UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Factores pronósticos en infección congénita por Citomegalovirus con elaboración de una escala pronóstica de desarrollo de secuelas a largo plazo

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Serena Villaverde González

DIRIGIDA POR

Daniel Blázquez Gamero
Pablo Rojo Conejo

Madrid

© Serena Villaverde González, 2026

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Factores pronósticos en infección congénita por Citomegalovirus con elaboración de una escala pronóstica de desarrollo de secuelas a largo plazo

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Serena VILLAVERDE GONZÁLEZ

DIRECTORES

Daniel Blázquez Gamero

Pablo Rojo Conejo

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas



Factores pronósticos en infección congénita por Citomegalovirus con elaboración de una escala pronóstica de desarrollo de secuelas a largo plazo

TESIS DOCTORAL

Serena VILLAVERDE GONZÁLEZ

Directores de la tesis doctoral:
Daniel Blázquez Gamero
Pablo Rojo Conejo

Madrid, 2026

Agradecimientos

Esta tesis pertenece en un gran porcentaje a mis padres. Cada uno en su papel, me estimularon desde niña a querer conocer más, me enseñaron a no ponerme límites y que el éxito personal y profesional poco tiene que ver con números, sino con conseguir algo bueno para la sociedad y para ti mismo. Sin su soporte incondicional, no habría sido posible dedicarme a estudiar en exclusiva tantos años y gracias a ellos, he podido dedicarme a la profesión más humana y espectacular que conozco. Gracias a mi madre por empatizar con todos mis múltiples estados de ánimo y por cuidar y querer a mi hijo cuando yo no he podido. Gracias a mi padre, por leer de forma crítica todos mis trabajos y aportar una visión analítica fundamental. Esta tesis os pertenece tanto como a mí.

A Marina, mi hermana pequeña, la persona que más me cuida y comprende, y aunque no entiende nada, siempre lee lo que escribo y se siente orgullosa de mí a cada paso.

A Adrián, mi compañero de vida, y también de tesis porque casualmente le conocí el día que solicité plaza en el programa de doctorado. Porque también desde ese día, es mi mayor fan y animador, y me ha recordado en los momentos de flaqueza lo mucho que me importa mi trabajo y que siempre merece la pena esforzarse un poco más. No habrá más tesis doctorales, espero, pero ojalá me acompañaras en todas ellas.

A Martí, que, sin duda, ha sido un estímulo vital para llevarla a cabo. Esta tesis es para ti, para que cuando crezcas un poco puedas entender que conseguir resultados en cualquier cosa de la vida que te propongas es lento, costoso y que hay que ponerle mucho cariño. Que la paciencia es la madre de todas las ciencias y que sin esfuerzo el mundo no se movería.

A Cille, que comenzó siendo mi adjunta y jefa suprema, y acabó siendo una grandísima amiga. Tu generosidad desde que nos conocemos no ha tenido nunca límites, gracias a ti y a tu trabajo impecable durante toda una vida, sentí la necesidad de parecerme a alguien. No solo eres mi referente como pediatra, si no como mujer de este siglo. Nunca podré agradecerte lo suficiente que seas esta figura tan importante en mi vida.

A mis compañeros y amigos del Servicio de Pediatría del Hospital Puerta de Hierro. Aún hoy mantengo que no existe mejor lugar para formarse como pediatra a nivel médico y humano. Somos una gran familia, de la que aún hoy me siento parte, con vosotros me

convertí en una adulta podemos decir que funcional y en una pediatra que, aunque todavía tiene mucho que mejorar, puede manejarse allá donde va.

A Alba, Eva, Alejandro y Rebeca. Mis resis pequeños, mayores y co-erre, mis amigos, mi familia. Aquellos que me bautizaron con todo el cariño como doctora Bacterio, Serenade, Serengueti y "El oráculo". Gracias por ser casa durante todos estos años de estudio y dedicación, reíros de mí cuando ha hecho falta y acompañarme en guardias, paseos por Madrid y por la montaña.

A mi amigo David, porque en la distancia y en la cercanía, ha vivido esta tesis muy de cerca, me ha dado los mejores consejos y me ha acompañado en momentos musicales indescriptibles.

A mis compañeros y amigos infectólogos del Hospital 12 de Octubre: Elisa, Luis, Cristina, Ángela, Valeria, Adriana, José, Cinta, Lara, Julia y José Tomás. No es nada fácil acabar en un lugar con este grandísimo ambiente de trabajo. Para mí, ellos son una inspiración diaria, los pacientes que enfrentan cada día, siempre con la mejor de las actitudes, con su mejor versión humana y científica, tienen una gran suerte de haber acabado en sus manos. Y yo, por supuesto, muy afortunada de poder trabajar a su lado.

A Dani y Pablo, mis directores de tesis.

A Dani, porque ha sido tremendamente generoso conmigo regalándome muchos años de trabajo y experiencia. Porque ha tenido muchísima paciencia enseñándome cómo se hace esto de investigar, me ha guiado profesionalmente en el camino formativo y es un mentor inigualable. Porque juntos y gracias a nuestro CMV, hemos viajado por todo el mundo y conocido a científicos maravillosos. Y porque espero, que nos quede mucho por aportar en este campo de las enfermedades infecciosas. Gracias por tus brillantes ideas, es uno de los mejores regalos que me han hecho.

A Pablo, porque no se me ocurre mejor jefe en este mundo. Él siempre piensa a lo grande, y gracias a ello los demás tenemos grandes oportunidades a nuestros pies. Formar parte de su equipo es trabajar mucho, pero trabajar bien. Porque procura lo

mejor para mí a nivel profesional, pero también personal. Porque he tenido la suerte de conocer su parte más humana y cercana y es el mejor haciendo equipo.

Gracias Pablo y Dani, por guiarme con tanto cariño, confiar en mí y regalarme vuestra sabiduría.

A Hermione y Vana, dos pediatras clínicas e investigadoras irrepetibles, con la mayor de las motivaciones y ganas de saber, de escuchar lo que dicen grandes y pequeños investigadores, de crear lazos internacionales… The best senior reviewers and authors I could have found, my admiration for you both professionally and personally is immeasurable. I wish I could always have Vana and Hermione by my side on my research career. I sincerely appreciate your support.

A las redes española y europea de niños con infección congénita por Citomegalovirus, a todos los investigadores de grandes y pequeños centros que participan en el registro, cuyo trabajo es esencial e imprescindible para no solo esta tesis, si no para impulsar el conocimiento en esta ya no tan nueva enfermedad.

A los pacientes, que conocemos siendo unos pequeños recién nacidos y acabamos charlando con ellos sobre el cole, su *Pokémon* favorito o convenciéndoles de que deben tomar fruta. A los padres, que permiten que el registro exista y que nos dan un apoyo fundamental contribuyendo a aumentar el conocimiento que beneficiará a otros pequeños como los suyos en el futuro.

La generosidad mueve el mundo.

Gracias se queda corto.

"No nos alaben, no nos otorguen medallas de heroísmo, solo digan la verdad:

***ellos entendieron el verdadero significado de la humanidad**"*

Carta al mundo del personal médico del Hospital Nasser de Gaza

(11 de Julio del 2025)

Índice

Publicaciones y congresos……17

Abreviaturas……23

Resumen…… 27

Summary ……..33

Introducción……37

- Hipótesis……..73
- Objetivos…..75

Materiales, métodos y resultados……77

- Capítulo I: Impacto de la pandemia de COVID-19 en el diagnóstico de la infección congénita por Citomegalovirus en España……..79
- Capítulo II: Tratamiento antiviral y riesgo de pérdida auditiva en niños con infección congénita por Citomegalovirus asintomáticos o con síntomas leves……..85
- Capítulo III: Factores pronósticos de la pérdida auditiva de aparición tardía en niños con infección congénita por Citomegalovirus y evaluación audiológica normal al nacer……95
- Capítulo IV: Score pronóstico neonatal para niños con infección congénita por Citomegalovirus (score cCMVnet) ……107

Discusión integradora……141

Conclusiones……..161

Bibliografía……165

Publicaciones y congresos

La presente tesis doctoral, de acuerdo con el informe correspondiente autorizado por los directores de tesis, y en cumplimiento con la normativa de la Escuela de Doctorado en Ciencias Médico-Quirúrgicas, se presenta como un compendio de cuatro publicaciones. Tres de ellos ya han sido publicados y el cuarto ha sido enviado para su publicación en el momento de redacción de esta memoria.

Las referencias completas de los artículos que constituyen el cuerpo de la tesis son las siguientes:

Impact of the COVID-19 Pandemic on the Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection in Spain.

Villaverde S, Esquivel E, Baquero-Artigao F, Noguera-Julian A, Frick MA, Rojo P, Blázquez-Gamero D; on behalf of the Spanish Registry of Children with Congenital CMV.

Pediatr Infect Dis J. 2022 Jul 1;41(7):590-592. doi: 10.1097/INF.0000000000003532.

Antiviral Treatment and Risk of Hearing Loss in Asymptomatic and Mild Symptomatic Infants With Congenital Cytomegalovirus.

Villaverde S, Pedrero-Tomé R, Papaevangelou V, Syridou G, Karagiannidou S, Lyall H, Payne H, Frick MA, Soler-Palacín P, Baquero-Artigao F, Rodríguez-Molino P, Fortuny-Guasch C, Rios-Barnés M, Sánchez-Mateos M, Saavedra-Lozano J, Bringué X, Moliner E, Castells L, Muga O, Vives-Oños I, Gkentzi D, Lombardi G, Tagarro A, Colino E, Couceiro JA, Rojo P, de Vergas J, Blázquez-Gamero D; cCMVnet Registry Study Group.

Pediatr Infect Dis J. 2025 Mar 1;44(3):239-245. doi: 10.1097/INF.0000000000004583.

Prognostic Factors of Late-onset Hearing Loss in Infants With Congenital Cytomegalovirus and Normal Audiologic Assessment at Birth.

Buonsenso D, Pedrero-Tomé R, Raimondi F, Salomé S, Papaevangelou V, Syridou G, Ríos-Barnés M, Fortuny C, Villaverde S, de Vergas J, Baquero-Artigao F, Rodríguez-Molino P, Frick MA, Álvarez-Vallejo B, Saavedra-Lozano J, Fougere Y, Del Valle R, Ara-Montojo F, Foulon I, Mignogna S, Muga Zuriarrain O, Lyall H, Vives-Oñós I, Colino E, Tsiatsiou O,

Moliner E, Garofoli F, Cuadrado I, Blázquez-Gamero D; European Registry of Children with Congenital CMV (cCMVnet registry).

Pediatr Infect Dis J. 2025 Oct 17. doi: 10.1097/INF.0000000000004960.

A Neonatal Prognostic Score for Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection (cCMVnetscore).

Serena Villaverde, Roberto Pedrero-Tomé, Francesco Raimondi, Serena Salomé, Letizia Capasso, Fernando Baquero-Artigao, Paula Rodríguez-Molino, Sofia Karagiannidou, Beatriz Álvarez-Vallejo, Noemí Giménez, Claudia Fortuny, María Ríos-Barnés, Yves Fougère, Francesca Garofoli, Jesús Saavedra-Lozano, Olga Tsiatsiou, Isabel Vives-Oñós, Rut Del Valle, Jessica Wan, Pablo Rojo, Hermione Lyall, Vana Papaevangelou, Daniel Blázquez-Gamero, European Registry of Children with Congenital CMV (cCMVnet registry).

Submitted to Journal of Pediatrics 2026.

Los resultados expuestos han sido presentados en los siguientes congresos científicos internacionales:

S. Villaverde, M. Serna, S. Domínguez-Rodríguez, MA Frick, E. Moliner, F. Baquero-Artigao, J. Saavedra-Lozano, A. Noguera-Julián, MJ Cilleruelo, D. Blázquez-Gamero. Hearing loss in cCMV score: "EAGLE SCORE". A multicentric cohort study about hearing loss in congenital CMV infection. Póster con discusión en el congreso de la European Society of Pediatric Infectious Diseases (ESPID), 2020.

Villaverde S, Pedrero-Tomé R, Papaevangelou V, Syridou G, Karagiannidou S, Lyall H, Payne H, Frick MA, Soler-Palacín P, Baquero-Artigao F, Rodríguez-Molino P, Fortuny-Guasch C, Rios-Barnés M, Sánchez-Mateos M, Saavedra-Lozano J, Bringué X, Moliner E, Castells L, Muga O, Vives-Oños I, Gkentzi D, Lombardi G, Tagarro A, Colino E, Couceiro JA, Rojo P, de Vergas J, Blázquez-Gamero D; cCMVnet Registry Study Group. Hearing loss outcomes at 24 months in asymptomatic or mildly symptomatic infants with congenital CMV according to treatment group. Comunicación oral en el congreso de la European Congenital CMV Initiative (ECCI), 2022.

Villaverde S, Pedrero-Tomé R, Papaevangelou V, Syridou G, Karagiannidou S, Lyall H, Payne H, Frick MA, Soler-Palacín P, Baquero-Artigao F, Rodríguez-Molino P, Fortuny-Guasch C, Rios-Barnés M, Sánchez-Mateos M, Saavedra-Lozano J, Bringué X, Moliner E, Castells L, Muga O, Vives-Oños I, Gkentzi D, Lombardi G, Tagarro A, Colino E, Couceiro JA, Rojo P, de Vergas J, Blázquez-Gamero D; cCMVnet Registry Study Group. Hearing loss outcomes at 24 months in asymptomatic or mildly symptomatic infants with congenital CMV according to treatment group. Comunicación oral en el congreso de la European Congenital CMV Initiative (ECCI), 2024.

Villaverde S, Pedrero-Tomé R, Buitrago C, Rivera M, Pérez V, Papaevangelou V, Syridou G, Karagiannidou S, Lyall H, Payne H, Frick MA, Soler-Palacín P, Baquero-Artigao F, Rodríguez-Molino P, Fortuny-Guasch C, Rios-Barnés M, Sánchez-Mateos M, Saavedra-Lozano J, Bringué X, Moliner E, Castells L, Muga O, Vives-Oños I, Gkentzi D, Lombardi G, Tagarro A, Colino E, Couceiro JA, Rojo P, de Vergas J, Blázquez-Gamero D; cCMVnet Registry Study Group. Association between congenital Cytomegalovirus infection and autism spectrum disorder.

Serena Villaverde, Roberto Pedrero-Tomé, Francesco Raimondi, Serena Salomé, Letizia Capasso, Fernando Baquero-Artigao, Paula Rodríguez-Molino, Sofia Karagiannidou, Beatriz Álvarez-Vallejo, Noemí Giménez, Claudia Fortuny, María Ríos-Barnés, Yves Fougère, Francesca Garofoli, Jesús Saavedra-Lozano, Olga Tsiatsiou, Isabel Vives-Oñós, Rut Del Valle, Jessica Wan, Pablo Rojo, Hermione Lyall, Vana Papaevangelou, Daniel Blázquez-Gamero, European Registry of Children with Congenital CMV (cCMVnet registry). A new prognostic congenital CMV score of hearing loss and neurodevelopmental impairment: cCMVnet score. Póster con discusión en el congreso de la European Society of Pediatric Infectious Diseases (ESPID), 2025.

Abreviaturas

ALT: Alanina aminotransferasa

AUC: área bajo la curva

BIAP: Bureau International d'Audiophonologie

BPEG: bajo peso para la edad gestacional

cCMVnet registry: European Registry of Children with Congenital CMV

COVID-19: enfermedad por Coronavirus del 2019

CMV: Citomegalovirus

CMVc: citomegalovirus congénito

dBHL: decibelios de pérdida auditiva

HNS: hipoacusia neurosensorial

IC95 %: intervalo de confianza al 95%

LCR: líquido cefalorraquídeo

NS: no significativo

OR: Odds Ratio

PEAee: Potenciales Evocados Auditivos de estado estable

PEATC: Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PEG: pequeño para la edad gestacional

REDICCMV: Registro Estatal de Niños con Infección Congénita por CMV

RIC: rango intercuartílico

RM: resonancia magnética

ROC: característica operativa del receptor

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2

TF: transfontanelar

VLE: vasculopatía lenticuloestriada

Resumen

Introducción

La infección congénita por CMV (CMVc) constituye la infección congénita más frecuente y la principal causa no genética de hipoacusia neurosensorial (HNS) en la infancia. Aunque la mayoría de los recién nacidos afectados nacen asintomáticos, un subgrupo de ellos desarrollará secuelas auditivas o neurológicas a largo plazo, por lo que resulta esencial identificar, al nacimiento, factores de riesgo de secuelas a largo plazo. La ausencia de programas universales de cribado y la heterogeneidad clínica de esta infección subrayan la necesidad de desarrollar herramientas para optimizar seguimiento y tratamiento.

Objetivos

Esta tesis integra el análisis del impacto de la pandemia de COVID-19 en el diagnóstico de CMVc, la evaluación del beneficio de la terapia antiviral en casos leves, la identificación de predictores de hipoacusia nerurosensorial (HNS) de inicio tardío y el desarrollo de una escala pronóstica basada en datos clínicos y de neuroimagen al nacimiento.

Materiales y métodos

Se realizaron estudios retrospectivos multicéntricos utilizando los registros prospectivos REDICCMV (Registro Estatal de Niños con Infección Congénita por CMV) y el registro europeo cCMVnet, que incluyen niños con CMVc confirmada en las primeras 3 semanas de vida. Se analizaron variables demográficas, clínicas, de laboratorio y neuroimagen (ecografía transfontanelar y resonancia magnética), junto con evaluaciones audiológicas y neurológicas seriadas. Los análisis estadísticos incluyeron comparaciones bivariadas, modelos de regresión logística multivariante y construcción de curvas ROC. Para el score pronóstico se aplicó selección bootstrap-Elastic-Net y validación interna en muestras divididas.

Resultados

En el primer artículo se objetivó que durante la pandemia se produjo una reducción significativa de los diagnósticos mensuales de CMVc en España (de 5,3 a 2,7 casos/mes), atribuida probablemente a las medidas higiénicas implementadas.

En el segundo artículo observamos que en la cohorte de pacientes con CMVc asintomático/leve, la incidencia de HNS a los 24 meses fue baja (4,6 %) y no mostró diferencias entre niños tratados con antivirales y no tratados (4,4 % vs. 4,7 %), sin evidenciarse beneficio clínico del tratamiento antiviral en estos pacientes.

En el tercer artículo se estudió a aquellos pacientes con CMVc con audición normal al nacimiento, observando que el riesgo de HNS de inicio tardío fue del 6,7 %, superior en niños sintomáticos (10,1 %) respecto al de asintomáticos (3,7 %). La mayoría se diagnosticó antes de los 5 años, predominando formas unilaterales o leves. La esplenomegalia y las alteraciones en resonancia magnética —especialmente ventriculomegalia y alteración en sustancia blanca— se identificaron como predictores independientes de desarrollo de HNS de inicio tardío.

En el cuarto y último artículo, se elaboró un score pronóstico (cCMVnet Score) de secuelas a largo plazo en una muestra 570 pacientes con CMVc. En nuestra cohorte el 28,9 % de los pacientes presentaron secuelas auditivas o neurológicas mayores. Los predictores de secuelas más potentes fueron la esplenomegalia y la gravedad de la HNS al nacimiento. El modelo mostró buna capacidad discriminativa (AUC 0,87) y alto valor predictivo negativo (91,7 %) para excluir secuelas.

Conclusiones

La pandemia de COVID-19 se asoció a un descenso diagnóstico de CMVc, resaltando la influencia de medidas higiénicas poblacionales en reducir los contagios. El tratamiento antiviral en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos no reduce el riesgo de HNS, apoyando las recomendaciones actuales de evitar su uso sistemático en esta población. La HNS tardía, aunque poco frecuente, puede predecirse mediante factores clínicos y de neuroimagen, principalmente la esplenomegalia y determinadas

alteraciones de RM. El cCMVnet Score constituye una herramienta útil para calcular el riesgo de secuelas de cada niño y así, personalizar el seguimiento y orientar decisiones terapéuticas.

Summary

Introduction

Congenital CMV infection (cCMV) is the most common congenital infection and the leading non-genetic cause of sensorineural hearing loss (SNHL) in childhood. Although most affected newborns are born asymptomatic, a subgroup of them will develop long-term auditory or neurological sequelae, making it essential to identify risk factors for long-term sequelae at birth. The absence of universal screening programmes and the clinical heterogeneity of this infection underscore the need to develop tools to optimize follow-up and treatment.

Objectives

This thesis integrates the analysis of the impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis of cCMV, the evaluation of the benefit of antiviral therapy in mild cases, the identification of predictors of late-onset SNHL, and the development of a prognostic scale based on clinical and neuroimaging data at birth.

Materials and methods

Retrospective multicentre studies were conducted using the prospective REDICCMV (Spanish National Registry of Children with Congenital CMV Infection) and European cCMVnet registries, which include children with confirmed cCMV in the first three weeks of life. Demographic, clinical, laboratory and neuroimaging variables (cranial ultrasound and magnetic resonance imaging) were analyzed, along with serial audiological and neurological evaluations. Statistical analyses included bivariate comparisons, multivariate logistic regression models, and ROC curve construction. Bootstrap-Elastic-Net selection and internal validation in split samples were applied for the prognostic score.

