655.
7. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Hoecke H, Keymeulen A, Dhooge I. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics.* 2014;134(5):972-82. doi: 10.1542/peds.2014-1173.
8. Barbi M, Binda S, Caroppo S, Ambrosetti U, Corbetta C, Sergi P. A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(1):39-42.
9. Grosse SD, Ross DS, Dollard SC. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *J Clin Virol.* 2008;41(2):57-62.
10. Barkai G, Ari-Even Roth D, Barzilai A, Tepperberg-Oikawa M, Mendelson E, Hildesheimer M, et al. Universal neonatal cytomegalovirus screening using saliva - report of clinical experience. *J Clin Virol.* 2014;60(4):361-6. doi: 10.1016/j.jcv.2014.04.024.
11. Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, Boppana S, Britt WJ, Pass RF. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 1997;130(4):624-30.
12. Royackers L, Rector E, Verhaert N, Desloovere C. Long-term audiological follow-up of children with congenital cytomegalovirus. *B-ENT.* 2013;Suppl 21:57-64.
13. Dahle AJ, Fowler KB, Wright JD, Boppana SB, Britt WJ, Pass RF. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. *J Am Acad Audiol.* 2000;11(5):283-90.
14. Pass RF. Congenital cytomegalovirus infection and hearing loss. *Herpes.* 2005;12(2):50-5. Review.
15. Cannon MJ. Congenital cytomegalovirus (CMV) epidemiology and awareness. *J Clin Virol.* 2009;46 Suppl 4:S6-10. doi: 10.1016/j.jcv.2009.09.002.
16. Cannon MJ, Griffiths PD, Aston V, Rawlinson WD. Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit?. *Rev Med Virol.* 2014;24(5):291-307. doi: 10.1002/rmv.1790.
17. 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;372(10):933-43. doi: 10.1056/NEJMoa1404599.
18. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(6):e177-e188. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3. Epub 2017 Mar 11.

DETECCIÓN DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS CONGÉNITO EN NEONATOS
QUE NO PASAN EL CRIBADO AUDITIVO UNIVERSAL

BENITO-OREJAS J I ET AL

19. 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)*. 2014;80(5):299-303. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.06.036.
20. Rawlinson WD, Palasanthiran P, Hall B, Al Yazidi L, Cannon MJ, Cottier C, et al. Neonates with congenital Cytomegalovirus and hearing loss identified via the universal newborn hearing screening program. *J Clin Virol*. 2018;102:110-5. doi: 10.1016/j.jcv.2018.03.006.
21. Williams EJ, Gray J, Luck S, Atkinson C, Embleton ND, Kadambari S, et al. First estimates of the potential cost and cost saving of protecting childhood hearing from damage caused by congenital CMV infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(6):F501-6. doi: 10.1136/archdischild-2014-306756.
22. Bergevin A, Zick CD, McVicar SB, Park AH. Cost-benefit analysis of targeted hearing directed early testing for congenital cytomegalovirus infection. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(12):2090-3. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.09.019.
23. Stehel EK, Shoup AG, Owen KE, Jackson GL, Sendelbach DM, Boney LF, et al. Newborn hearing screening and detection of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 2008;121(5):970-5. doi: 10.1542/peds.2006-3441.
24. Toumpas CJ, Clark J, Harris A, Beswick R, Nourse CB. Congenital cytomegalovirus infection is a significant cause of moderate to profound sensorineural hearing loss in Queensland children. *J Paediatr Child Health*. 2015;51(5):541-4. doi: 10.1111/jpc.12776.
25. Korver AM, de Vries JJ, Konings S, de Jong JW, Dekker FW, Vossen AC, et al. DECIBEL study: Congenital cytomegalovirus infection in young children with permanent bilateral hearing impairment in the Netherlands. *J Clin Virol*. 2009;46 Suppl 4:S27-31. doi: 10.1016/j.jcv.2009.09.007.
26. 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.
27. 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. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.08.021.
28. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, et al. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Dec;36(12):1205-13. doi: 10.1097/INF.0000000000001763.
29. Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad. Programa de detección precoz y atención integral de la hipoacusia infantil. 2004. 78 pp.
30. Riga M, Korres G, Chouridis P, Naxakis S, Danilides V. Congenital cytomegalovirus infection inducing non-congenital sensorineural hearing loss during childhood; a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;115:156-64. doi: 10.1016/j.ijporl.2018.10.005.
31. de Ory F, Ramírez R, García Comas L, León P, Sagües MJ, Sanz JC. Is there a change in cytomegalovirus seroepidemiology in Spain?. *Eur J Epidemiol*. 2004;19(1):85-9.
32. Williamson WD, Demmler GJ, Percy AK, Catlin FI. Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 1992;90(6):862-6.
33. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol*. 2006;35(2):216-20.
34. Foulon I, Naessens A, Faron G, Foulon W, Jansen AC, Gordts F. Hearing thresholds in children with a congenital CMV infection: a prospective study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012 May;76(5):712-7. doi: 10.1016/j.ijporl.2012.02.026.
35. American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs, *Pediatrics* 120 (2007) 898-921.

DETECCIÓN DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS CONGÉNITO EN NEONATOS
QUE NO PASAN EL CRIBADO AUDITIVO UNIVERSAL
BENITO-OREJAS J I ET AL

36. Núñez-Batalla F, Trinidad-Ramos G, Sequí-Canet JM, Alzina De Aguilar V, Jáudenes-Casabón C. Risk factors for sensorineural hearing loss in children. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2012;63(5):382-90. doi: 10.1016/j.otorri.2011.02.007.
37. Ibáñez-Muñoz C, Calle-Cabanillas MI, Pérez-Sáez J, Navazo-Eguía AI, Clemente-García A, García-Vicario F, et al. Evolución de la audición en niños con infección congénita por citomegalovirus. *Rev Soc Otorrinolaringol Castilla Leon Cantab La Rioja.* 2013;4(21):159-64.
38. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Marin LJ, Brito RM, Oliveira PF, Coelho TB. Is saliva as reliable as urine for detection of cytomegalovirus DNA for neonatal screening of congenital CMV infection? *J Clin Virol.* 2006 Jul;36(3):228-30.
39. Bartlett AW, Hall BM, Palasanthiran P, McMullan B, Shand AW, Rawlinson WD. Recognition, treatment, and sequelae of congenital cytomegalovirus in Australia: An observational study. *J Clin Virol.* 2018;108:121-5. doi: 10.1016/j.jcv.2018.09.017.
40. Alarcón Allen A, Baquero-Artigao F. Grupo de estudio de la infección por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc).* 2011;74(1):52.e1-52.e13. doi: 10.1016/j.anpedi.2010.05.024.