Results

The first article noted that during the pandemic there was a significant reduction in monthly diagnoses of cCMV in Spain (from 5.3 to 2.7 cases/month), probably attributable to the hygiene measures implemented.

In the second article, we observed that in the cohort of patients with asymptomatic/mild cCMV, the incidence of SNHL at 24 months was low (4.6%) and showed no differences between children treated with antivirals and those not treated (4.4% vs. 4.7%), with no evidence of clinical benefit from antiviral treatment in these patients.

The third article studied patients with cCMV who had normal hearing at birth, observing that the risk of late-onset SNHL was 6.7%, higher in symptomatic children (10.1%) than in asymptomatic children (3.7%). Most were diagnosed before the age of 5, with unilateral or mild forms predominating. Splenomegaly and magnetic resonance imaging abnormalities—especially ventriculomegaly and white matter abnormalities—were identified as independent predictors of late-onset SNHL development.

In the fourth and final article, a prognostic score (cCMVnet Score) for long-term sequelae was developed in a sample of 570 patients with cCMV. In our cohort, 28.9% of patients had major auditory or neurological sequelae. The most powerful predictors of sequelae were splenomegaly and the severity of SNHL at birth. The model showed good discriminatory power (AUC 0.87) and high negative predictive value (91.7%) for excluding sequelae.

Conclusions

The COVID-19 pandemic was associated with a decrease in cCMV diagnosis, highlighting the influence of population hygiene measures in reducing infections. Antiviral treatment in asymptomatic or mildly symptomatic patients does not reduce the risk of SNHL, supporting current recommendations to avoid its systematic use in this population. Late-onset SNHL, although rare, can be predicted by clinical and neuroimaging factors, mainly splenomegaly and certain MRI abnormalities. The neonatal cCMVnet score is a useful tool for calculating the risk of sequelae in each child, thereby personalizing follow-up and guiding therapeutic decisions.

Introducción

La infección congénita por Citomegalovirus (CMVc) representa en la actualidad uno de los principales retos clínicos y de salud pública en el ámbito de las infecciones congénitas. Su importancia se fundamenta no solo en su elevada prevalencia, que la convierte en la infección congénita más frecuente, sino también en la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas y en la considerable carga de morbilidad asociada a corto y largo plazo (1–3). El CMVc constituye la principal causa de hipoacusia neurosensorial no genética en la infancia, lo que lo sitúa como un problema prioritario en salud pública (1–3).

Esta introducción busca abordar de manera integral la complejidad del CMVc. Desde el conocimiento del agente causal y sus características microbiológicas, hasta la comprensión de los mecanismos de transmisión materno-fetal y de los determinantes epidemiológicos que condicionan el riesgo de infección durante la gestación. En este contexto, resulta fundamental analizar la epidemiología de la infección por CMV tanto en la mujer gestante como en el feto, así como los factores que influyen en la probabilidad de transmisión vertical y en la expresión clínica de la enfermedad. De igual modo, el diagnóstico de la infección por CMV durante el embarazo y en el feto plantea importantes desafíos clínicos, con implicaciones directas en el asesoramiento prenatal y en la implementación de programas de cribado gestacional que pueden reducir el impacto de esta infección congénita.

Se revisará la importancia del diagnóstico neonatal precoz, el amplio espectro clínico del CMVc en el periodo neonatal y la correcta caracterización de las manifestaciones clínicas, así como el papel de las pruebas de neuroimagen que resultan esenciales para la estratificación del riesgo y la toma de decisiones clínicas. Se abordarán también las estrategias de cribado neonatal que actualmente emergen como una herramienta clave para identificar a los recién nacidos infectados y garantizar un seguimiento adecuado, especialmente en aquellos con riesgo de desarrollar secuelas tardías (4).

Por otro lado, se llevará a cabo una revisión sobre el tratamiento antiviral en el recién nacido y su papel para limitar el desarrollo de secuelas, particularmente a nivel auditivo y neurológico. Finalmente, se describirán los factores pronósticos que se han descrito como asociados al desarrollo de secuelas a largo plazo.

1. Agente causal: CMV, el virus silencioso

El CMV es un virus ADN perteneciente a la familia *Herpesviridae*, subfamilia *Betaherpesvirinae*. Se trata de un virus estrictamente humano, ampliamente distribuido en la población mundial, con tasas de seroprevalencia que superan el 60–90 % en adultos dependiendo de la región geográfica (4). Desde una perspectiva microbiológica, el CMV representa un virus altamente complejo y adaptado al ser humano, destacando por su gran genoma, su replicación nuclear regulada, su capacidad de latencia y sus sofisticados mecanismos de evasión inmunológica, lo que lo convierte en un modelo fundamental de estudio en virología moderna (5,6). Se trata de un virus ADN bicatenario envuelto, cuyo genoma lineal tiene un tamaño aproximado de 235 kilobases, siendo uno de los mayores genomas conocidos entre los virus humanos (6,7). Este genoma codifica más de 200 proteínas, muchas de las cuales no son esenciales para la replicación viral, pero sí desempeñan funciones clave en la modulación de la respuesta inmune y en la persistencia viral (7). La cápside viral es icosaédrica y está compuesta por 162 capsómeros que protegen el material genético (5). Entre la cápside y la envoltura se encuentra el tegumento, una matriz proteica rica en proteínas reguladoras que participan en el control temprano de la expresión génica viral tras la infección (6). La envoltura lipídica contiene múltiples glicoproteínas virales como gB, gH y gL, esenciales para el reconocimiento de receptores celulares y la entrada del virus en la célula (5) (figura 1).

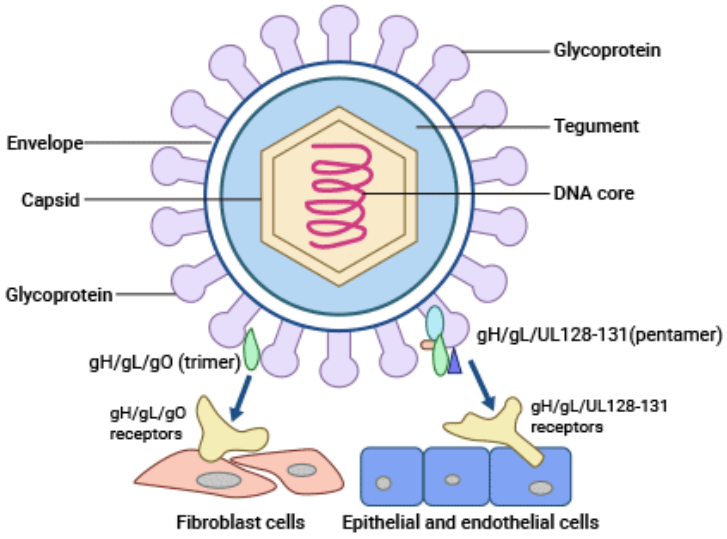


Figura 1: Estructura del CMV humano.

Extraído de Chen SJ, et al (8).

Cabe destacar a nivel microbiológico, que el CMV presenta un amplio tropismo celular, infectando fibroblastos, células epiteliales, endoteliales, musculares lisas, leucocitos y células del sistema nervioso central (4, 9).

La entrada viral ocurre mediante la interacción de glicoproteínas de la envoltura con receptores celulares específicos, seguida de fusión directa con la membrana plasmática o por endocitosis mediada por receptores (6). Una vez en el citoplasma, la cápside viral es transportada hacia el núcleo celular utilizando el citoesqueleto. El ADN viral se libera en el núcleo, donde tiene lugar la replicación, un proceso lento y altamente regulado característico del CMV (5). La expresión génica ocurre en tres fases secuenciales: genes inmediatos-tempranos, que regulan la transcripción viral y alteran la fisiología celular; genes tempranos, que codifican proteínas necesarias para la replicación del ADN viral; y genes tardíos, responsables de la síntesis de proteínas estructurales (6, 9). El ensamblaje de la cápside ocurre en el núcleo, mientras que la maduración final y la adquisición de la envoltura se producen en compartimentos citoplasmáticos asociados al aparato de Golgi. Los viriones maduros se liberan por exocitosis (5) (figura 2).

A nivel histopatológico, la infección por CMV se asocia con la aparición de inclusiones intranucleares características**,** rodeadas de un halo claro, conocidas como inclusiones en "ojo de búho" (4).

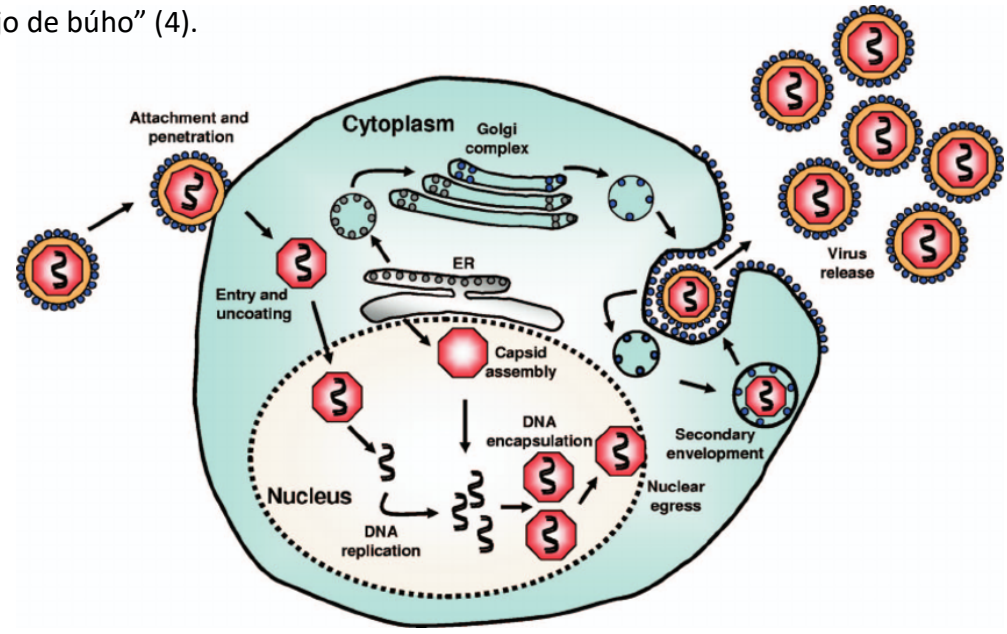


Figura 2: Ciclo vital del CMV en una célula humana

Extraído de Crough T, et al (10)

Una de las características microbiológicas más importantes del CMV es su capacidad de establecer latencia viral**.** Tras la infección primaria, el genoma viral persiste en estado latente principalmente en células progenitoras hematopoyéticas y monocitos, con una expresión génica muy limitada y sin producción de viriones infecciosos (11, 12). La reactivación viral puede ocurrir cuando se altera el equilibrio inmunológico del hospedador, lo que explica la importancia clínica del CMV en individuos inmunodeprimidos, así como en la gestante (12).

El CMV ha desarrollado numerosos mecanismos de evasión inmunológica**,** codificando proteínas que interfieren con la presentación de antígenos mediante el complejo mayor de histocompatibilidad, inhiben la apoptosis celular y modulan la actividad de células NK y linfocitos T (13, 14). Estos mecanismos permiten la persistencia del virus en el hospedador y explican su éxito evolutivo (6).

El CMV a menudo ha sido considerado un virus “silencioso”, ya que la infección primaria en individuos inmunocompetentes suele cursar de forma asintomática o con síntomas inespecíficos, lo que favorece su diseminación inadvertida en la población (4, 6). Este carácter silencioso está estrechamente relacionado con su replicación lenta, su capacidad para modular la respuesta inmune innata y adaptativa, y su establecimiento temprano de latencia, permitiendo al virus persistir durante décadas sin causar daño clínico evidente (5, 11). Además, la expresión génica limitada durante la latencia reduce significativamente el reconocimiento inmunológico, reforzando su perfil de infección crónica subclínica (12).

2. Epidemiología del CMVc

El CMVc es la infección congénita más frecuente y su epidemiología está fuertemente condicionada por el contexto geográfico y socioeconómico, así como por patrones de transmisión horizontal en la infancia que determinan la exposición materna durante el embarazo (2, 15, 16).

Seroprevalencia materna según áreas geográficas

En términos globales, una amplia selección de estudios seroepidemiológicos, estimó que la seroprevalencia IgG en mujeres en edad reproductiva se encuentra en torno al 86% (IC 95%: 83–89%) (17). Sin embargo, existen diferencias regionales notables que se corresponden con las grandes áreas continentales. En la región europea la seroprevalencia estimada fue del 70%, mientras que en la Región de las Américas se situó en un 79% (17). En las regiones africana, Sudeste Asiático y la región del Pacífico Occidental la seroprevalencia llega al 89-91% (17). La mayor seroprevalencia materna se situó en la región del Mediterráneo Oriental (que abarca áreas de Asia occidental y norte de África) alcanzando el 92% (17). Estos datos respaldan que la seroprevalencia en mujeres en edad fértil es, por lo general, más baja en Europa y más alta en África y amplias zonas de Asia y Latinoamérica (17).

Estas diferencias se relacionan con determinantes sociales y conductuales: condiciones higiénico-sanitarias, densidad poblacional, acceso a servicios de salud y patrones culturales de cuidado infantil. La transmisión horizontal del CMV ocurre con frecuencia en los primeros años de vida; los niños pueden excretar virus de forma prolongada en saliva y orina, lo que incrementa el riesgo de infección en embarazadas con contacto estrecho con menores (por ejemplo, en el hogar o en guarderías) (18, 19). En consecuencia, en sociedades donde la infección se adquiere muy temprano, la mayoría de las mujeres llegan al embarazo con inmunidad previa; esto reduce la proporción de infección primaria gestacional, pero no elimina la posibilidad del CMVc, ya que también existe transmisión materno-fetal por reinfección o reactivación (15, 16). En países con menor seroprevalencia materna, una fracción mayor de mujeres permanece susceptible y, por tanto, el peso relativo de la infección primaria durante el embarazo puede ser mayor (15-17).

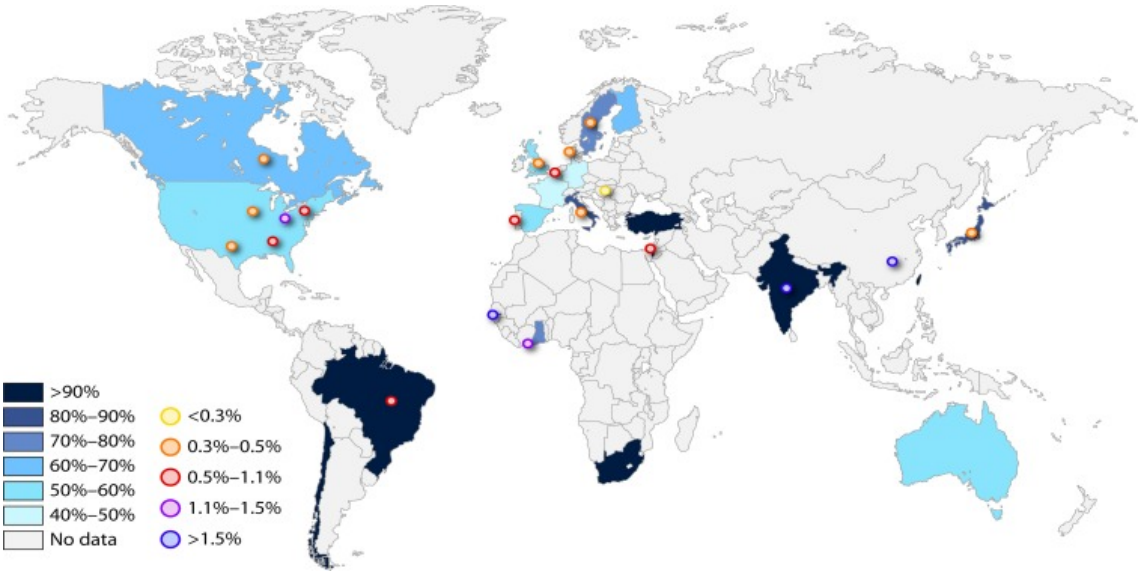


Figura 3. Tasas mundiales de seroprevalencia del CMV entre mujeres en edad reproductiva y prevalencia al nacer de la infección congénita por CMV. Extraído de Manicklal S, et al (2).

Transmisión vertical y factores determinantes

La transmisión materno-fetal del CMV ocurre por vía transplacentaria y puede tener lugar tras una infección primaria materna, una reinfección con una cepa diferente o la reactivación de una infección latente (15, 18). El riesgo de transmisión vertical es significativamente mayor durante la infección primaria, estimándose en torno al 30–40%, mientras que en las infecciones no primarias suele situarse por debajo del 5% (19, 20). No obstante, debido a la elevada seroprevalencia en muchas regiones, la mayoría de los casos de CMV congénito a nivel poblacional se originan a partir de infecciones maternas no primarias (suponen un 50% en países de alta renta y hasta el 90% en países de baja renta) (21, 22). Aunque la probabilidad de transmisión aumenta con la edad gestacional, el riesgo de secuelas es mínimo cuando la infección materna se produce después de la semana 14 de gestación (20, 23). Factores virológicos, inmunológicos y placentarios que se detallarán posteriormente influyen en la eficiencia de la transmisión y en la expresión clínica de la infección congénita (18, 23).

Prevalencia del CMVc

En cuanto a la prevalencia al nacimiento, los metaanálisis clásicos y recientes convergen en valores cercanos a 0,6–0,7% a nivel global, con amplia heterogeneidad geográfica (1, 24). El metaanálisis más reciente incluyó 77 estudios y más de 500.000 lactantes sometidos a cribado universal en países tanto de renta alta como baja, estimó una prevalencia global de 0,67% (IC 95%: 0,54–0,83), y mostró un gradiente claro por nivel de renta: 0,48% (IC 95%: 0,40–0,59) en países de ingresos altos frente a 1,42% (IC 95%: 0,97–2,08) en países de ingresos bajos y medios (24). En España, el primer estudio publicado de prevalencia de CMVc realizado mediante screening neonatal (estudio PICCSA) mostró una prevalencia de CMVc del 0,47% (15/3190, IC 95%: 0,29%–0,77%), es decir, aproximadamente 1 niño infectado por cada 200 recién nacidos (25). Esta cifra es similar a la publicada en otros países del entorno (0,4–0,7%), mientras que en países de baja renta puede superar el 1% (1, 24, 26).

A pesar de su elevada prevalencia, el CMVc sigue siendo infradiagnosticado: la mayoría de los recién nacidos infectados no presentan signos aparentes al nacimiento, y en muchos países no existen programas universales de cribado neonatal ni de cribado sistemático en el embarazo. Esto implica que la vigilancia basada únicamente en la clínica subestima significativamente la incidencia real (16, 27). Por ello, desde la perspectiva epidemiológica, la implementación (universal o dirigida) de estrategias de cribado y el fortalecimiento de los sistemas de notificación son piezas clave para estimar mejor la carga regional, identificar desigualdades y orientar políticas preventivas en las poblaciones de mayor riesgo.

El impacto económico asociado al CMVc es muy elevado, el coste anual ha sido estimado en 1,86 billones de dólares y 495-972 millones de libras en Estados Unidos y Reino Unido respectivamente, situando al CMVc como una de las prioridades actuales en Salud Pública a nivel global (28, 29).

3. Patogenia e inmunología de la infección congénita

Para poder entender las secuelas derivadas en esta infección congénita es necesario conocer su patogenia, la cual es compleja y multifactorial, e implica una interacción dinámica entre la replicación viral, la respuesta inmune materna y fetal, y la organogénesis fetal (2, 30). Como se ha comentado con anterioridad, la transmisión vertical puede ocurrir tras una infección primaria o no primaria (por reinfección o reactivación viral materna), siendo el riesgo y la gravedad mayores en las infecciones primarias y no primarias que se producen durante el primer trimestre de gestación (2, 30).

Patogenia en la placenta

La placenta desempeña un papel central en la transmisión materno-fetal del CMV y actúa tanto como barrera inmunológica como como reservorio viral (31). El CMV puede infectar múltiples tipos celulares placentarios, incluidos citotrofoblastos, sincitiotrofoblastos, células endoteliales y macrófagos placentarios (células de Hofbauer) (32). La infección placentaria altera la estructura y función del trofoblasto (capa externa del blastocisto o embrión temprano), comprometiendo la integridad de la barrera placentaria y facilitando el paso del virus al compartimento fetal (33). Además, el CMV induce una respuesta inflamatoria local con aumento de citocinas como TNF-α, IL-6 e interferones tipo I, que pueden afectar negativamente la perfusión placentaria y el intercambio materno-fetal (34).

Desde el punto de vista histopatológico, se han descrito placentitis crónica, villitis, fibrosis y alteraciones vasculares, que pueden contribuir al retraso del crecimiento intrauterino y a la hipoxia fetal (35). La placenta no solo actúa como vía de transmisión, sino también como moduladora de la carga viral y del riesgo de afectación fetal, según el equilibrio entre la replicación viral y la respuesta inmune local (31, 36).

Patogenia en el Sistema Nervioso Central (SNC)

El sistema nervioso central es uno de los principales órganos diana del CMVc y el responsable de gran parte de la morbimortalidad asociada a esta infección (2). El CMV

presenta un marcado tropismo por células neuroepiteliales, progenitores neuronales y gliales en el cerebro fetal (37). La infección suele producirse tras la transmisión transplacentaria del virus y su diseminación hematógena al SNC, especialmente durante las etapas tempranas de la gestación, cuando la neurogénesis y la migración neuronal están en pleno desarrollo (23). La replicación viral en células precursoras neuronales induce apoptosis, alteraciones del ciclo celular y disminución de la proliferación celular, lo que interfiere con la organización cortical normal (38). Estos mecanismos explican las anomalías estructurales características del CMVc, como microcefalia, lisencefalia, polimicrogiria, ventriculomegalia y calcificaciones periventriculares (39). Además del daño directo mediado por el virus, la respuesta inflamatoria local desempeña un papel clave, con la activación de la microglía y la liberación de citocinas proinflamatorias que amplifican la lesión tisular (40). El momento de la infección es determinante para la gravedad del daño neurológico. Las infecciones adquiridas durante el primer y el segundo trimestre se asocian con un mayor riesgo de alteraciones estructurales graves y déficits cognitivos persistentes, mientras que las infecciones más tardías tienden a presentar una afectación funcional menos grave (23, 30).

Patogenia en el oído interno

La HNS es la secuela más frecuente del CMVc y puede manifestarse tanto al nacimiento como de forma tardía o progresiva durante la infancia (41). El oído interno, en particular la cóclea, es altamente susceptible a la infección por CMV, que afecta principalmente al epitelio sensorial del órgano de Corti, a las células de soporte y a la estría vascular (42).

Los estudios histopatológicos han demostrado la presencia de inclusiones virales en las células epiteliales cocleares, así como la degeneración de células ciliadas internas y externas (43). El daño coclear puede deberse tanto a la replicación viral directa como a mecanismos inflamatorios secundarios, incluyendo la infiltración de células del sistema inmune y la producción local de mediadores inflamatorios que alteran la homeostasis iónica esencial para la transducción auditiva (44).

Un aspecto clave de la patogenia auditiva es su carácter dinámico. Incluso en ausencia de síntomas al nacer, la persistencia del virus o de la inflamación residual podría estar relacionada con el desarrollo y la progresión postnatal de la hipoacusia (45). Este

fenómeno explica por qué la hipoacusia puede presentarse meses o años después del nacimiento y subraya la necesidad de un seguimiento audiológico prolongado en los niños con CMVc (41, 45).

Inmunología implicada en el CMVc

La patogenia del CMVc está estrechamente determinada por la interacción entre la replicación viral y la respuesta inmunitaria materna, placentaria y fetal, en un contexto de tolerancia inmunológica propia del embarazo (3, 18). A nivel materno, la inmunidad adaptativa desempeña un papel clave en el control de la viremia. Las respuestas mediadas por linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos frente a CMV son esenciales para limitar la replicación viral sistémica y tisular, y su cinética y magnitud se han correlacionado con el riesgo de transmisión vertical (46, 47). En particular, una respuesta temprana y funcional de linfocitos T CD4+ productores de interferón gamma (IFN-γ) se asocia a menor carga viral placentaria y a reducción del riesgo de infección fetal (46).

La inmunidad humoral también contribuye a la contención viral, especialmente a través de anticuerpos neutralizantes dirigidos contra la glicoproteína B (gB) y el complejo pentamérico (gH/gL/UL128–131), críticos para la entrada del virus en células epiteliales y endoteliales (48, 49). Sin embargo, la presencia de anticuerpos preexistentes no garantiza que no se produzca la infección fetal, lo que pone de manifiesto la importancia de la inmunidad celular y de la calidad funcional de la respuesta humoral más allá de la seropositividad (18, 30).

En la placenta, el entorno inmunológico es particularmente complejo. Las células de Hofbauer, macrófagos fetales, desempeñan un papel dual, ya que pueden actuar como reservorios de replicación viral y, al mismo tiempo, como efectores de la respuesta innata mediante la producción de interferones tipo I y III, quimiocinas y citocinas proinflamatorias (32, 50). La activación persistente de estas células puede contribuir a un estado inflamatorio crónico placentario que favorece la disrupción de la barrera materno-fetal y la transmisión del virus (34, 36).

El sistema inmunitario fetal, inmaduro desde el punto de vista funcional, presenta una capacidad limitada para controlar la infección por CMV. Aunque se han detectado respuestas T específicas frente al virus en fetos infectados, estas suelen ser cuantitativa y cualitativamente insuficientes para erradicar la replicación viral, lo que permite la persistencia del virus en tejidos diana como el SNC y el oído interno (51, 52). Además, la respuesta inflamatoria fetal puede contribuir al daño tisular a través de mecanismos inmunopatológicos, especialmente en el SNC, donde la activación microglial y la producción local de citocinas amplifican la lesión inducida por el virus (40, 53).

El CMV ha desarrollado múltiples mecanismos de evasión inmunitaria que condicionan su patogenicidad. Estos incluyen la inhibición de la presentación antigénica mediada por Complejo Mayor de Histocompatiblidad (MHC) clase I y II, la modulación de ligandos para receptores de células Natural Killer (NK) y la interferencia con las vías de señalización de interferones (54, 55).

En conjunto, la infección congénita por CMV resulta de un delicado equilibrio entre la capacidad del virus para evadir la respuesta inmunitaria y la eficacia de los mecanismos de defensa materno-fetales, lo que determina tanto la probabilidad de transmisión vertical, como la gravedad de la enfermedad congénita.

4. Infección por CMV en la gestante y en el feto

Diagnóstico de la infección por CMV en la gestante

Desde el punto de vista clínico, la infección por CMV en la gestante inmunocompetente cursa de forma asintomática o paucisintomática en más del 90% de los casos, lo que limita de manera sustancial la utilidad del diagnóstico clínico aislado (56). Cuando se manifiesta, suele hacerlo como un síndrome pseudomononucleósico inespecífico caracterizado por fiebre prolongada, astenia, mialgias y adenopatías, sin signos clínicos patognomónicos que permitan diferenciarlo de otras infecciones virales (57).

El diagnóstico materno se basa fundamentalmente en técnicas serológicas. La demostración de seroconversión de IgG anti-CMV durante la gestación constituye el criterio diagnóstico definitivo de primoinfección (58). En mujeres con IgG positiva previa, la presencia de IgM aislada carece de especificidad, dado que puede persistir positiva durante meses o reaparecer en reinfecciones o reactivaciones virales (58). En este contexto, la determinación de la avidez de IgG es una herramienta esencial: una avidez baja sugiere infección primaria reciente (habitualmente <3–4 meses), mientras que una avidez alta excluye primoinfección reciente con un alto valor predictivo negativo (97–100%) (58, 59). El diagnóstico de la infección materna no primaria se basa en la presencia de una PCR-CMV positiva en sangre, orina y/o saliva en una mujer seropositiva antes del embarazo. La serología tiene poca utilidad para el diagnóstico de la infección no primaria, ya que en muchos casos la IgM no es detectable y solo en ocasiones se observa un incremento significativo de los niveles de IgG en el primer o segundo trimestre (21, 58, 60, 61).

Como se detallará en posteriores epígrafes, el cribado universal de CMV en la embarazada no ha sido recomendado de forma sistemática por sociedades científicas debido a la ausencia histórica de intervenciones eficaces, la complejidad de la interpretación serológica y el riesgo potencial de un incremento de las pruebas invasivas innecesarias (62). No obstante, esta recomendación está siendo reevaluada tras la aparición de estrategias de prevención secundaria eficaces que se comentarán a continuación, lo que ha reabierto el debate sobre el potencial beneficio del cribado serológico, al menos en poblaciones seleccionadas (3).

Relevancia de la prevención primaria durante el embarazo

La prevención primaria constituye una estrategia fundamental en la reducción del CMVc, especialmente en ausencia de una vacuna eficaz disponible para uso clínico. Dado que la transmisión vertical ocurre con mayor frecuencia tras una primoinfección materna, la prevención de la adquisición del virus durante el embarazo representa la intervención más efectiva para disminuir la incidencia de la infección fetal (1,2).

El CMV se transmite principalmente a través del contacto con fluidos corporales, en particular, saliva y orina, siendo los niños pequeños una fuente importante de infección

para mujeres seronegativas (63). Diversos estudios han demostrado que la implementación de medidas higiénicas conductuales, como el lavado frecuente de manos, evitar compartir utensilios de cocina, alimentos o cepillos dentales con niños pequeños, y minimizar el contacto con saliva, reduce significativamente la tasa de seroconversión materna durante el embarazo (64,65).

Ensayos prospectivos han evidenciado que la educación sanitaria dirigida a mujeres embarazadas seronegativas puede reducir el riesgo de primoinfección por CMV hasta en un 50–75%, lo que subraya su impacto potencial en salud pública (63, 65). A pesar de ello, el conocimiento sobre CMV entre gestantes y profesionales sanitarios continúa siendo limitado, lo que constituye una barrera relevante para la implementación efectiva de estrategias preventivas.

Tratamiento antiviral en la embarazada (prevención secundaria)

El tratamiento antiviral en la infección materna por CMV tiene como objetivo principal la prevención secundaria, orientada a reducir la transmisión vertical tras una primoinfección confirmada (66).

La intervención que ha demostrado una mayor evidencia científica es el valaciclovir, un profármaco del aciclovir con elevada biodisponibilidad oral y adecuada penetración placentaria (66). Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo demostró que la administración de valaciclovir a dosis altas (8 g/día) redujo significativamente la tasa de transmisión fetal en gestantes con primoinfección por CMV (11% frente a 30% en el grupo placebo) (66). Estudios observacionales posteriores han confirmado estos resultados, especialmente cuando el tratamiento se inicia de forma precoz (67, 68).

En términos de seguridad, los datos disponibles indican que el valaciclovir presenta un perfil de seguridad aceptable durante el embarazo, sin aumento significativo del riesgo de malformaciones congénitas ni de efectos adversos fetales (69). Los efectos secundarios descritos son generalmente leves, con predominio de la cefalea y las molestias gastrointestinales. Puede producir afectación renal a dosis altas, por lo que es necesario monitorizarlo periódicamente (58, 69). Otras estrategias terapéuticas, como

la inmunoglobulina hiperinmune anti-CMV, han sido evaluadas en prevención secundaria. Sin embargo, los ensayos clínicos controlados han mostrado resultados inconsistentes y no han podido demostrar de forma concluyente una reducción de la transmisión vertical, por lo que actualmente no se recomienda su uso rutinario (70, 71).

Diagnóstico de la infección fetal por CMV

El diagnóstico microbiológico fetal de la infección por CMV se basa en la demostración directa del virus o de su material genético en compartimentos fetales. En la práctica clínica y en el ámbito de la medicina fetal, la técnica de referencia para la confirmación diagnóstica es la detección de ADN viral mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en líquido amniótico obtenido por amniocentesis (56, 72). La presencia de CMV en el líquido amniótico confirma la infección fetal, dado que el virus alcanza este compartimento a través de la excreción urinaria fetal principalmente. Por este motivo, el momento de realización de la amniocentesis es crítico para garantizar la sensibilidad diagnóstica. De forma clásica, diversos estudios demostraron que la prueba debe efectuarse al menos 6–8 semanas después de la infección fetal y preferentemente a partir de la semana 21 de gestación, cuando la función renal fetal permite una excreción viral suficiente (73). Sin embargo, un estudio reciente en el que se realizó PCR-CMV en 2.706 casos mostró que la PCR en líquido amniótico es un método fiable para diagnosticar la infección fetal a partir de las 17 semanas de gestación, siempre que la amniocentesis se realice al menos 8 semanas después de la infección primaria, pues solo un intervalo inferior a 8 semanas produjo más resultados falsos negativos (74, 75).

En condiciones óptimas, la PCR en líquido amniótico presenta una sensibilidad del 87% y una especificidad cercana al 100%, lo que la convierte en el método diagnóstico de elección frente a técnicas tradicionales como el cultivo viral, actualmente relegadas por su menor rendimiento y mayor tiempo de respuesta (23, 74, 75). La PCR cualitativa es suficiente para confirmar la infección fetal, mientras que la cuantificación de la carga viral ha sido propuesta como posible herramienta pronóstica para predecir el grado de afectación. La relación entre carga viral elevada en líquido amniótico y mayor gravedad de la afectación fetal ha sido descrita en múltiples series, observándose una asociación con mayor frecuencia de lesiones del sistema nervioso central y peor pronóstico

neurológico. Según series retrospectivas pequeñas, la presencia de más de 10^5 copias/ml tiene una alta especificidad en el diagnóstico de la infección congénita sintomática (76-78). Sin embargo, la considerable variabilidad interindividual, la potencial influencia del tratamiento antiviral y la ausencia de puntos de corte estandarizados limitan su aplicabilidad clínica sistemática, por lo que no se recomienda basar las decisiones clínicas únicamente en este parámetro (79, 80).

Otras muestras fetales, como la sangre obtenida mediante cordocentesis, han sido utilizadas con fines diagnósticos y pronósticos. No obstante, la detección de CMV en sangre fetal presenta una sensibilidad inferior a la del líquido amniótico y se asocia a un mayor riesgo procedimental, por lo que su uso se reserva a contextos muy seleccionados, principalmente con fines pronósticos de los fetos infectados (81).

Hallazgos ecográficos prenatales en CMVc

La ecografía obstétrica constituye la principal herramienta de imagen para la evaluación morfológica y funcional del feto con CMVc, permitiendo identificar signos indirectos de afectación orgánica y establecer una aproximación pronóstica. No obstante, la sensibilidad es limitada, especialmente en fases precoces de la infección fetal, lo que obliga a realizar un seguimiento ecográfico seriado y una interpretación integrada con los resultados microbiológicos (82, 83).

El SNC es el principal órgano diana del CMV y concentra los hallazgos ecográficos de mayor relevancia clínica.

- La ventriculomegalia leve o moderada (diámetro del atrio ventricular ≥10 mm) es el hallazgo más frecuentemente descrito y puede constituir la primera manifestación ecográfica detectable. Su carácter progresivo sugiere un daño cerebral en evolución y se asocia a un mayor riesgo de secuelas neurológicas, especialmente cuando se acompaña de otros signos estructurales (84, 85).
- Las calcificaciones intracraneales, típicamente de localización periventricular, reflejan necrosis tisular y procesos inflamatorios crónicos. Su presencia se considera altamente sugestiva de infección congénita por CMV y se asocia con un pronóstico neurológico desfavorable (39).

- Las alteraciones del desarrollo cortical, como la polimicrogiria, la lisencefalia y otras anomalías de la migración neuronal, suelen manifestarse en etapas más avanzadas de la gestación y pueden pasar desapercibidas, especialmente antes del tercer trimestre (86, 87).
- Otros hallazgos neurológicos incluyen microcefalia, hipoplasia del cuerpo calloso, alteraciones del cerebelo y aumento de la ecogenicidad del parénquima cerebral. Estas lesiones suelen reflejar una infección fetal temprana y extensa y se correlacionan con mayor gravedad clínica y peor pronóstico a largo plazo (88).

A nivel extracraneal, los hallazgos ecográficos más frecuentemente descritos incluyen hepatoesplenomegalia, hiperecogenicidad hepática e intestinal, ascitis, derrame pleural, hidrops fetal no inmune, restricción del crecimiento intrauterino y placentomegalia (89, 90). Estas manifestaciones reflejan la naturaleza sistémica de la infección fetal y se asocian a una mayor probabilidad de enfermedad congénita sintomática (89).

Es relevante señalar que entre el 40 y el 50% de los fetos con infección congénita confirmada pueden no presentar alteraciones ecográficas detectables durante el seguimiento prenatal, particularmente en infecciones tardías o de menor carga viral, lo que limita el valor de la ecografía como herramienta diagnóstica aislada (91, 92). Por este motivo, la ausencia de hallazgos ecográficos fetales no excluye la infección fetal ni permite descartar completamente el desarrollo posterior de secuelas.

En casos seleccionados, la resonancia magnética fetal se ha consolidado como una técnica complementaria de alto valor diagnóstico. Permite una evaluación más detallada de la sustancia blanca, la corteza cerebral y la fosa posterior, mejorando la detección de lesiones sutiles no visibles por ecografía y aportando información adicional relevante para la estratificación pronóstica (93–95).

5. Infección congénita por CMV en el niño

Diagnóstico microbiológico en el recién nacido

El diagnóstico microbiológico del CMVc se fundamenta en la detección directa del virus o de su genoma mediante técnicas de biología molecular aplicadas a muestras obtenidas en las primeras dos a tres semanas de vida, período crítico para diferenciar la infección congénita de la adquirida postnatalmente (96). En este contexto, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha consolidado como la herramienta diagnóstica de referencia. Se define la infección congénita por CMV ante la presencia de una PCR positiva para CMV en una muestra de orina o saliva en las primeras 3 semanas de vida, idealmente recogida lo antes posible tras el nacimiento (27).

La PCR para CMV en orina es considerada el estándar diagnóstico clásico, dado que el recién nacido infectado elimina grandes cantidades de virus por vía urinaria. Diversos estudios han demostrado sensibilidades y especificidades superiores al 95 %, lo que confiere a esta muestra un elevado valor diagnóstico (56). No obstante, la obtención de orina puede resultar técnicamente compleja en el período neonatal, lo que ha impulsado la evaluación de muestras alternativas.

La saliva ha emergido como una muestra especialmente atractiva por su facilidad de recolección. La PCR en saliva presenta una sensibilidad comparable a la de la orina cercana al 93–100 %, alto valor predictivo negativo (98–99%), especificidad moderada (91–99,7%) y bajo valor predictivo positivo (49-73%) (27, 92). Este bajo valor predictivo positivo, implica la posibilidad de resultados falsamente positivos relacionados con la contaminación por secreciones maternas durante la lactancia, o en el canal del parto, motivo por el cual se recomienda confirmar siempre los resultados positivos mediante PCR en orina (98).

Un aspecto relevante en el abordaje diagnóstico del CMVc es la posibilidad de establecer un diagnóstico retrospectivo mediante la detección del ADN viral en muestras de sangre seca obtenidas en el cribado neonatal rutinario (dried blood spots, DBS). Esta estrategia resulta especialmente útil en lactantes y niños mayores que desarrollan secuelas tardías,

como la HNS, sin un diagnóstico etiológico confirmado en el período neonatal (99, 100). La PCR para CMV en DBS permite confirmar la infección congénita meses o incluso años después del nacimiento, siempre que se disponga de la muestra archivada. No obstante, la sensibilidad de la PCR en DBS es significativamente inferior a la observada en saliva u orina, con valores variables que oscilan entre el 30 y el 70 %, dependiendo de la técnica empleada, el volumen de sangre analizado y los protocolos de extracción de ADN (101). En contraste, la especificidad de la técnica es elevada, cercana al 100 %, por lo que un resultado positivo en DBS se considera confirmatorio de infección congénita por CMV, aunque también se han descrito falsos positivos (102).

Manifestaciones clínicas al nacer sugestivas de CMVc (figura 4)

El CMVc se caracteriza por una notable heterogeneidad clínica al nacer, que refleja tanto la precocidad de la infección intrauterina como el grado de afectación multisistémica fetal. Aunque la mayoría de los recién nacidos infectados son asintomáticos en el período neonatal, un subgrupo presenta manifestaciones clínicas evidentes que condicionan un pronóstico menos favorable (96).

Entre las manifestaciones generales más frecuentes destaca el retraso del crecimiento intrauterino, siendo habitual que los recién nacidos afectados sean pequeños para la edad gestacional (peso por debajo de-2 Z-score para la edad gestacional) (104). Este hallazgo se asocia a la replicación viral persistente y a la inflamación placentaria, con repercusión directa sobre el aporte nutricional y oxigenación fetal (105). Asimismo, es frecuente la prematuridad, que puede contribuir a agravar la evolución clínica inicial. Las alteraciones hematológicas constituyen un hallazgo frecuente, siendo la trombocitopenia la anomalía más común, que puede manifestarse clínicamente como petequias, púrpura o, en menor frecuencia, en forma de exantema tipo “blueberry muffin”, consecuencia de la hematopoyesis extramedular (56). En el hemograma también pueden observarse anemia y, con menor frecuencia, neutropenia. Desde el punto de vista bioquímico, puede existir elevación de transaminasas, la hiperbilirrubinemia de predominio directo y la hipoalbuminemia, reflejo de la afectación hepática (3). Una serie reciente sobre una muestra de 96 niños diagnosticados de CMVc por screening a través de DBS en Ontario, ha encontrado que hasta el 4.2% de los niños

presentan hepatoesplenomegalia (106). La coriorretinitis es un hallazgo poco frecuente y habitualmente se presenta en casos graves (106). Algunos casos graves pueden acompañarse de afectación pulmonar o gastrointestinal (3, 106).

Se estima que alrededor del 10–15 % de los niños con CMVc presentan hipoacusia neurosensorial al nacimiento, como se explicará en el siguiente punto, ésta puede manifestarse meses o incluso años después del nacimiento (107, 108). La afectación de SNC constituye la manifestación más grave del CMVc. Al nacimiento, los recién nacidos pueden presentar microcefalia, definida como un perímetro craneal inferior a dos desviaciones estándar para la edad gestacional, que refleja un trastorno del desarrollo cerebral secundario a una infección intrauterina precoz (3). Otros signos clínicos incluyen hipotonía o hipertonía axial, alteraciones del nivel de alerta, dificultad para la succión y la deglución, así como convulsiones neonatales, que suelen asociarse a lesiones estructurales cerebrales subyacentes (107).

Como se ha detallado con anterioridad, desde el punto de vista fisiopatológico, el CMV presenta un marcado neurotropismo, con afectación preferente de las células precursoras neuronales y gliales, lo que interfiere con la proliferación, migración y organización cortical. Este mecanismo explica la elevada frecuencia de anomalías estructurales del sistema nervioso central observadas en las pruebas de neuroimagen (37). En siguientes puntos se comentará la relevancia de la ecografía transfontanelar como técnica de primera línea en el período neonatal para identificar hallazgos sugestivos como ventriculomegalia, calcificaciones periventriculares y alteraciones de la ecogenicidad de la sustancia blanca. No obstante, también será comentada la resonancia magnética (RM) craneal como la técnica de referencia para la caracterización detallada del daño neurológico (39). La presencia de calcificaciones periventriculares se considera un hallazgo altamente sugestivo de CMVc y se asocia a un mayor riesgo de secuelas neurológicas, retraso cognitivo y trastornos motores.

Alteraciones en la exploración física al nacer: ictericia colestásica, petequias/púrpura, exantema "blueberry muffin", esplenomegalia y/o hepatomegalia, hipotonía o hipertonía axial, convulsiones, déficit motor, letargia, succión débil, microcefalia y pequeño para la edad gestacional.
Alteraciones oftalmológicas: coriorretinitis, hemorragia retiniana, atrofia óptica, estrabismo, cataratas.
Hipoacusia neurosensorial: umbral auditivo >25 dB en cualquiera de los oídos mediante potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC).
Alteraciones en pruebas de laboratorio: anemia, trombocitopenia, neutropenia, hiperbilirrubinemia conjugada y niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT).
Alteraciones en las pruebas de neuroimagen compatibles con CMVc en ecografía TF o RM craneal: alteraciones de sustancia blanca, adherencias ventriculares, calcificaciones intracraneales, ventriculomegalia, hipoplasia cerebelosa, quistes periventriculares, quistes caudotalámicos/subependimarios, hidrocefalia, atrofia cortical, lisencefalia, polimicrogiria u otras alteraciones de la migración.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas consistentes con CMVc. Tabla modificada de Luck et al (104).

Clasificación dicotómica clásica: CMVc sintomático versus CMVc asintomático

Desde el punto de vista clínico, el CMVc se clasifica clásicamente en sintomático y asintomático al nacimiento, una distinción con importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas. Se considera infección congénita sintomática aquella en la que el recién nacido presenta signos clínicos atribuibles a la infección, particularmente si existe afectación del SNC, HNS, alteraciones hematológicas significativas o compromiso hepático (96). Este grupo representa aproximadamente el 10–15 % de los recién nacidos infectados y se asocia a un pronóstico desfavorable (3, 106-108). Se estima que entre el 40 y el 60 % de los niños sintomáticos desarrollan secuelas neurológicas o auditivas permanentes, incluyendo retraso del neurodesarrollo, trastornos motores y epilepsia, y

que la mortalidad neonatal puede alcanzar el 5–10 % en las formas más graves (3, 107, 108).

La infección congénita sintomática puede clasificarse, según su gravedad, en formas leves, moderadas y graves (104). La enfermedad leve incluye hallazgos aislados o transitorios, clínicamente poco significativos, como petequias, hepatoesplenomegalia leve, alteraciones hematológicas o bioquímicas discretas, o ser pequeño para la edad gestacional en ausencia de microcefalia. En el extremo opuesto, la enfermedad grave se define por la presencia de afectación del SNC —manifestada por anomalías neurológicas, oftalmológicas o hallazgos característicos en neuroimagen—, enfermedad potencialmente mortal, afectación grave de un solo órgano o compromiso multiorgánico significativo (104, 107).

Entre ambos extremos se reconoce un grupo heterogéneo de enfermedad moderada, que incluye pacientes con alteraciones persistentes de parámetros hematológicos o bioquímicos o con múltiples manifestaciones leves (104). La falta de evidencia robusta ha impedido alcanzar un consenso pleno sobre su manejo, por lo que las decisiones terapéuticas se toman de forma individualizada. En este contexto, se ha señalado la necesidad de desarrollar sistemas de puntuación clínica validados que permitan estimar la gravedad inicial y el riesgo de secuelas (3).

Finalmente, persisten controversias en la definición de afectación del SNC, especialmente en relación con hallazgos inespecíficos de neuroimagen, como la vasculopatía lenticuloestriada aislada (VLE), y con la consideración de la HNS aislada como manifestación de enfermedad moderada-grave, cuestiones que continúan siendo objeto de debate clínico y de investigación (45, 108).

Por el contrario, la infección congénita asintomática se define por la ausencia de manifestaciones clínicas evidentes en el período neonatal y corresponde al 85–90 % de los casos (3, 107). Tradicionalmente considerada de buen pronóstico, se reconoce actualmente que entre el 10 y el 15 % de estos pacientes desarrollará secuelas tardías, principalmente HNS progresiva o fluctuante (45). Aunque las secuelas neurológicas graves son muy infrecuentes en este grupo, la posibilidad de afectación auditiva tardía justifica la necesidad de seguimiento prolongado (108).

Manifestaciones neurológicas a largo plazo en CMVc

El CMVc constituye una de las principales causas no genéticas de secuelas neurológicas permanentes en la infancia. Las consecuencias neurológicas a largo plazo dependen fundamentalmente de la presencia y gravedad de la afectación clínica al nacer, del compromiso del SNC y del momento de adquisición de la infección durante la gestación (96). Entre un 40 y un 60 % de los niños con infección congénita sintomática desarrolla alteraciones persistentes del neurodesarrollo, que incluyen discapacidad intelectual, trastornos motores de tipo parálisis cerebral, epilepsia y alteraciones visuales secundarias a coriorretinitis o daño cortical (3, 107). La microcefalia y las anomalías estructurales cerebrales detectadas en la neuroimagen neonatal, como calcificaciones periventriculares, ventriculomegalia y trastornos de la migración neuronal, se asocian de forma consistente con peor pronóstico cognitivo y funcional (39).

En los casos de infección congénita asintomática, las secuelas neurológicas graves son poco frecuentes; sin embargo, se han descrito alteraciones más sutiles en el lenguaje, el aprendizaje y las funciones ejecutivas, lo que sugiere un potencial impacto neurocognitivo subclínico en un subgrupo de pacientes (37). En este contexto, estudios recientes han señalado una posible asociación entre el CMVc y un mayor riesgo de trastorno del espectro autista (TEA), especialmente en niños con afectación cerebral estructural o inflamación prenatal del sistema nervioso central (109, 110). Aunque esta relación no es aun completamente comprendida y no implica causalidad directa en todos los casos, refuerza la hipótesis de que la infección viral intrauterina y la activación inmunitaria fetal pueden contribuir a alteraciones del neurodesarrollo social y comunicativo.

Hipoacusia neurosensorial y alteraciones vestibulares en CMVc

La HNS constituye la secuela más frecuente y clínicamente relevante del CMVc, y representa la principal causa no genética de pérdida auditiva en la infancia (96). Su importancia radica no solo en la elevada prevalencia, sino también en su carácter impredecible, progresivo y, en muchos casos, de aparición tardía (110, 111). Se estima que hasta un 30–50 % de los niños con infección congénita sintomática desarrollan HNS, mientras que en los asintomáticos la incidencia se sitúa entre el 10 y el 15 % (3, 107,

108). A diferencia de otras etiologías, la pérdida auditiva por CMV puede ser unilateral o bilateral, de grado variable y con un curso fluctuante o progresivo, lo que dificulta su detección precoz mediante cribado auditivo neonatal convencional (45).

La HNS puede manifestarse meses o incluso años después del nacimiento (HNS de inicio tardío), incluso en niños con audición normal en el período neonatal, lo que justifica la recomendación de un seguimiento audiológico prolongado en todos los pacientes con CMVc hasta los 5-6 años de vida (111). La detección precoz resulta esencial, dado que la pérdida auditiva no tratada se asocia a alteraciones significativas del lenguaje, el aprendizaje y el desarrollo psicosocial.

En los últimos años se ha reconocido que el CMVc se asocia de forma significativa a alteraciones de la función vestibular, un aspecto históricamente infradiagnosticado. Estudios recientes han demostrado que el 17% de los niños con CMVc presenta disfunción vestibular unilateral o bilateral, incluso en ausencia de pérdida auditiva significativa (112). Se estima que hasta un 30–50 % de los niños con infección congénita sintomática y el 10-30% de los casos asintomáticos pueden mostrar alteraciones vestibulares detectables mediante pruebas objetivas (113).

Clínicamente, la disfunción vestibular puede manifestarse de forma sutil, con retraso en la adquisición de hitos motores gruesos —como el control cefálico, la sedestación o la marcha independiente—, inestabilidad postural y dificultades en la coordinación motora, más que con síntomas vertiginosos clásicos (114, 115). La identificación de alteraciones vestibulares reviste especial importancia, ya que estas pueden contribuir de manera significativa a las dificultades del desarrollo motor y al equilibrio, y coexistir con la HNS, potenciando su impacto funcional. Por ello, diversos autores recomiendan la inclusión de la evaluación vestibular sistemática en el seguimiento a largo plazo de los niños con infección congénita por CMV, especialmente en aquellos con pérdida auditiva o retraso motor inexplicado (115, 116).

Relevancia de la neuroimagen en CMVc

Las técnicas de neuroimagen desempeñan un papel central en la evaluación inicial y en la estratificación pronóstica de los lactantes CMVc. La afectación del SNC constituye el principal determinante de las secuelas neurológicas a largo plazo, y numerosos estudios han demostrado que la presencia de hallazgos patológicos en la neuroimagen neonatal es el marcador pronóstico más relevante para el desarrollo de alteraciones cognitivas, motoras, auditivas y visuales (117-120). En este contexto, la neuroimagen no solo permite confirmar la afectación cerebral, sino también caracterizar patrones lesionales específicos asociados a la infección intrauterina.

La ecografía transfontanelar (TF) constituye la herramienta de evaluación inicial más ampliamente utilizada en el período neonatal. Su disponibilidad, bajo coste, ausencia de radiación ionizante y posibilidad de realizar exploraciones seriadas la convierten en una técnica de primera línea en la valoración de recién nacidos con sospecha o diagnóstico confirmado de CMVc (27, 121). Mediante ecografía TF es posible identificar hallazgos clásicos de la infección, como calcificaciones periventriculares, ventriculomegalia, quistes germinales y alteraciones de la ecogenicidad de la sustancia blanca. Estos hallazgos, especialmente cuando son extensos o bilaterales, se han asociado a un mayor riesgo de secuelas neurológicas y del neurodesarrollo (117–119). No obstante, pese a su indudable utilidad clínica, la ecografía TF presenta limitaciones relevantes. Su sensibilidad es inferior para detectar alteraciones sutiles de la sustancia blanca, lesiones de la fosa posterior y anomalías de la migración neuronal, así como para caracterizar con precisión la extensión del daño cortical (121). Además, la interpretación puede verse condicionada por la experiencia del explorador y por factores técnicos, lo que limita su capacidad para realizar una valoración detallada del daño cerebral en determinados casos.

En este contexto, la RM craneal se ha consolidado como la técnica de referencia para la evaluación estructural del SNC en el CMVc. La RM ofrece una mayor resolución anatómica y una superior sensibilidad para detectar alteraciones de la sustancia blanca, anomalías del desarrollo cortical y lesiones de la fosa posterior, proporcionando una caracterización más precisa de los patrones lesionales específicos en el CMVc (27, 119,

121). Entre los hallazgos más característicos descritos en la RM se incluyen la polimicrogiria, las heterotopías neuronales, la lisencefalia parcial, la hipoplasia cerebelosa, las alteraciones del cuerpo calloso y la leucoencefalopatía difusa o focal (119, 121).

La identificación de estos patrones de neuroimagen reviste una especial relevancia pronóstica que se comentará en un epígrafe posterior. En la actualidad, existe un creciente interés en definir el valor pronóstico a largo plazo de cada hallazgo específico, tanto en ecografía TF como en RM craneal. Estudios recientes se centran en establecer correlaciones más precisas entre determinados patrones de neuroimagen y resultados del neurodesarrollo, con el objetivo de mejorar la estratificación del riesgo y optimizar la toma de decisiones clínicas (119, 120). Este enfoque resulta especialmente relevante en el contexto de la indicación de tratamiento antiviral y del diseño de programas de seguimiento individualizados.

En conjunto, la neuroimagen constituye una herramienta esencial en el abordaje integral de la infección congénita por CMV. La combinación de ecografía TF como técnica de cribado inicial y RM craneal como método de caracterización avanzada en los casos que se requiera, permite una evaluación precisa del daño cerebral, facilita la estratificación pronóstica y contribuye de manera decisiva a la planificación del seguimiento neurológico y del desarrollo a largo plazo. El avance en la estandarización de la interpretación de los hallazgos y en la validación de su valor pronóstico representa una línea prioritaria de investigación en este campo.

Estrategias de cribado universal neonatal en CMVc

De los puntos anteriores puede deducirse que el diagnóstico precoz es fundamental para el manejo adecuado del CMVc. Actualmente, el cribado neonatal universal no se encuentra establecido de forma sistemática en la mayoría de los países debido a debates sobre su coste-efectividad, logística para llevarse a cabo y criterios de tratamiento (121, 122). En cambio, predominan las estrategias de cribado dirigido basadas en la identificación de determinados factores en el recién nacido: pruebas auditivas alteradas, bajo peso al nacer, microcefalia, prematuridad o hijos de madres con sospecha de infección primaria durante la gestación (3, 27). Sin embargo, esta aproximación puede

pasar por alto un número significativo de casos asintomáticos o con síntomas no específicos, retrasando el diagnóstico y dificultando el inicio precoz de tratamientos, e imposibilitando un correcto seguimiento (123).

6. Tratamiento antiviral del CMVc

El tratamiento antiviral en el CMVc ha sido objeto de intenso estudio durante las últimas dos décadas, con el objetivo principal de reducir la progresión del daño neurológico y prevenir o limitar la pérdida auditiva. Actualmente, la indicación de tratamiento se reserva fundamentalmente para los recién nacidos con infección congénita sintomática moderada o grave, especialmente aquellos con compromiso del SNC (3).

Inicialmente, los estudios se centraron en el uso de ganciclovir intravenoso, un análogo de nucleósido que inhibe la ADN polimerasa viral tras su fosforilación intracelular. El ensayo clínico pionero demostró que un tratamiento de seis semanas con ganciclovir intravenoso en recién nacidos con infección congénita sintomática prevenía la progresión de la pérdida auditiva en comparación con placebo, aunque sin revertir el daño ya establecido (124). Sin embargo, el uso intravenoso prolongado se asoció a una elevada tasa problemas (ingresos prolongados, accesos venosos, riesgo de infecciones y toxicidad medular) lo que limitó su aplicabilidad clínica.

Posteriormente, el desarrollo del valganciclovir, profármaco oral del ganciclovir con una biodisponibilidad adecuada, supuso un avance significativo. Estudios farmacocinéticos demostraron que el valganciclovir oral alcanzaba concentraciones plasmáticas comparables al ganciclovir intravenoso en recién nacidos (125). Un ensayo clínico aleatorizado comparó seis semanas frente a seis meses de tratamiento con valganciclovir oral en recién nacidos con infección congénita sintomática, evidenciando que el tratamiento prolongado se asociaba a mejores resultados auditivos y neurológicos a los 12 y 24 meses de vida (126). Estos hallazgos establecieron la duración de seis meses como el régimen terapéutico estándar en la actualidad.

La indicación de tratamiento antiviral debe realizarse tras una evaluación clínica exhaustiva. Se recomienda iniciar tratamiento en recién nacidos con CMVc especialmente si existe microcefalia, alteraciones en la neuroimagen, coriorretinitis o pérdida auditiva confirmada (3,104). El tratamiento de seis semanas se considera una opción válida en recién nacidos con infección congénita sintomática leve o moderada, particularmente cuando no existe afectación significativa del SNC. Este grupo incluye a pacientes con manifestaciones sistémicas transitorias, como trombocitopenia, hepatoesplenomegalia o elevación de transaminasas, pero sin microcefalia, alteraciones estructurales cerebrales en neuroimagen ni compromiso neurológico clínicamente evidente (3,104). En estos casos, el balance riesgo-beneficio del tratamiento prolongado puede no justificar tratamiento antiviral durante seis meses.

El tratamiento de recién nacidos asintomáticos sigue siendo controvertido. Algunos estudios observacionales sugieren un posible beneficio en aquellos con infección subclínica, pero con afectación aislada de la audición (127, 128).

El momento de inicio del tratamiento también es un factor clave. La mayoría de los estudios coinciden en que el beneficio máximo se obtiene cuando el tratamiento se inicia dentro del primer mes de vida, idealmente antes de las tres primeras semanas (124, 126).

En cuanto a la seguridad, el valganciclovir no está exento de efectos adversos. La neutropenia es la complicación más frecuente y puede requerir ajustes de dosis o interrupción temporal del tratamiento (129). También se han descrito anemia, trombocitopenia y elevación de enzimas hepáticas, por lo que se recomienda una monitorización estrecha con hemogramas y pruebas de función hepática periódicas durante todo el tratamiento (104).

A pesar de los avances logrados, el tratamiento antiviral no elimina el virus ni previene completamente las secuelas a largo plazo, lo que subraya la importancia del seguimiento multidisciplinar prolongado de estos pacientes. Asimismo, persisten importantes áreas de investigación, como la identificación de biomarcadores que permitan seleccionar mejor a los candidatos a tratamiento, el papel del tratamiento en formas leves o asintomáticas y el desarrollo de antivirales más seguros y eficaces (2).

7. Factores pronósticos de secuelas en CMVc

Impacto de la infección materna en el pronóstico

El momento de la infección materna por CMV durante la gestación es uno de los factores pronósticos más relevantes. En las madres que presentaron primoinfección durante la gestación**,** la tasa global de transmisión vertical se sitúa entre el 30 y el 40 %, mientras que en infecciones no primarias (reactivación o reinfección) desciende al 1–2 % (1,76). No obstante, la gravedad de la enfermedad fetal y neonatal es considerablemente mayor cuando la primoinfección ocurre en fases tempranas del embarazo.

Cuando la infección materna se produce en el primer trimestre, la tasa de transmisión vertical es relativamente menor (20–30 %), pero hasta un 25–30 % de los fetos infectados desarrollan enfermedad sintomática grave, con afectación del SNC (130, 131). En el segundo trimestre, la transmisión aumenta hasta aproximadamente el 35–45 %**,** mientras que la proporción de enfermedad grave desciende al 10–15 % (76). En el tercer trimestre**,** la transmisión vertical puede superar el 60–70 %, aunque menos del 5–10 % de los recién nacidos presentan síntomas al nacimiento (132, 132). Estos datos subrayan que una infección materna más precoz se asocia a menor transmisión, pero a un pronóstico neonatal significativamente más desfavorable, lo que refuerza la importancia de determinar con precisión el momento de la infección para el consejo prenatal y el seguimiento postnatal.

Valor pronóstico de los hallazgos clínicos y de laboratorio al nacimiento en CMVc

La presente introducción ha subrayado en múltiples ocasiones que la afectación del SNC constituye el predictor pronóstico más sólido en el CMVc. La presencia de microcefalia, convulsiones, hipotonía, alteraciones del tono o anomalías en la neuroimagen neonatal —que se comentarán en el siguiente epígrafe— se asocia a una elevada probabilidad de secuelas neurológicas, que pueden afectar en torno al 60–70 % de los casos (2, 57). Estas manifestaciones reflejan un daño cerebral establecido durante la vida fetal y se correlacionan con peor desarrollo cognitivo y motor a largo plazo.

Otras manifestaciones clínicas al nacimiento, como la restricción del crecimiento intrauterino, la prematuridad, la hepatoesplenomegalia o la presencia de petequias generalizadas, también se han relacionado en algunos estudios, con una evolución clínica desfavorable y un mayor riesgo de complicaciones sistémicas (107).

Desde el punto de vista analítico, la trombocitopenia neonatal <100.000cs/ul, presente en hasta el 50–70 % de los recién nacidos con infección congénita sintomática, se ha asociado a una mayor gravedad clínica (57, 133). La elevación de transaminasas, la colestasis y la hiperbilirrubinemia directa refuerzan este perfil de afectación sistémica. Asimismo, la pérdida auditiva neurosensorial detectada al nacimiento, incluso cuando es unilateral o leve, representa un importante factor pronóstico, ya que se asocia a un alto riesgo de progresión y persistencia del deterioro auditivo (45).

Neuroimagen neonatal como predictor de evolución neurológica en CMVc

Los hallazgos de neuroimagen en el CMVc constituyen uno de los factores pronósticos más robustos para predecir la evolución del neurodesarrollo a largo plazo (2). Entre los hallazgos con peor pronóstico destaca la presencia de calcificaciones intracraneales, particularmente cuando son periventriculares, asociadas a un mayor riesgo de discapacidad intelectual, epilepsia y parálisis cerebral (39). La microcefalia, la ventriculomegalia moderada o grave y la atrofia cerebral se correlacionan de forma consistente con un desarrollo neurológico desfavorable (57). Asimismo, las alteraciones de la sustancia blanca, como áreas de desmielinización o gliosis, se han vinculado a déficits cognitivos y motores persistentes (134).

Los trastornos de la migración neuronal, incluyendo polimicrogiria, lisencefalia o heterotopias, aunque menos frecuentes, representan marcadores de infección precoz y se asocian a las peores tasas de secuelas neurológicas (39, 134, 135). En contraste, la ausencia de alteraciones en la neuroimagen neonatal se relaciona con un pronóstico significativamente favorable, aunque puedan existir casos de secuelas auditivas tardías (2, 108).

La identificación precoz de las manifestaciones neurológicas al nacimiento, junto con una evaluación sistemática mediante neuroimagen, resulta fundamental para la

estratificación pronóstica, la indicación de tratamiento antiviral en casos seleccionados y la planificación de un seguimiento neurológico y del desarrollo a largo plazo (27).

Hallazgo de neuroimagen	**Técnica de imagen**	**Descripción**	**Asociación pronóstica**
Calcificaciones periventriculares	Ecografía TF / RM	Depósitos periventriculares característicos	Alto riesgo de secuelas neurológicas; asociación con discapacidad intelectual y epilepsia
Ventriculomegalia moderada–grave	Ecografía TF / RM	Dilatación ventricular persistente o progresiva	Peor pronóstico cognitivo y motor
Alteraciones de la sustancia blanca	RM (T2/FLAIR)	Leucoencefalopatía difusa o focal, retraso de mielinización	Asociación con retraso del neurodesarrollo
Anomalías de la migración neuronal	RM	Polimicrogiria, heterotopías, lisencefalia	Muy alto riesgo de secuelas neurológicas graves
Hipoplasia cerebral o cerebelosa	RM	Disminución del volumen cerebral o cerebeloso	Peor pronóstico global y motor
Quistes germinales/subependimarios	Ecografía TF / RM	Lesiones quísticas periventriculares	Pronóstico variable; peor si asociados a otros hallazgos
Vasculopatía lenticuloestriada aislada	Ecografía TF	Linealidades ecogénicas en ganglios basales	Valor pronóstico incierto; generalmente favorable si aislada
Neuroimagen normal	Ecografía TF / RM	Ausencia de alteraciones estructurales	Pronóstico neurológico favorable

Tabla 2. Hallazgos de neuroimagen en CMVc asociados a su valor pronóstico (tabla de creación propia)

Carga viral neonatal y pronóstico en CMVc

Diversos parámetros microbiológicos, en particular la carga viral neonatal, se han identificado como factores pronósticos en el CMVc. La cuantificación del ADN viral mediante técnicas de PCR en tiempo real en sangre y orina permite estimar la intensidad de la replicación viral y se ha correlacionado con la gravedad clínica y el riesgo de secuelas a largo plazo (57). En sangre periférica, se ha descrito que cargas virales superiores a 10^3–10^4 copias/mL en el periodo neonatal se asocian a una mayor probabilidad de enfermedad sintomática y a un incremento significativo del riesgo de HNS (133). Estudios longitudinales han demostrado que los recién nacidos con cargas virales elevadas y persistentes durante las primeras semanas de vida presentan una mayor tasa de progresión del deterioro auditivo, en comparación con aquellos en los que la viremia desciende precozmente (126).

La carga viral urinaria, generalmente más elevada que la sanguínea, también podría tener valor pronóstico. Niveles superiores a 10^6–10^7 copias/mL en orina se han asociado con enfermedad congénita sintomática y mayor riesgo de secuelas neurológicas y auditivas, aunque su correlación con la gravedad es menos lineal que la observada en sangre (57, 136). La persistencia de excreción viral elevada durante los primeros meses de vida se ha relacionado con peor evolución neurológica y auditiva (108).

Cohortes multicéntricas y modelos predictivos

En los últimos años, la colaboración internacional científica ha dado lugar a registros multicéntricos que han permitido un mejor conocimiento epidemiológico, clínico y pronóstico del CMVc. Estos registros han facilitado la recopilación estandarizada de datos clínicos, audiológicos y de neuroimagen, contribuyendo a describir la evolución natural de la enfermedad, los factores de riesgo de secuelas y la utilidad de las intervenciones terapéuticas.

A pesar del notable avance en la comprensión del CMVc, persisten importantes lagunas de conocimiento en la predicción individual del riesgo de secuelas. Aunque la sintomatología clínica al nacimiento es el marcador pronóstico clínico más sólido hasta el momento, no es suficiente para identificar a todos los lactantes susceptibles de

desarrollar secuelas (21, 137). En este sentido, la integración de variables clínicas, virológicas, radiológicas y audiológicas en modelos predictivos constituye una línea de investigación prioritaria (117, 119, 138). Estos modelos, incluidos sistemas de puntuación pronóstica o scores pronósticos, tienen el potencial de mejorar la toma de decisiones clínicas, optimizar el uso de recursos y guiar estrategias terapéuticas y de seguimiento personalizadas.

En este contexto, la presente tesis doctoral se propone avanzar en la caracterización del pronóstico del CMVc mediante el análisis de cohortes multicéntricas europeas de niños con infección congénita por CMV confirmada. El objetivo principal es identificar factores de riesgo tempranos asociados al desarrollo de HNS y alteración del neurodesarrollo, así como contribuir a la construcción y validación de herramientas pronósticas aplicables a la práctica clínica. Al integrar información clínica, audiológica y de neuroimagen recogida de manera estandarizada, esta investigación aspira a permitir una mejor estratificación del riesgo desde el nacimiento.

Hipótesis y objetivos

HIPÓTESIS

1. Las medidas higiénicas y preventivas implementadas durante la pandemia de COVID-19 producen un descenso de las infecciones congénitas por CMV en ese periodo.

2. El tratamiento antiviral no reduce el riesgo de secuelas en los niños con infección congénita por CMV asintomática o con afectación leve.

3. En los niños con infección congénita por CMV existen factores clínicos, analíticos y de neuroimagen asociados al desarrollo de hipoacusia neurosensorial de inicio tardío.

4. Es posible diseñar una escala predictiva de riesgo de secuelas en el recién nacido con infección congénita por CMV, que nos permita calcular el riesgo individual de secuelas en cada paciente.

OBJETIVOS

Objetivo principal

1. Diseño, desarrollo y validación interna de una escala predictiva del riesgo de desarrollo de secuelas (hipoacusia neurosensorial y/o alteración neurológica) en niños con infección congénita por CMV.

Objetivos secundarios

2. Evaluar el impacto de la pandemia COVID-19 en el diagnóstico de nuevos casos de infección congénita por CMV en España.

3. Evaluar los resultados auditivos en niños con infección congénita por CMV asintomática o levemente sintomática, y la influencia del tratamiento antiviral en el desarrollo de la hipoacusia neurosensorial.

4. Identificar factores de riesgo asociados al desarrollo de la hipoacusia neurosensorial de inicio tardío en niños con infección congénita por CMV.

5. Identificar factores de riesgo asociados al desarrollo de secuelas (hipoacusia neurosensorial y/o alteración neurológica) en niños con infección congénita por CMV en Europa.

Material, métodos y resultados

Capítulo I

Impact of the COVID-19 Pandemic on the Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection in Spain. Villaverde S, Esquivel E, Baquero-Artigao F, Noguera-Julian A, Frick MA, Rojo P, Blázquez-Gamero D; on behalf of the Spanish Registry of Children with Congenital CMV. Pediatr Infect Dis J. 2022 Jul 1;41(7):590-592. doi: 10.1097/INF.0000000000003532.

Impact of the COVID-19 Pandemic on the Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection in Spain

Serena Villaverde, MD,† Estrella Esquivel, BSc, MSc,† Fernando Baquero-Artigao, MD,‡§ Antoni Noguera-Julian, PhD, MD,§¶‖** Marie Antoinette Frick, MD,†† Pablo Rojo, PhD, MD,*†§ and Daniel Blázquez-Gamero, MD, PhD*†§; on behalf of the Spanish Registry of Children with Congenital CMV‡‡‡*

Abstract: We conducted an observational study performed within the Spanish Registry of Children with congenital cytomegalovirus (cCMV) to evaluate the impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis of new cases of cCMV. Our study suggest a significant decrease in the monthly rate of new cCMV diagnoses during the COVID-19 pandemic.

Key Words: COVID-19, congenital cytomegalovirus infection

(*Pediatr Infect Dis J* 2022;XX:00–00)

Downloaded from https://journals.lww.com/pidj by BhDMf5ePHKav1zEoum1tQfN4a+kJLhEZgbsIHo4XMi0hCywCX1AWnYQp/IlQrHD3i3D0OdRyi7TvSFl4Cf3VC1y0abggQZXdtwnfKZBYtws= on 04/08/2022

Since the beginning of the COVID-19 pandemic in March 2020, there have been important behavioral changes in society. Hygienic measures (hand washing, extensive face masking), school closures, and social distancing were adopted in many countries during the last year, and profound changes in the epidemiology of viral infections like respiratory syncytial virus and influenza were observed in many countries.[1,2] Moreover, the number of new diagnosis of many prevalent diseases has been impacted by the overwork in health care settings.[3,4] We aimed to evaluate the impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis of new cases of congenital cytomegalovirus (cCMV) infection in Spain.

MATERIALS AND METHODS

This was an observational study performed within the Spanish Registry of Children with congenital CMV (REDICCMV), a prospective national cohort of children with cCMV that started in 2011, within 53 hospitals from Spain. Children with confirmed cCMV infection (positive polymerase chain reaction in urine/blood/cerebrospinal fluid within the first 14 days of life) followed in participating centers were included in the Registry. Indications for testing for cCMV and microbiological test performed are based on the recommendations of the most recent European guideline and were uniform for all centers.[5] There was no universal screening for cCMV in any center, and there were no changes in the screening practices and in the availability of CMV tests during the time of the study.

Clinical information was collected and stored using the REDCap data collection system. REDCap was hosted in a secure online server located at the Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre, and REDICCMV has been approved by the Ethics Committee of Hospital Universitario 12 de Octubre (CEIC code: 11/316). Parents or legal guardians sign an informed consent at inclusion in the registry.

Two periods were evaluated: from January 2011 to February 2020 (prepandemic) and from March 2020 to June 2021 (COVID-19 pandemic period). Total number of children diagnosed with cCMV per month were calculated. The analyses and plots were executed by using R software via the rate difference function in the fmsb and ggplot packages, respectively.[6]

RESULTS

Overall, 677 patients with cCMV were included in REDICCMV during the study period. Numbers of new diagnoses have remained similar during the prepandemic period (Fig. 1), with a mean rate of 5.30 children infected per month. In the pandemic period, the rate of newly diagnosed children per month dropped to 2.73 children each month ($P < 0.0001$). The birth rate since 2011 decreased from 10.07‰ to 7.19‰ in 2020. Analysis of the pandemic period by months shows that the frequency of children diagnosed remains stable from March to November 2020 (mean rate of 3.77 children infected per month). In December 2020 and January 2021, 0 new diagnoses were collected. From February to June 2021, there is a progressive increase in new diagnoses (1, 2, 6, and 2 infected children were collected, respectively). The decrease in cCMV diagnoses in each of the hospitals was uniform. The percentage of parents who positively signed the informed consent remains similar in both periods (nearly 100%).

DISCUSSION

In our registry, the number of children diagnosed with cCMV significantly dropped during the COVID-19 pandemic period in Spain.

Accepted for publication March 14, 2022

From the *Pediatric Infectious Diseases Unit, Department of Pediatrics, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain; †Pediatric Research and Clinical Trials Unit (UPIC), Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, Spain; ‡Pediatrics, Infectious and Tropical Diseases Department, Hospital Universitario La Paz, Instituto Investigación Hospital La Paz (IDIPaz), Madrid, Spain; §Red de Investigación Translacional en Infectología Pediátrica, Madrid, Spain; ¶Malalties Infeccioses i Resposta Inflamatòria Sistèmica en Pediatria, Unitat d'Infeccions, Servei de Pediatria, Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain; ‖Departament de Pediatria, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; **Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública, Madrid, Spain; and ††Pediatric Infectious Diseases and Immunodeficiencies Unit, Department of Pediatrics, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

S.V. is funded by the Spanish Ministry of Science and Innovation—Instituto de Salud Carlos III and Fondos FEDER (Contrato Río Hortega CM20/00173). This work was funded by projects PI 16/00807, PI19/0009, and PI 19/01333, from the Instituto de Salud Carlos III (Ministry of Economy, Industry, and Competitiveness) and cofounded by the European Regional Development Fund. D.B.-G. was supported by the Spanish Ministry of Science and Innovation—Instituto de Salud Carlos III and Fondos FEDER by "Contratos para la intensificación de la actividad investigadora en el Sistema Nacional de Salud, 2020 (INT20/00086)." A.N.-J. was supported by "Subvencions per a la Intensificació de Facultatius Especialistes" (Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, Programa PERIS 2016-2020) [SLT008/18/00193].

D.B.-G. has received fees from MSD as speaker in educational activities. The remaining authors have no conflicts of interest to disclose.

‡‡‡Members of Spanish Registry of Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection (REDICCMV) are listed in the Acknowledgments.

Address for correspondence: Serena Villaverde, MD, Pediatric Infectious Disease Unit, Pediatric Research and Clinical Trials Unit (UPIC), Department of Pediatrics, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Av. de Córdoba, s/n, 28041 Madrid, Spain. E-mail: serenavillaverde@outlook.es.

Copyright © 2022 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 0891-3668/22/XXXX-0000
DOI: 10.1097/INF.0000000000003532

Copyright © 2022 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

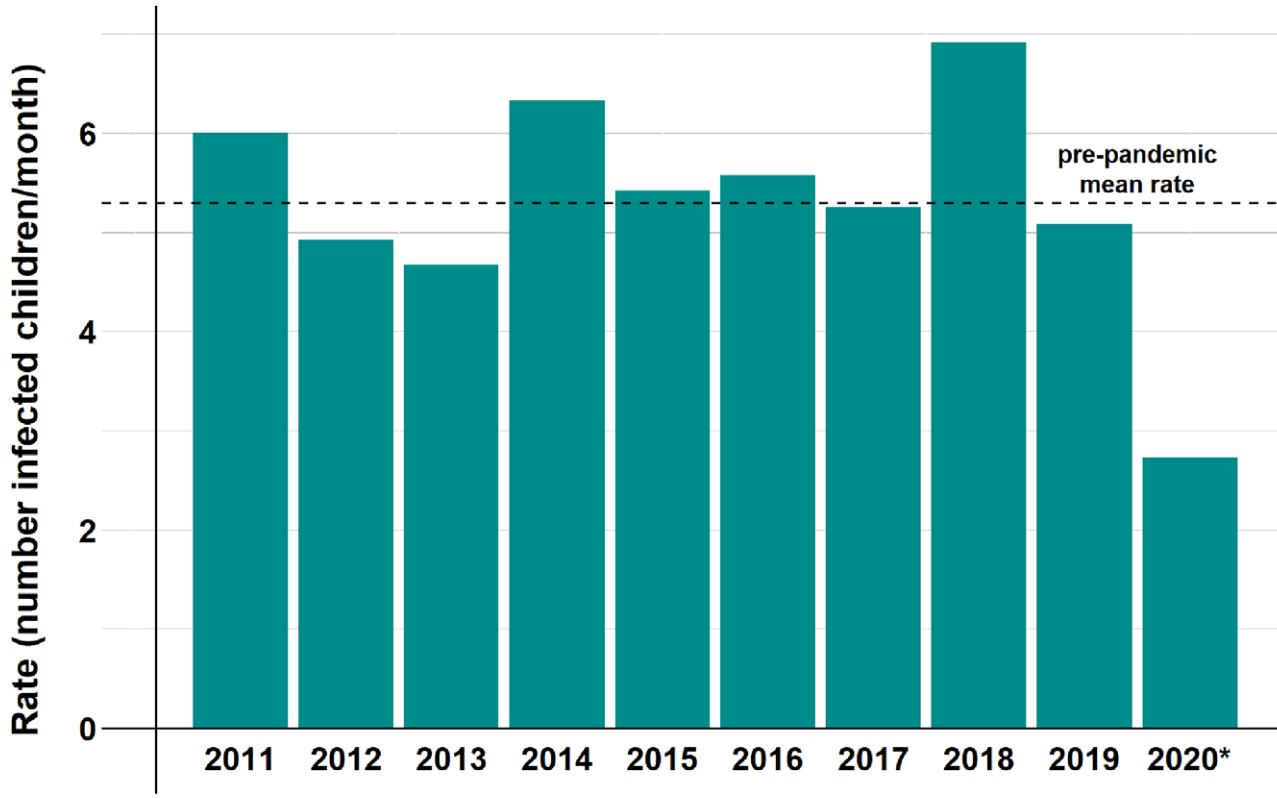


FIG. 1. Rate of infection along the study period (January 2011–June 2021) standardized like the number of children infected per month. *Period between March 2020–June 2021.

There are different reasons that could explain this finding. On one hand, important changes in social behaviors and hygiene habits at a population level have been implemented to prevent the spread of COVID-19. It should be noted that one of the most important routes of CMV transmission is through direct contact with body fluids (saliva or urine). On March 15, 2020, a lockdown began for 99 days in Spain and all nonessential workers stayed at home without other social contacts. Moreover, schools and nurseries were closed from March 10, 2020, to September 2020 (approximately 170 days). However, schools and workplaces did not regain full activity until months after the designated dates, so both children and adults stayed home even longer. Since a major source of CMV transmission to parents is from young children in daycare, this could be a powerful declining factor, especially considering that these temporary measures were maintained for at least 6 months.[8] Universal masking and boosted hand washing may have also contributed to decreased CMV transmission rates, as demonstrated for other viruses such as respiratory syncytial virus and influenza when compared with the prepandemic era.[1,2,7]

On the other hand, the ability of health care systems to concomitantly diagnose and treat non-COVID-19 diseases during the COVID-19 pandemic has been strained.[1,2] During this period, overloaded health professionals faced a tsunami of COVID-19 cases and, sometimes, non-COVID-19 conditions remained underdiagnosed.[3,4] Pregnant women and newborns experienced some limitations in accessibility to health care resources during the pandemic period as well, potentially contributing to a decrease in the diagnosis of congenital infections.[9] Regarding the lack of availability of CMV detection tests, the laboratories of REDICCMV centers did not report a decrease in material resources, so we do not believe that this could be a contributor. Nonetheless, the possibility of a subnotification of new patients to the registry, related to the difficulties in the normal work routines, is low because of the care burden of REDICCMV pediatricians during the pandemic has not increased significantly, so underreporting is not expected. On the other hand, it should be noted that REDICCMV centers did not alter their usual screening routines during the pandemic period.

Based on the data from our sample, we believe it plausible that the need to keep adults and children at home during the COVID-19 pandemic may have contributed to the decrease CMV infection in pregnant women. Given that there is little progress in preventing cCMV, our results could provide additional data to support efforts to educate parents, and especially pregnant women, on steps to reduce the risk of CMV infection during pregnancy. The results observed may not be generalizable to other countries; however, Fernández et al have already reported a decrease in the prevalence of cCMV comparing 2019 and 2020 in the context of universal screening program carried out in 4 Portuguese hospitals.[9] It would be interesting to maintain continuous surveillance of the prevalence of cCMV to see if this trend continues.

To conclude, our data suggest a significant decrease in the monthly rate of new cCMV diagnoses in Spain during the COVID-19 pandemic, which could be both because of the prevention and hygiene measures adopted by the population to prevent SARS-CoV-2 infection and least likely, to the underdiagnoses caused by the strained health care systems.

ACKNOWLEDGMENTS

Spanish Registry of Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection (REDICCMV): Reigosa Agúndez- (Hospital Infanta Leonor), Ojembarrena Alonso- (Hospital Puerta del Mar),

© 2022 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Copyright © 2022 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Breciano Álvarez- (Hospital San Agustín de Avilés), Hernández Aracil- (Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria), Tur Barja- (Hospital Moncloa), Mosquera Beceiro- (Hospital Universitario Príncipe de Asturias), Espuny Bringué- (Hospital Universitario Arnau de Vilanova), Garsaball Calavia- (Hospital Joan XXIII), Gallego Carazo- (Hospital Regional Universitario de Málaga), Colom Carrasco- (Hospital Universitario 12 de Octubre), Vilella Castells- (Hospital General de Catalunya), Ortega Cilleruelo- (Hospital Universitario Puerta de Hierro), Gil Colino- (Hospital Universitario Insular de Gran Canaria), Sánchez Corredera- (Hospital Clínico San Carlos), Pérez Cuadrado- (Hospital Universitario de Getafe), Navio Del Castillo- (Hospital de Badajoz), Rabes Del Rosal- (Hospital Universitario La Paz), Pérez del Valle- (Hospital Universitario Infanta Sofía), Martín Díez- (Hospital de Mataró), García Escosa- (Hospital Universitario La Paz), Alejandre Fenoy- (Hospital de Tarrasa), Fernández-Gutiérrez del Álamo (Hospital Puerta del Mar), Antolín Ferreras- (Hospital Carlos Haya), Posse Filgueira- (Hospital Son Llatzer), Guasch Fortuny- (Hospital Sant Joan de Déu), del Río Galán- (Hospital Fuenlabrada), Reymundo García- (Hospital de Mérida), García García- (Hospital San Pedro de Alcántara), Llanos Garrote- (Hospital de Basurto), Bravo González- (Hospital Universitario de Las Palmas de Gran Canaria), de Liria Gonzalo- (Hospital Universitario Germans Trias i Pujol), Tejada Grande- (Hospital Universitario Infanta Cristina), Ibáñez Guarch- (Hospital Josep Trueta), Pérez Herrero- (Hospital Son Llatzer), Ramos Illan- (Hospital Clínico San Carlos), Jiménez Jiménez- (Fundación Jiménez Díaz), López Joaqui- (Hospital General de Catalunya), - Lahoz (Hospital Joan XXIII), Martín Llana- (Hospital HM Torrelodones), Romano Llorente- (Hospital Sureste Arganda), Chacón Malumbres- (Complejo Hospitalario de Navarra), Claros Medina- (Hospital de la Axarquía), Ruiz Menasalvas- (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca), Calderón Moliner- (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Martín Montero- (Hospital Comarcal de Melilla), Zuriarrain Muga- (Hospital de Donostia), López Nicolás- (Hospital Universitario Germans Trias i Pujol), Arnal Olabarrieta- (Hospital Severo Ochoa Leganés), Cid Pérez- (Hospital Universitario Infanta Sofía), Pisón Pinillos- (Hospital Universitario Miguel Servet Zaragoza), Ribera Porta- (Hospital Dexeus), Cuello Pronzato- (Hospital General de Castellón), Amador Ramos- (Hospital Clínico San Carlos), Millán Reyes- (Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria), Molino Rodríguez- (Hospital Universitario La Paz), Ramírez Romero- (Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria), García Ruiz- (Hospital de Vic), Aguirre Rumbao- (Hospital Reina Sofía de Córdoba), Lozano Saavedra- (Hospital Universitario Gregorio Marañón), Mateos Sánchez- (Hospital Universitario Puerta de Hierro), Pintos Sánchez- (Hospital Barbanza), Sebastián Santos- (Hospital Universitario Gregorio Marañón), Palacin Soler- (Hospital Universitari Vall d'Hebron), Busselo Sota- (Hospital de Donostia), Sánchez Soto- (Hospital Universitario de Getafe), García Tagarro- (Hospital Universitario Infanta Sofía), Barrero Terol- (Hospital Universitario Virgen Macarena), Bedmar Vila- (Hospital Universitario 12 de Octubre), Restifo Vilagrasa- (Hospital Dexeus), González Vilas- (Hospital de Pontevedra) and Oños Vives- (Hospital Quirónsalud Barcelona).

REFERENCES

1. Wong SC, Lam GK, AuYeung CH, et al. Absence of nosocomial influenza and respiratory syncytial virus infection in the coronavirus disease 2019 (COVID-19) era: implication of universal masking in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021;42:218–221.
2. Park KY, Seo S, Han J, Park JY. Respiratory virus surveillance in Canada during the COVID-19 pandemic: an epidemiological analysis of the effectiveness of pandemic-related public health measures in reducing seasonal respiratory viruses test positivity. *PLoS One.* 2021;16:1–11.
3. Einstein AJ, Shaw LJ, Hirschfeld C, et al; The INCAPS COVID Investigators Group. International impact of COVID-19 on the diagnosis of heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:173–185.
4. Richards M, Anderson M, Carter P, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer care. *Nat Cancer.* 2020;1:565–567.
5. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, et al; ESPID Congenital CMV Group Meeting, Leipzig 2015. Congenital cytomegalovirus: a European expert consensus statement on diagnosis and management. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36:1205–1213.
6. Subirana I, Sanz H, Vila J. Building bivariate tables: the compareGroups package for R. *J Stat Softw.* 2014;57:1–16.
7. Lee H, Lee H, Song K-H, et al. Impact of public health interventions on seasonal influenza activity during the COVID-19 outbreak in Korea. *Clin Infect Dis.* 2021;73:e132–e140.
8. Kotlar B, Gerson E, Petrillo S, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal health: a scoping review. *Reprod Health.* 2021;18:10.
9. Fernandez C, Chasqueira MJ, Marques A, et al. Lower prevalence of congenital cytomegalovirus infection in Portugal: possible impact of COVID-19 lockdown? *Eur J Pediatr.* 2022;181:1259–1262.

© 2022 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Copyright © 2022 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Capítulo II

Antiviral Treatment and Risk of Hearing Loss in Asymptomatic and Mild Symptomatic Infants With Congenital Cytomegalovirus. Villaverde S, Pedrero-Tomé R, Papaevangelou V, Syridou G, Karagiannidou S, Lyall H, Payne H, Frick MA, Soler-Palacín P, Baquero-Artigao F, Rodríguez-Molino P, Fortuny-Guasch C, Rios-Barnés M, Sánchez-Mateos M, Saavedra-Lozano J, Bringué X, Moliner E, Castells L, Muga O, Vives-Oños I, Gkentzi D, Lombardi G, Tagarro A, Colino E, Couceiro JA, Rojo P, de Vergas J, Blázquez-Gamero D; cCMVnet Registry Study Group.

Pediatr Infect Dis J. 2025 Mar 1;44(3):239-245. doi: 10.1097/INF.0000000000004583.

Antiviral Treatment and Risk of Hearing Loss in Asymptomatic and Mild Symptomatic Infants With Congenital Cytomegalovirus

Serena Villaverde, MD,† Roberto Pedrero-Tomé, BSc, MSc,† Vassiliki Papaevangelou, MD, PhD,‡ Garyfallia Syridou, MD,‡ Sofia Karagiannidou, MD,‡ Hermione Lyall, MD, PhD,§ Helen Payne, MD, PhD,§ Marie Antoinette Frick, MD, PhD,¶ Pere Soler-Palacín, MD, PhD,¶ Fernando Baquero-Artigao, MD,‖** Paula Rodríguez-Molino, MD,‖** Claudia Fortuny-Guasch, MD, PhD,†† Maria Rios-Barnés, MD,†† Miguel Sánchez-Mateos, MD,‡‡ Jesús Saavedra-Lozano, MD, PhD,**§§ Xavier Bringué, MD,¶¶ Elisenda Moliner, MD,‖‖ Laura Castells, MD,*** Oihana Muga, MD,††† Isabel Vives-Oños, MD,‡‡‡ Despoina Gkentzi, MD, PhD,§§§ Giuseppina Lombardi, MD,¶¶¶ Alfredo Tagarro, MD, PhD,†‖‖‖ Elena Colino, MD,**** Jose A. Couceiro, MD,†††† Pablo Rojo, MD, PhD,*† Joaquín de Vergas, MD, PhD,‡‡‡‡ and Daniel Blázquez-Gamero, MD, PhD,*† on behalf of the cCMVnet Registry Study Group*

Downloaded from http://journals.lww.com/pidj by BhDMf5ePHKav1zEoum1tQfN4a+kJLhEZgbsIHo4XMi0hCywCX1AWnYQp/IlQrHD3i3D0OdRyi7TvSFl4Cf3VC1y0abggQZXdgGj2MwlZLeI= on 10/14/2024

Background: To assess hearing outcomes at 24 months of age in infants with mild congenital cytomegalovirus (cCMV) infection, depending on whether they have received antiviral treatment or not.

Methods: A retrospective study within the European Registry of Children with cCMV was performed. Included children had cCMV diagnosed in utero/in the first 21 days of life, with normal physical examination, alanine aminotransferase <80 U/L and platelets >100,000 cs/mm^3 and absence of hearing loss (HL) at birth. Cranial ultrasound (cUS) and/or cranial magnetic resonance imaging was normal or with minor findings (isolated lenticulostriate vasculopathy and/or germinolysis/caudothalamic or subependymal cysts, and/or focal/multifocal white matter involvement). The main outcome was the presence of HL at 24 months of age.

Results: One hundred ninety-six patients met inclusion criteria. A total of 34.7% received antiviral treatment with valganciclovir/ganciclovir. Children treated had lower gestational age, birth weight and head circumference, and maternal primary infection was less frequent. Among treated children, 21.3% presented minor findings in cUS versus 6.3% in nontreatment group ($P = 0.003$). Nine patients (4.6%) developed HL at 24 months. Among children with HL, 20% presented minor findings in cUS versus 11.3% in non-HL group (P = NS). HL rate was similar in treated and non-treated groups (4.6% vs. 6.3%; $P = 0.6$).

Conclusions: One-third of the children were treated with antivirals and infants with minor neuroimaging findings at birth were more likely to receive antiviral. There were no differences in the prevalence of HL at 2 years of age between treated and not-treated children. Minor neuroimaging findings were not clearly associated with an increased risk of delayed onset HL.

Key Words: cytomegalovirus, congenital, hearing loss, antiviral

(*Pediatr Infect Dis J* 2024;XX:00–00)

Congenital cytomegalovirus (cCMV) is the most common congenital infection in developed countries and the most common cause of nongenetic hearing loss (HL) in childhood.[1,2] Although reported prevalence varies worldwide, the overall prevalence at birth of cCMV in industrialized countries is between 0.4% and 0.7%.[2,3] It is estimated that almost 25% of cases of sensorineural

Accepted for publication September 1, 2024

From the *Pediatric Infectious Diseases Unit, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain; †Pediatric Research and Clinical Trials Unit, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, Spain; ‡Third Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens, University General Hospital ATTIKON, Athens, Greece; §Pediatric Infectious Diseases Unit, St Mary's Hospital, Imperial College Healthcare National Health Service Trust, London, United Kingdom; ¶Department of Pediatrics, Hospital Infantil, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Catalonia, Spain; ‖Pediatrics, Infectious and Tropical Diseases Department, Hospital Universitario La Paz, Instituto Investigación Hospital La Paz (IDIPaz), Madrid, Spain; **Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Madrid, Spain; ††Infectious Diseases Unit, Department of Pediatrics, Hospital Sant Joan de Déu and Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain; ‡‡Neonatology Unit, Department of Pediatrics, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Spain; §§Pediatric Infectious Diseases Unit, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain; ¶¶Department of Pediatrics, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, Spain; ‖‖Department of Pediatrics, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; ***Department of Pediatrics, Hospital Universitari General de Catalunya, Grupo Quironsalud, Barcelona, Spain; †††Department of Pediatrics, Hospital de Donostia, Donostia, Spain; ‡‡‡Department of Pediatrics, Hospital Quironsalud Barcelona, Grupo Quironsalud, Barcelona, Spain; §§§Department of Pediatrics, University General Hospital of Patras, Patras Medical School, Rio, Greece; ¶¶¶Department of Pediatrics, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy; ‖‖‖Department of Pediatrics, Hospital Universitario Infanta Sofia, San Sebastián de los Reyes, Spain; ****Department of Pediatrics, Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain; ††††Department of Pediatrics, Hospital de Pontevedra, Pontevedra, Spain; and ‡‡‡‡Department of Otorhinolaryngology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain.

D.B.-G. was supported by the Spanish Ministry of Science and Innovation—Instituto de Salud Carlos III and Fondos FEDER by "Contratos para la intensificación de la actividad investigadora en el Sistema Nacional de Salud, 2020 (INT20/00086) and 2023 (INT23/00039)." P.R.-M. is funded by Instituto de Salud Carlos III-Spanish Ministry of Health and Fondos Feder of the EU [CM21/00174]. This work was funded by projects PI 19/0009, PI 19/01333 and PI22/01540 from the Instituto de Salud Carlos III (Ministry of Economy, Industry and Competitiveness) and cofounded by the European Regional Development Fund. The funder did not participate in the work.

D.B.-G. has received fees from MSD as a speaker in educational activities. The remaining authors have no conflicts of interest to disclose.

Address for correspondence: Serena Villaverde, MD, Pediatric Infectious Disease Unit, Pediatric Research and Clinical Trials Unit (UPIC), Department of Pediatrics, Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense de Madrid, Av. de Córdoba, s/n, 28041 Madrid, Spain. E-mail: serenavillaverde@outlook.es.

ISSN: 0891-3668/24/XXXX-0000
DOI: 10.1097/INF.0000000000004583

Copyright © 2024 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Copyright © 2024 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Downloaded from http://journals.lww.com/pidj by BhDMf5ePHKav1zEoum1tQfN4a+kJLhEZgbsIHo4XMi0hCywCX1AWnYQp/IlQrHD3i3D0OdRyi7TvSFl4Cf3VC1y0abggQZXdgGj2MwlZLeI= on 10/14/2024

HL (SNHL) in children up to 4 years of age are attributable to cCMV.[4]

The clinical spectrum of cCMV infection varies from asymptomatic to potentially life-threatening disseminated disease.[5] Expert consensus statement recommends to differentiate symptomatic cCMV as severe, moderate or mild disease for more accurate prognostic assessment.[6] According to most expert consensus, mild disease includes that with isolated nonsevere findings such as jaundice, petechiae or small for gestational age (SGA) excluding microcephaly.[6,7]

Among infants symptomatic at birth, one-third will develop SNHL, while up to 10% of clinically asymptomatic neonates may develop SNHL during childhood.[4,8] SNHL occurs within the 2 first years of life in 47% of asymptomatic cCMV patients, shows a fluctuant evolution, and in some cases, may lead to a profound SNHL of one or both ears.[8,9] Therefore, a periodical hearing assessment is recommended in all cCMV-infected children up to the age of 5–6 years.[6]

A clinical trial conducted in symptomatic children with CNS involvement and/or SNHL at birth showed that antiviral treatment with ganciclovir/valganciclovir may prevent hearing deterioration.[10] Nevertheless, evidence about the treatment in asymptomatic or mildly symptomatic cCMV (MILD cCMV) cases is still lacking.[6] Although no studies have clearly addressed treatment in this particular group, some clinicians recommend antiviral treatment, in order to prevent/reduce hearing deterioration. To date, there is no evidence of the benefits of antiviral treatment in this group, and initiated clinical trials have been halted (NCT03301415). The aim of this study was to assess hearing outcomes at 24 months of age in infants in the European cohort of children with MILD cCMV, depending on whether they have received antiviral treatment or not (cCMVnet registry; www.ccmvnet.org).

METHODS

Study Population

This is a retrospective study performed within the European Registry of Children with Congenital Cytomegalovirus infection (cCMVnet registry). This is a European cohort of children with cCMV and includes 1091 children followed in 57 hospitals from 8 countries (Spain, Greece, Italy, United Kingdom, Portugal, Belgium, Czech Republic and Switzerland). This cohort includes patients born after 2011 and prospectively followed up, enrolled from national cohorts and from other unicentric cohorts.

Newborn screening for cCMV is not routinely performed in Europe. However, targeted screening in high-risk patients (ie, children who failed hearing screening, newborns with microcephaly and/or preterm newborns) is performed in most countries. Maternal screening during pregnancy is a common practice in some countries (Greece, Italy, Belgium) and is not routinely performed in other countries, like Spain or the United Kingdom. Thus, most children included in the registry have been diagnosed due to: targeted screening in the newborn, newborns of mothers with CMV infection during pregnancy or the presence of symptoms in the fetal or neonatal period.

Children with confirmed cCMV infection [positive polymerase chain reaction (PCR) in urine/blood/cerebrospinal fluid within the first 21 days of life] followed in participating centers were offered to be included in the registry. Anonymized, clinical information was stored using the REDCap data collection system.[11] REDCap is hosted in a secure online server located at the Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre. cCMVnet registry has been approved by the reference Ethics Committee in Hospital Universitario 12 de Octubre (IRB number: 20/495) and in each participating center. Parents or legal guardians signed informed consent at the inclusion in the registry.

We defined MILD cCMV as children with normal physical examination at birth including normal neurological examination, alanine aminotransferase <80 U/L and platelets >100,000 cs/mm^3, with normal or minor findings in cranial ultrasound (cUS) and/or cranial magnetic resonance imaging (MRI), and absence of SNHL at birth. Minor findings in cUS were defined as isolated lenticulostriate vasculopathy (LSV) and/or germinolysis/caudothalamic or subependymal cysts. Minor findings in cranial MRI were defined as isolated LSV and/or germinolysis/caudothalamic or subependymal cysts and/or focal/multifocal white matter involvement. All children included had cUS and/or brain MRI performed at birth. All children had available auditory brainstem response (ABR) results at 24 months of age. Children diagnosed retrospectively through CMV-PCR in dried blood spots were excluded from the study to avoid perinatal missing data.

Twenty-five clinically relevant variables were selected: gender, anthropometry at birth, physical examination and symptoms at birth, liver enzymes, platelet count, findings on cUS and in brain MRI performed in the first 28 days of life, hearing evaluation and ophthalmologic findings at birth.

Other Definitions

- cCMV: was defined as the presence of a positive CMV-PCR in urine, blood or cerebrospinal fluid or CMV isolation in urine cultures in the first 21 days of life.[12]
- SNHL was defined as air conduction thresholds over 25 dB in any ear by ABR testing.[13,14]
- Normal hearing: air conduction thresholds under 25 dB in both ears were evaluated by ABR testing.[13,14]
- Low birth weight: weight at birth with Z score <−2 according to the reference charts.[15]
- Microcephaly: head circumference Z-score <−2 according to the reference charts.[15]

Assessments at Birth

- All children were evaluated at birth by a pediatrician and/or neonatologist looking for symptoms and signs of cCMV infection (petechiae, jaundice, splenomegaly, hepatomegaly, neurological symptoms such as hypotonia, seizures, paresis, weak sucking and/or SGA).
- Hearing screening is universally performed on all children born in participating centers by automated auditory brainstem response (A-ABR) or otoacoustic emissions at birth. All children included were referred to audiology, and hearing evaluation was performed within 3 months of birth with an otomicroscopy and auditory steady-state evoked potentials. Hearing evaluation (consisting of otomicroscopy, auditory steady-state evoked potentials and/or subjective hearing tests adjusted to the child's chronological and developmental age) was assessed at least every 6 months up to the final evaluation at 2 years of age. Those with intercurrent conductive HL have been excluded, through the congruence of otomicroscopy, tympanometry, latencies and interlatencies in A-ABR, subjective auditory examinations by air and bone conduction, and the performance of A-ABR by bone conduction.
- Fundoscopy was performed in all children at birth.
- At least one image technique (cUS, MRI or both) was performed in all children at birth.

© 2024 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Copyright © 2024 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Downloaded from http://journals.lww.com/pidj by BhDMf5ePHKav1zEoum1tQfN4a+kJLhEZgbsIHo4XMi0hCywCX1AWnYQp/IlQrHD3i3D0OdRyi7TvSFl4Cf3VC1y0abggQZXdgGj2MwlZLeI= on 10/14/2024

Statistical Analysis

To elucidate the characteristics of the study cohort, pertinent variables were systematically summarized and presented via tabular representations, using the compareGroups R package.[16] Categorical attributes were represented as frequency distributions, and comparative analyses across different groups were undertaken employing Fisher *F* test and the χ^2 test. For continuous variables, which necessitated adherence to non-normality assumptions owing to the sample size constraints of the groups under scrutiny, the Mann-Whitney *U* test was used. These continuous attributes were depicted in terms of their medians and interquartile ranges (IQR). The research outcomes are articulated through a dual-pronged approach: (1) evaluation predicated on the administration of antiviral treatment for cCMV and (2) the assessment of the presence of hearing impairment at the 24-month postnatal visit.

RESULTS

To date, 1091 patients with cCMV were included in the registry and 196 of 1091 (18 %) patients met MILD cCMV criteria and were included in the study. Demographic, clinical, laboratory and imaging characteristics of participants at birth are shown in Table 1. The presence of SNHL evaluated at 24 months of age was observed in 9 of 196 (4.6%) cases (Table 1).

Bivariate Analysis According to Treatment Group

Sixty-eight of 196 (34.7%) cases with MILD cCMV received antiviral treatment with valganciclovir/ganciclovir (Table 1). Children treated with antivirals had lower median gestational age at birth [38 weeks (IQR: 36–39) vs. 38 (IQR: 37–40); $P = 0.008$], lower birth weight [2692 g (IQR: 2063.8–3235) vs. 3100 (IQR: 2710–3520); $P = 0.001$), lower birth length [48 cm (IQR: 43–50) vs. 49.5 (IQR: 48–51); $P = 0.004$] and lower birth head circumference [median 33 cm (IQR: 31–34) vs. 34 (IQR: 33–35); $P = 0.003$], including their Z scores (Table 1).

Eleven percent (11.6%, 20/173) of infants presented abnormalities in the first cUS. Among treated children, 21.3% (13/61) presented abnormal findings in cUS versus 6.3% (7/112) in nontreatment group ($P = 0.003$). Twenty percent (19.8%, 16/81) of children with available cranial MRI presented image abnormalities: 39.4% (13/33) in the treatment group versus 6.3% (3/48) in nontreatment group ($P < 0.001$). SNHL rate was similar in treated (3/68, 4.4%) and in nontreated (6/128, 4.7%) groups ($P = 0.658$).

Bivariate Analysis According to Hearing Group

Delayed onset hearing loss (DOHL) developed within 2 years of age in nine children [4.6%, (9/196)] (Table 2). There were no differences regarding gestational age at delivery, birth weight, length and head circumference and presence of image findings (cUS and MRI) between children who developed DOHL versus children without DOHL by 2 years of age. Type of maternal infection (primary vs. nonprimary) was available in 126 of 196 (64.3%). All children with DOHL and available information about the type of infection (7/7) were born after maternal primary infection, versus (104/121) 86% in children without DOHL (P = NS). Table 3 describes the clinical, analytical and image findings of the 9 infants who developed SNHL within 24 months of age.

DISCUSSION

SNHL is one of the most common long-term sequelae in children with cCMV. The estimated overall rate of HL in cCMV infection is around 12.6%.[8] According to Goderis et al,[8] an estimated proportion of 9.9% of asymptomatic cCMV infants will develop DOHL [95% confidence interval: 6.3–14.2, $p = 0.0495$]. In

TABLE 1. Clinical and Imaging Variables According to Treatment Group

	All A/Mild cCMV (N = 196)	Nontreatment Group (N = 128)	Treatment Group (N = 68)	*P* Value
Male	91/196 (46.4%)	57/128 (44.5%)	34/68 (50%)	0.465
Gestational age at delivery (wk) [N = 186]	38 [37–39]	38 [37–40]	38 [36–39]	0.080
Birth weight (g) [N = 169]	2990 [2552, 3460]	3100 [2710, 3520]	2696 [2063, 3235]	0.001
Z score birth weight	0.01 [−1, 0.83]	0.14 [−0.68, 1.02]	−0.40 [−1.38, 0.55]	0.028
Birth height (cm) [N = 106]	49.00 [46, 51]	49.50 [48, 51]	48 [43, 50]	0.004
Z score birth height	0.00 [−0.98, 0.96]	0.35 [−0.67, 1.26]	−0.67 [−1.85, 0.60]	0.004
Birth head circumference (cm) [N = 128]	34 [32, 35]	34 [33, 35]	33 [31, 34]	0.003
Z score birth head circumference	−0.51 [−1.53, 0.50]	0.00 [−1.05, 0.54]	−0.90 [−1.90, 0]	0.025
ALT (GPT) (U/L) [N = 116]	18 [12, 25]	19 [12, 26]	16 [11, 24]	0.175
Platelets (cs/mm^3) [N = 135]	268,000 [226,500, 329,500]	267,500 [232,250, 335,000]	269,000 [216,000, 320,000]	0.326
Primary infection [N = 126]	109/126 (86.5%)	83/91 (91.2%)	26/35 (74.3%)	<0.001
Child's first cranial ultrasound findings				
Child's first cranial ultrasound abnormal	20/173 (11.6%)	7/112 (6.3%)	13/61 (21.3%)	0.003
Lenticulostriate vasculopathy	11/173 (6.2%)	2/112 (1.7%)	9/61 (14.5%)	0.001
Caudothalamic/subependymal cysts/germinolysis	6/173 (3.4%)	3/112 (2.6%)	3/61 (4.8%)	0.434
Child's first cranial MRI findings				
Child's first cranial MRI abnormal	16/81 (19.8%)	3/48 (6.3%)	13/33 (39.4%)	<0.001
White matter abnormalities (focal/multifocal)	12/81 (14.8%)	3/48 (6.3%)	9/33 (27.3%)	0.002
Caudothalamic/subependymal cysts/germinolysis	4/81 (4.9%)	0/48 (0%)	4/33 (12.1%)	0.006
Hearing loss at 24 mo	9/196 (4.6%)	6/128 (4.7%)	3/68 (4.4%)	0.658

ALT indicates alanine aminotransferase; GPT, glutamic-pyruvic transaminase.

© 2024 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Copyright © 2024 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

TABLE 2. Clinical and Imaging Variables According to Development of DOHL at 24 mo of Age

	No DOHL (N = 187)	DOHL Group (N = 9)	*P* Value
Male	73/187 (48%)	5/9 (55.6%)	0.826
Gestational age at delivery (wk) [N = 186]	38 [37, 39]	38 [37, 39]	0.915
Birth weight (g) [N = 187]	2975 [2546, 3447]	3100 [2600, 3480]	0.686
Z score birth weight	0.00 [−1.05, 0.83]	0.29 [−0.51, 0.65]	0.693
Birth height (cm) [N = 111]	48.50 [46, 51]	49 [49, 50]	0.493
Z score birth height	0.00 [−1.01, 0.93]	0.35 [−0.14, 0.90]	0.514
Birth head circumference (cm) [N = 128]	34 [32, 35]	33 [33, 35]	0.632
Z score birth head circumference	−0.51 [−1.61, 0.49]	−1.05 [−1.46, 0.98]	0.827
ALT (GPT) (U/L) [N = 116]	18 [12, 24]	29 [20, 43]	0.338
Platelets (cs/mm^3) [N = 135]	269,000 [227,500, 329,500]	235,500 [225,250, 284,000]	0.636
Primary infection [N = 126]	104/121 (86.0)	7/7 (100.0)	0.287
Child's first cranial ultrasound findings			
Child's first cranial ultrasound abnormal	19/168 (11.3%)	1/5 (20%)	0.686
Lenticulostriate vasculopathy	12/168 (7.1%)	0/5 (0%)	1.000
Caudothalamic/subependymal cysts/germinolysis	7/168 (4.1%)	1/5 (20%)	0.096
Child's first cranial MRI findings			
Child's first cranial MRI abnormal	14/77 (18.1%)	2/4 (50.0%)	0.321
White matter abnormalities (focal/multifocal)	11/77 (14.2%)	2/4 (50.0%)	0.042
Caudothalamic/subependymal cysts/germinolysis	3/77 (3.8%)	1/4 (25.0%)	0.057

*Gestational age at delivery, birth weight, birth height, birth head circumference, Z scores, ALT and platelets are expressed as median and IQR.
ALT indicates alanine aminotransferase; DOHL, delayed onset hearing loss; GPT, glutamic-pyruvic transaminase.

Downloaded from http://journals.lww.com/pidj by BhDMf5ePHKav1zEoum1tQfN4a+kJLhEZgbsIHo4XMi0hCywCX1AWnYQp/IlQrHD3i3D0OdRyi7TvSFl4Cf3VC1y0abggQZXdgGj2MwlZLeI= on 10/14/2024

our sample, we observed a 4.6% DOHL rate among MILD cCMV infants, slightly lower than what has been published in the literature but more similar to CROCUS study which observed a 2.8% DOHL rate in asymptomatic cCMV.[2,9,17–19]

This lower rate of DOHL in this study is possibly due to different definitions since in those studies children were considered asymptomatic based on clinical findings while neuroimaging findings or laboratory abnormalities were not considered.[20,21] Children with MILD cCMV according to our definition presented a low risk (<5%) of developing DOHL within the first 2 years of life. This is of paramount importance when we are discussing follow-up and treatment options with parents.

Since the majority of children with cCMV were asymptomatic at birth, most cases of DOHL occur in this group.[8] Dollard et al[2] estimated that 13.5% of asymptomatic children at birth presented long-term sequelae. Taking these numbers into account, more studies are needed about prognosis of children with MILD cCMV. Besides, more and more asymptomatic patients will be identified through screening programs during pregnancy and at birth, therefore, studies about management of those patients are of paramount importance.

In our study population, 34.7% of cases with MILD cCMV received antiviral treatment with valganciclovir/ganciclovir. However, according to most clinical guidelines, there is not enough evidence to support antiviral treatment in infants with no apparent disease, or with mild or transient symptoms, and published clinical trials have been performed only in children with more severe disease.[6,10,22] In this cohort of children with mild disease, a similar rate of DOHL is also present in the untreated group, so there is no clear preventing role of antivirals in this group of children. A phase II clinical trial of oral valganciclovir in infants with asymptomatic cCMV was stopped early due to low accrual with only 7 participants enrolled (NCT03301415).

In our series, patients in the treatment group had lower gestational age and had lower weight, height and head circumferences. However, birth weight and birth Z score (adjusted by gestational age) were not associated with the risk of DOHL in this study. Although being SGA has been proposed as a risk factor for SNHL, data between studies are contradictory. While Dollard et al[2] systematic review and other retrospective studies indicate that SGA as an isolated finding is not clearly associated with long-term sequelae, a recent Greek retrospective study performed in asymptomatic cCMV found a significant correlation between SNHL and low birth weight adjusted by gestational age.[23,24]

In this cohort, infants with some minor findings in neuroimaging tests were also more frequently treated. Brain abnormalities observed in cUS and MRI performed in the first days of life present a good correlation with development of neurological sequelae and SNHL in previous studies.[25–27] Cranial US has shown a good predictive value for long-term sequelae (including SNHL) in several studies and current clinical guidelines recommend performing cUS as the first neuroimaging study.[6,10,28–30] Ancora et al[29] found a higher risk of SNHL in children with abnormalities in cUS. However, in most cases, cUS showed a varying combination of calcifications, ventriculomegaly, parenchymal cysts and cerebellar anomalies, which are major findings not included in our definition of MILD cCMV.[29] We would like to highlight that minor findings in cUS and MRI included in our cohort (LSV and germinolysis/caudothalamic or subependymal cysts and focal/multifocal white matter involvement) are not clearly associated with poor outcomes according to most authors.[6,26,27]

Due to its high prognostic performance in the hands of a skilled neuroradiologist, special importance is currently being given to performing brain MRI in the first days of life. Capretti et al[27] demonstrated that MRI showed a good predictive value of neurological outcomes. Noyola et al's[25] classic classification of abnormalities in cranial computed tomography scan was re-evaluated by Alarcón et al.[31] They developed a new classification score of neuroimaging findings to maximize the predictive capacity of neurological sequelae including SNHL in neonates with cCMV. In their study, they include the presence of destructive lesions (including germinolysis, ventriculomegaly and calcifications), teratogenic/migrational abnormalities and white matter signal abnormality on MRI.[26] Recently, Alarcón et al[31] have validated their neuroimaging scoring system which combines cUS and MRI, finding that temporal-pole white matter abnormalities were clearly associated with moderate/severe disabilities (specifically severe SNHL).[31] According to these evidences, findings in MRI are a very good predictor of long-term sequelae, including SNHL, with a low risk of SNHL in children with normal or minor findings in MRI.[26] Despite this, a high proportion of children from this MILD cCMV cohort had been treated with antivirals because of the fear of developing

© 2024 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Copyright © 2024 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Downloaded from http://journals.lww.com/pidj by BhDMf5ePHKav1zEoum1tQfN4a+kJLhEZgbsIHo4XMi0hCywCX1AWnYQp/IlQrHD3i3D0OdRyi7TvSFl4Cf3VC1y0abggQZXdgGj2MwlZLeI= on 10/14/2024

TABLE 3. Characteristics of the Patients Who Developed Hearing Loss in the First 24 mo of Life

Patient No.	Sex	GA	BW (g)	BHC (cm)	ALT (U/L)	Platelets (cs/mm³)	Maternal Infection	Child First Cranial Ultrasound	Child First Cranial MRI	Treatment Received
1	Male	39	3530	34.5	19	179,000	Primary infection	Not performed	Subependymal cysts. Bilateral patchy white matter abnormality	Yes
2	Female	37	2600	33	-	-	Primary infection	Normal	Not performed	Yes
3	Male	40	4050	34.5	45	343,000	Unclear	Not performed	White matter abnormalities in temporal poles. Ependymal cystic changes	Yes
4	Male	38	2280	33	57	226,000	Primary infection	Normal	Not performed	No
5	Male	40	3480	36	29	245,000	Primary infection	Normal	Not performed	No
6	Female	38	3130	35	11	223,000	Primary infection	Normal	Not performed	No
7	Female	39	3030	33	-	401,000	Primary infection	Normal	Not performed	No
8	Male	36	3100	35	22	210,000	Primary infection	Not performed	Normal	No
9	Female	35	2212	30	30	240,000	Unclear	Not performed	Normal	No

*GA at delivery in weeks.
ALT indicates alanine aminotransferase; BHC, birth head circumference, BW, birth weight; GA, gestational age; MRI, magnetic resonance imaging.

DOHL and other related sequelae. It is important to consider that antiviral treatment is not innocuous and presents short-term side effects (neutropenia, thrombocytopenia and/or hepatotoxicity, especially with ganciclovir) and possible long-term side effects which are not well established.[22] The low risk of developing DOHL within 2 years of life in this cohort (under 5%) and the fact that risk is similar in treated and nontreated groups supports the recommendation for no antiviral treatment in asymptomatic or very mild symptomatic children. Antiviral treatment could have a potential protective role against development of DOHL in the group of children with mild abnormalities, but, so far, there is no randomized clinical trial in this specific population. It is interesting to underline that published randomized clinical trials are focused on antiviral treatment in moderate/severe symptomatic patients, and the benefit obtained is modest.[10,22]

In our cohort, we did not observe differences regarding gestational age at delivery, anthropometry at birth and imaging findings between DOHL group versus no-DOHL group. Primary infection was more common in DOHL group, occurring in all DOHL subjects who were tested for type of infection (n = 7), but the *P* value was not significant due to small sample size. However, a metanalysis previously published found no differences in the risk of long-term sequelae regarding the type of maternal infection (primary vs. no primary).[32]

Despite this study has been performed in one of the largest prospective European cohorts of children with cCMV infection, it is difficult to recruit a high number of children with this specific profile. Another limitation is that we have studied the presence of SNHL at 24 months of life, but we do not know which patients may have developed DOHL after this period. Antiviral treatment could impact the risk of DOHL and modify outcomes. However, untreated group had similar characteristics and an increase in the rate of DOHL was not observed.

In conclusion, in this cohort of infants with MILD cCMV, the risk of DOHL within 2 years of life was low (~5%). One-third of the children with MILD cCMV were treated with antivirals and infants with minor neuroimaging findings at birth were more likely to receive antiviral treatment. There were no differences in the prevalence of SNHL at 2 years of age between treated and not-treated children with MILD cCMV. More studies are needed to better define the infants at baseline who are at risk of progression of SNHL and neurodevelopmental impairment.[33] In this cohort, mild abnormalities on neuroimaging were not clearly associated with an increased risk of DOHL, and the benefit of antiviral treatment still needs to be defined, ideally through a randomized clinical trial. However, our study opens the door to new hypotheses that could be tested in a larger cohort of patients.

ACKNOWLEDGMENTS

cCMVnet registry study group: Abu-Bakar A. (Hospital Tunku Azizah Kuala), Agúndez-Reigosa B. (Hospital Infanta Leonor), Alexander E. (Barts Health), Alfonso-Rodríguez O. (Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria), Alonso-Ojembarrena A. (Hospital Universitario Puerta del Mar), Álvarez-Breciano F. (Hospital San Agustín de Avilés), Álvarez-Vallejo B. (Hospital Vall d'Hebron), Angelini M. (Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo), Ansary A. (University Hospital Crosshouse), Ara-Montojo F. (Hospital Universitario Puerta de Hierro), Bamford A. (Great Ormond Street Children's Hospital), Bandi S. (Leicester Royal Infirmary Hospital), Barja-Tur J. (Hospital Moncloa), Beceiro J. (Hospital Universitario Príncipe de Asturias), Belén-Jiménez A. (Fundación Jiménez Díaz), Benou S. (University Hospital of Patras), Berghuis D. (Willem Alexander Children's Hospital, Leiden University Medical

© 2024 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Copyright © 2024 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Downloaded from http://journals.lww.com/pidj by BhDMf5ePHKav1zEoum1tQfN4a+kJLhEZgbsIHo4XMi0hCywCX1AWnYQp/IlQrHD3i3D0OdRyi7TvSFl4Cf3VC1y0abggQZXdgGj2MwlZLeI= on 10/14/2024

Center), Bhagwandas K. (Great Ormond Street Children's Hospital), Bolchová J. (University Hospital Bulovka), Bonil-Martínez V. (Hospital de Tarrasa), Borgstein B. (Portland Hospital for Women and Children), Buciak A. (Medical University of Lodz, W. Bieganski Specialist Hospital in Lodz), Buettcher M. (Paediatric Infectious Diseases Unit, Paediatric Department, Children's Hospital Lucerne, Lucerne Cantonal Hospital, Lucerne, Switzerland), Buonsenso D. (Department of Woman and Child Health and Public Health, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome, Italy), Butin M. (Hôpital Femme Mère Enfant), Buxmann H. (Main-Kinzig Kliniken Gelnhausen), Calavia-Garsaball O. (Hospital Joan XIII), Cantero-García J. (Hospital de Calella), Capretti M.G. (IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Orsola, Bolonia), Carrasco J. (Hospital La Moraleja), Carreras-Abad C. (Hospital Universitario Germans Trias i Pujol), Christie S. (Royal Belfast Hospital for Sick Children), Cilleruelo-Ortega M. J. (Hospital Universitario Puerta de Hierro), Cohen J. (Evelina London Children's Hospital), Copelyn J. (Red Cross War Memorial Children's Hospital), Costa-Lima S. (Hospital Beatriz Angelo), Crane R. (Great Ormond Street Children's Hospital), Crisinel-Pierre A. (Lausanne University Hospital and Lausanne University, Lausanne) Cuadrado-Pérez I. (Hospital Universitario de Getafe), d´Haens E. (Isala Zwolle), Dapena M. (Hospital General de Castellón), del Rosal T. (Hospital Universitario La Paz), del Valle R. (Hospital Universitario Infanta Sofía), Dhond K. (St Mary's Hospital, London), Dierig A. (LMU Klinikum, Dr von Hauner Children's Hospital), Díez-Martín R. (Hospital de Mataró), Doherty C. (Royal Glasgow Children's Hospital), Drysdale S. (St George's University Hospital), Eisen S. (University College London Hospital), Elvegaar-Reynolds C. (Great Ormond Street Children's Hospital), Erzen N. (University Medical Centre Ljubljana), Evans C. (Sheffield Teachings Hospitals), Fenoy M. (Hospital de Tarrasa), Ferguson W. (Children's Health Ireland Dublin), Ferreras-Antolín L. (Hospital Carlos Haya), Fidler K. (Royal Alexandra Children's Hospital), Filgueira-Posse A. (Hospital Son Llatzer), Fougère Y. (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois), Foulon I. (Universitair Ziekenhuis Brussel), Freyne B. (Children's Health Ireland Dublin) Froude S. (University Hospital of Wales), Galán-del Río P. (Hospital Fuenlabrada), García-García M.J. (Hospital San Pedro de Alcántara), Garofoli F. (Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo), Garrote-Llanos E. (Hospital de Basurto), Giacomet V. (University Hospital Luigi Sacco), Glikman D. (Padeh-Poria Medical Center), Gonce A. (BCNatal. Fetal Medicine Research Center (Hospital Clínic and Hospital Sant Joan de Déu), Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain), Goniotakis I. (University General Hospital of Iraklion), Grande-Tejada A. M. (Hospital Universitario Infanta Cristina), Grazia-Capretti M. (St. Orsola Hospital), Guri A. (Kaplan Medical Center), Hajósi-Kalcakosz S. (Heim Pál Children's Hospital), Hamza-Hassan-Hassan E. (Alexandria University Children's Hospital), Haras M. (Bukovinian State Medical University), Hawkings A. (Hospital Clinic, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona), Heath P. (St George's University Hospital), Heilmann-Jensen L. (Zealand University Hospital), Hemels M. A. C. (Isala Zwolle), Hilali A. (Bridgewater Community Healthcare), Husada D. (Faculty of Medicine, Universitas Airlangga), Illan-Ramos M. (Hospital Clínico San Carlos), Jan W. (Imperial College Healthcare National Health Service Trust, London), Jones C. (University Hospital Southampton), Jones L. (RHCYP), Kachramanoglou C. (University College London Hospital), Kadambari S. (Great Ormond Street Hospital for Children National Health Service Foundation Trust), Kaiser-Labusch P. (Prof Hess Children's Hospital), Kalcakosz-Sofia H. (Heim Pál Children's Hospital), Kamalanathan A. (Wirral University Teaching Hospital), LyallKaraoğlu-Asrak H. (Dokuz Eylül University Hospital), Kennedy V. (Bolton National Health Service Foundation Trust), Kenny J. (Evelina London Children's Hospital), Keymeulen A. (Ghent University Hospital, Ghent), Kikic M. (Fairfield General Hospital, Bury, Northern care National Health Service Foundation Trust), Koliou M. (Archbishop Makarios Hospital), Kospidas I. (National and Kapodistrian University in Athens), Kottapalli S. (Leighton Hospital), Ladomenou F. (Venizeleion General Hospital), Large A. (Wrightington, Wigan and Leigh Teaching Hospitals), Lazarte G. (Victor J. Vilela Children's Hospital), Leone A. (Sant'Anna Hospital, City of Health and Science, Turin), L'Huillier A. G. (University Hospitals of Geneva), Lindsey B. (Northern General Hospital), Llana-Martín I. (Hospital HM Torrelodones), Llorente M. (Hospital Sureste, Arganda), Lopo-Tuna M. (Hospital de São Francisco Xavier), Lund S. (University Hospital of Copenhagen Rigshospitalet), Malumbres M. (Complejo Hospitalario de Navarra), Marsico C. (IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Orsola, Bolonia), Martín R. (Hospital San Pedro de Alcántara), McMaster P. (North Manchester General Hospital), Medina-Claros A. F. (Hospital de la Axarquía), Meir M. (The Ruth Rappaport Children's Hospital), Menasalvas-Ruiz A. (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca), Mendis S. (Great Ormond Street Children's Hospital), Montero-Martín M. (Hospital Comarcal de Melilla), Motha R. (Barts Health), Ng K. F. (Bristol Royal Hospital for Children), Nicolás-López M. (Hospital Universitari Germans Trias I Pujol), Noguera-Julian A. (Hospital Sant Joan de Deu), Nosan G. (University Medical Centre Ljubljana), Ohomoto C. (Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo), Olabarrieta I. (Hospital Severo Ochoa Leganes), Oliver A. (Complejo Hospitalario de Navarra), Ornaghi S. (University of Milan-Bicocca, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori), Pagarkar W. (Great Ormond Street Children's Hospital), Paioni P. (University Children's Hospital Zurich), Pajkrt D. (Amsterdam UMC), Palasanthiran P. (The Sydney Children's Hospitals Network, Randwick (SCHN, Randwick) & University of New South Wales (UNSW), Australia), Paro-Panjan D. (University Medical Centre Ljubljana), Pecurariu-Oana-Gabriela F. (Brasov Children's Hospital), Penner J. (Great Ormond Street Children's Hospital), Pérez A. (University Medical Center Hamburg-Eppendorf), Petrunin Y. (Barking, Havering and Redbridge University Hospitals National Health Service Trust), Pierre-Alex C. (University Hospital of Lausanne), Pinillos R. (Hospital Universitario Miguel Servet Zaragoza), Porta R. (Hospital Universitari Dexeus. Grupo Quironsalud), Posfay-Barbe K. (University Hospitals of Geneva), Rack-Hoch A. (Dr von Hauner Children's Hospital), Raimondi F. (Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II - Napoli), Raman M. (University Hospital Plymouth), Rangan S. (Wirral University Teaching Hospital), Reis-Melo A. (Centro Hospitalar Universitário São João, Porto), Rementeria-Radigales J. I. (Hospital de Basurto), Rincón-López E. (Hospital General Universitario Gregorio Marañón), Rodrigo-Gonzalo de Liria C. (Hospital Universitario Germans Trias i Pujol), Roilides E. (Ippokrateio Hospital to Hippokration Hospital), Rubinacci V. (University of Milán), Rumbao-Aguirre J. M. (Hospital Reina Sofía de Cordoba), Salomè S. (Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II - Napoli), Sánchez-Pintos P. (Hospital Barbanza), Santos-Sebastián M. (Hospital General Universitario Gregorio Marañón), Sanz-Rueda L. (Hospital Río Hortega de Valladolid), Schaper A. S. (Charité - University Medicine Berlín), Schulze-Sturm U. (University Hospital Centre Hamburg-Eppendorf), Selimaj-Kontoni V. (Clinique St. Jean), Sen C. (University College London Hospital), Seskute M. (Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos), Shackley F. (Sheffield Children's Hospital), Shah I. (Wadia Hospital for Children), Shah T. (Evelina London Children's Hospital), Sharon C. (Royal Belfast Children's Hospital), Sinelli M. (Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori), Smíšková D. (University Hospital Bulovka), Smyrnaios A. (St. Olavs University Hospital), Sofía B. (University General Hospital of Patras),

© 2024 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Copyright © 2024 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Downloaded from http://journals.lww.com/pidj by BhDMf5ePHKav1zEoum1tQfN4a+kJLhEZgbsIHo4XMi0hCywCX1AWnYQp/IlQrHD3i3D0OdRyi7TvSFl4Cf3VC1y0abggQZXdgGj2MwlZLeI= on 10/14/2024

Sota-Busselo I. (Hospital de Donostia), Soto-Sánchez B. (Hospital Universitario de Getafe), Spadavecchia A. (Sant'Anna Hospital, City of Health and Science, Turin), Spyridakou C. (Royal National ENT and Eastman Dental Hospital), Stefánsson V. (Children's Hospital Iceland), Subramaniam B. (Royal Derby Hospital, Derby), Sulik A. (Medical University of Bialystok Children's Clinical Hospital), Tan N. (St. George´s University), Tejshri S. (Evelina London Children's Hospital), Terol-Barrero P. (Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla), Thomas F. (East Kent University Hospital), Toczylowski K. (Medical University of Bialystok Children's Clinical Hospital), Tsiatsiou O. (Ippokrateio General Hospital), Tsirigotaki M. (Venizeleion General Hospital), Uriarte-Gutiérrez H. (Hospital de Basurto), Valsassina R. (Hospital Dona Estefania), Vaquerizo-Vaquerizo V. (Hospital de Mérida), Vergadi E. (Heraklion University Hospital), Vidal-Moreso A. (Hospital de Mataró), Vila-Bedmar S. (Pediatric Infectious Diseases Unit, Hospital Universitario 12 de Octubre), Vossen A. (Leiden University Medical Center), Walter S. (St George's University Hospital), Whemhöner J. (Children's Hospital, Lucerne Cantonal Hospital), Williams E. (Great North Childrens Hospital), Yves F. (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois), Zimmermann P. (Fribourg Hospital, Switzerland).

REFERENCES

1. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007;17:253–276.
2. 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;17:355–363.
3. Blázquez-Gamero D, Soriano-Ramos M, Vicente M, et al. Prevalence and clinical manifestations of congenital cytomegalovirus infection in a screening program in Madrid (PICCSA Study). *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:1050–1056.
4. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, et al. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2014;134:972–982.
5. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr*. 2017;43:38.
6. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, et al; ESPID Congenital CMV Group Meeting, Leipzig 2015. Congenital cytomegalovirus: a European expert consensus statement on diagnosis and management. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:1205–1213.
7. Baquero-Artigao F. Consensus document from the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) on the diagnosis and treatment of congenital cytomegalovirus infection. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:535–547.
8. Goderis J, Keymeulen A, Smets K, et al. Hearing in children with congenital cytomegalovirus infection: results of a longitudinal study. *J Pediatr*. 2016;172:110–115.
9. Dahle AJ, Fowler KB, Wright JD, et al. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. *J Am Acad Audiol*. 2000;11:283–290.
10. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, 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;143:16–25.
11. Harris PA, Taylor R, Thielke R, et al. Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42:377–381.
12. de Vries JJ, van der Eijk AA, Wolthers KC, et al. Real-time PCR versus viral culture on urine as a gold standard in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 2012;53:167–170.
13. Gorga MP, Reiland JK, Beauchaine KA, et al. Auditory brainstem responses from graduates of an intensive care nursery: normal patterns of response. *J Speech Hear Res*. 1987;30:311–318.
14. Hatton JL, Janssen RM, Stapells DR. Auditory brainstem responses to bone-conducted brief tones in young children with conductive or sensorineural hearing loss. *Int J Otolaryngol*. 2012;2012:284864.
15. Lezcano AC, Longás AF, Fernández DY, et al. Spanish cross-sectional growth study 2008. Part I: weight and height values in newborns of 26-42 weeks of gestational age. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:544–551.
16. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. 2022. Available at: https://www.R-project.org/. Accessed July 2024.
17. Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr*. 2006;148:332–336.
18. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Isaac Mde L, et al. Congenital cytomegalovirus infection as a cause of sensorineural hearing loss in a highly immune population. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:1043–1046.
19. Korndewal MJ, Oudesluys-Murphy AM, Kroes ACM, et al. Long-term impairment attributable to congenital cytomegalovirus infection: a retrospective cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59:1261–1268.
20. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:93–99.
21. Dreher AM, Arora N, Fowler KB, et al. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 2014;164:855–859.
22. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015;372:933–943.
23. Tagarro A, Del Valle R, Dominguez-Rodríguez S, et al; for Spanish Registry of Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection (REDICCMV) Study Group. Growth patterns in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38:1230–1235.
24. Dimopoulou D, Kourlaba G, Antoniadou A, et al. Low birth weight and head circumference as potential biomarkers of sensorineural hearing loss in asymptomatic congenitally CMV-infected infants. *J Clin Virol*. 2020;129:104471.
25. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, et al; Houston Congenital CMV Longitudinal Study Group. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 2001;138:325–331.
26. Alarcon A, Martinez-Biarge M, Cabañas F, et al. Clinical, biochemical, and neuroimaging findings predict long-term neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 2013;163:828–834.
27. Capretti MG, Lanari M, Tani G, et al. Role of cerebral ultrasound and magnetic resonance imaging in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Brain Dev*. 2014;36:203–211.
28. Foulon I, De Brucker Y, Buyl R, et al. Hearing loss with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 2019;144:e20183095.
29. Ancora G, Lanari M, Lazzarotto T, et al. Cranial ultrasound scanning and prediction of outcome in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 2007;150:157–161.
30. Kruc RM, Osterholm EA, Holm T, et al. Cranial ultrasound findings in infants with congenital cytomegalovirus infection in a universal newborn screening study in Minnesota. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2024;13:413–420.
31. Alarcón A, de Vries LS, Parodi A, et al. Neuroimaging in infants with congenital cytomegalovirus infection and its correlation with outcome: emphasis on white matter abnormalities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2024;109:151–158.
32. Maltezou PG, Kourlaba G, Kourkouni E, et al. Maternal type of CMV infection and sequelae in infants with congenital CMV: systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2020;129:104518.
33. Ouellette CP, Sánchez PJ, Xu Z, et al. Blood genome expression profiles in infants with congenital cytomegalovirus infection. *Nat Commun*. 2020;11:3548.

© 2024 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Copyright © 2024 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Capítulo III

Prognostic Factors of Late-onset Hearing Loss in Infants With Congenital Cytomegalovirus and Normal Audiologic Assessment at Birth. Buonsenso D, Pedrero-Tomé R, Raimondi F, Salomé S, Papaevangelou V, Syridou G, Ríos-Barnés M, Fortuny C, Villaverde S, de Vergas J, Baquero-Artigao F, Rodríguez-Molino P, Frick MA, Álvarez-Vallejo B, Saavedra-Lozano J, Fougere Y, Del Valle R, Ara-Montojo F, Foulon I, Mignogna S, Muga Zuriarrain O, Lyall H, Vives-Oñós I, Colino E, Tsiatsiou O, Moliner E, Garofoli F, Cuadrado I, Blázquez-Gamero D; European Registry of Children with Congenital CMV (cCMVnet registry). Pediatr Infect Dis J. 2025 Oct 17. doi: 10.1097/INF.0000000000004960.

OPEN

Prognostic Factors of Late-onset Hearing Loss in Infants With Congenital Cytomegalovirus and Normal Audiologic Assessment at Birth

Danilo Buonsenso, MD, PhD,† Roberto Pedrero-Tomé, BSc,‡ Francesco Raimondi, MD, PhD,§ Serena Salomé, MD,§ Vassiliki Papaevangelou, MD,¶ Garyfallia Syridou, MD,¶ María Ríos-Barnés, MD,‖ Clàudia Fortuny, MD,‖ Serena Villaverde, MD,‡** Joaquín de Vergas, MD,†† Fernando Baquero-Artigao, MD,‡‡ Paula Rodríguez-Molino, MD, PhD,‡‡ Marie Antoinette Frick, MD,§§ Beatriz Álvarez-Vallejo, MD,§§ Jesús Saavedra-Lozano, MD, PhD,¶¶ Yves Fougere, MD,‖‖ Rut Del Valle, MD,*** Fátima Ara-Montojo, MD,††† Ina Foulon, MD,‡‡‡ Simona Mignogna, MD,§§§ Oihana Muga Zuriarrain, MD,¶¶¶ Hermione Lyall, MD,‖‖‖ Isabel Vives-Oñós, MD,**** Elena Colino, MD,†††† Olga Tsiatsiou, MD,‡‡‡‡ Elisenda Moliner, MD,§§§§ Francesca Garofoli, MD, PhD,¶¶¶¶ Irene Cuadrado, MD,‖‖‖‖ and Daniel Blázquez-Gamero, MD, PhD,‡*******, on behalf of the European Registry of Children with Congenital CMV*

Background: Children with congenital cytomegalovirus (cCMV) can develop late-onset sensorineural hearing loss (LO-SNHL). In this study, we aim to assess the characteristics and predictors of LO-SNHL in infants with cCMV having normal hearing at the first neonatal assessment.

Methods: A retrospective study within the European Registry of Children with cCMV (www.ccmvnet.org) was performed. Included children had cCMV and a normal first audiological assessment by Auditory Brainstem Response (ABR). Late-onset hearing loss (LO-SNHL) is defined as the presence of sensorineural hearing loss after an initial normal hearing test. Hearing evaluation was performed at birth, at 6 months of age, and at least annually up to 6 years of age.

Results: Seven hundred twenty-one children with normal audiological tests at birth were included, and 47/721 (6.5%) developed LO-SNHL. LO-SNHL was diagnosed at a range of 4–65 months of age [median (IQR) age: 34.3 (15.1–48.7) months]. Children with LO-SNHL had a higher proportion of abnormalities on physical examination at birth (45.7% vs. 20.8%; $P < 0.001$): petechiae (17.4% vs. 6.0%; $P = 0.008$), splenomegaly (8.7% vs. 2.3%; $P = 0.031$), hepatomegaly (13% vs. 2.9%; $P = 0.001$), microcephaly (15.2% vs. 4.5%; $P = 0.005$) and small for gestational age (21.7% vs. 8.3% $P = 0.005$). Children with LO-SNHL showed lower platelet count at birth [177500.0 (88750.0–261250.0)/μL vs. 243500.0 (173000.0–304000.0)/μL; $P = 0.012$], and higher blood viral load at birth [3.7 log (3.3–4.4) vs. 3.4 log (2.7–3.9) IU/mL; $P = 0.013$] and had more frequent white matter involvement (27.7% vs. 14.7%; $P = 0.03$) and ventriculomegaly (20.7% vs. 4.6%; $P = 0.001$) on birth magnetic resonance imaging. Overall, symptomatic children at birth showed a higher risk of developing LO-SNHL than

Accepted for publication June 10, 2025

From the *Department of Woman and Child Health and Public Health, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome, Italy; †Area Pediatrica, Dipartimento di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia; ‡Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (imas12), Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Madrid, Spain; §Division of Neonatology, Department of Translational Medical Sciences, University of Naples Federico II, Naples, Italy; ¶Third Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens, University General Hospital ATTIKON, Athens, Greece; ‖Infectious Diseases Department, Hospital Sant Joan de Déu and Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC); **Pediatric Infectious Diseases Unit, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ††Otorhinolaryngology Department, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ‡‡Pediatrics, Infectious and Tropical Diseases Department, Hospital Universitario La Paz, Instituto Investigación Hospital La Paz (IDIPaz), Madrid, Spain, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC); §§Pediatric Infectious Diseases and Immunodeficiencies Unit, Hospital Infantil. Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus. Barcelona, Catalonia, Spain; ¶¶Pediatric Infectious Diseases Unit, Hospital Universitario Gregorio.Marañón, Universidad Complutense de Madrid. Madrid, Spain, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC); ‖‖Unit of Pediatric Infectious Diseases and Vaccinology, Department of Woman Mother and Child, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland; ***Department of Pediatrics, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Spain; †††Hospital Universitario Puerta de Hierro, Spain; ‡‡‡Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Universitair Ziekenhuis Brussel, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium and De Poolster, Rehabilitation Centre, Brussels, Belgium; §§§Catholic University of Rome, Medical School, Italy; ¶¶¶Department of Pediatrics, Hospital Universitario Donostia, Donostia-San Sebastián, Spain; ‖‖‖Paediatric Infectious Diseases, Imperial College Healthcare NHS Trust, and Imperial College, London, UK; ****Department of Pediatrics, Hospital Quironsalud Barcelona, Barcelona, Spain; ††††Department of Pediatrics, Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria, Spain; ‡‡‡‡3rd Department of Pediatrics, Aristotle University of Thessaloniki and Hippokration General Hospital, Thessaloniki Greece; §§§§Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Spain; ¶¶¶¶SC Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia; ‖‖‖‖Hospital Universitario de Getafe; and *****Universidad Complutense de Madrid, Spain.

ISSN: 0891-3668/26/451-110
DOI: 10.1097/INF.0000000000004960

D.B.-G. was supported by the Spanish Ministry of Science and Innovation—Instituto de Salud Carlos III and Fondos FEDER by "Contratos para la intensificación de la actividad investigadora en el Sistema Nacional de Salud, 2023 (INT23/00039)." P.R.-M. está financiada por el Instituto de Salud Carlos III-Ministerio de Sanidad español y Fondos Feder de la UE [JR24/00015]. This work was funded by PI22/01540 from the Instituto de Salud Carlos III (Ministry of Economy, Industry and Competitiveness) and cofounded by the European Regional Development Fund.

D.B.-G. has received fees from MSD as a speaker in educational activities. The remaining authors have no conflicts of interest to disclose.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website (www.pidj.com).

The funder did not participate in the work.

The other authors received no external funding relevant to this study.

Address for correspondence: Danilo Buonsenso, Department of Woman and Child Health and Public Health, Fondazione Policlinico Universitairo A. Gemelli IRCCS, Largo A. Gemelli 8, 00168, Rome, Italy. E-mail: danilo.buonsenso@policlinicogemelli.it.

Copyright © 2025 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2025 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

asymptomatic children (32/317, 10.1%, vs. 15/404, 3.7%; $P < 0.0001$). Among asymptomatic children, only 0.3% developed severe or profound LO-SNHL in the best ear. In multivariate logistic regression analysis, ventriculomegaly [odds ratio (OR): 7.503 (1.78–27.9)], white matter abnormalities [OR: 3.19 (1.010–9.01)], and splenomegaly [OR: 3.679 (1.56–8.506)] at birth were associated with the development of LO-SNHL (Fig. 1).

Conclusions: Among this large cohort of children with cCMV and a first normal audiological assessment, the risk of LO-SNHL was 6.5%. Asymptomatic children developed LO-SNHL in 3.7% of the cases versus 10.1% in symptomatic cases. In multivariate logistic regression analysis, ventriculomegaly, white matter abnormality, and splenomegaly at birth were associated with LO-SNHL.

Key Words: cytomegalovirus, congenital, late-onset hearing loss

(*Pediatr Infect Dis J* 2026;45:1–10)

Congenital cytomegalovirus (cCMV) is the commonest congenital infection in developed countries.[1] cCMV infection can range from asymptomatic infection at birth to a severe, life-threatening disseminated disease.[2] Although the time of maternal infection is of paramount importance in assessing the risk of long-term sequelae, in many cases, it is challenging to know the exact time of infection, or it is not possible (nonprimary infection). cCMV is considered the most frequent cause of nongenetic sensorineural hearing loss (SNHL) in childhood.[3,4] It is estimated that about 25% of cases of SNHL in children up to 4 years of age are attributable to cCMV.[4] Infants with symptomatic infections at birth have a higher risk of developing late onset SNHL (LO-SNHL) (up to one-third), but also asymptomatic newborns can develop it during childhood, and most cases occur before 3 years of age.[5,6] However, available evidence is mostly based on relatively small cohorts that also include newborns with abnormal hearing at birth and do not provide serial follow-up at specific time points up to 3–5 years of age, the period recommended for follow-up by most guidelines.[7]

Knowing prognostic factors of the development of LO-SNHL may have practical consequences, as children at high risk of LO-SNHL could be candidates for antiviral treatment. While clinical trials conducted in symptomatic infants showed that antiviral treatment with ganciclovir/valganciclovir may prevent hearing deterioration,[8,9] the evidence about antiviral treatment in asymptomatic or mildly symptomatic cCMV cases is still lacking.[7] Therefore, therapeutic practices widely differ worldwide according to local guidance and expert opinions.[10,11] In addition, there are few studies that have addressed risk factors for the development of LO-SNHL in children with normal hearing at birth, with no clear link with image findings at birth, but with an association with the first trimester of maternal infection.[12] Given current gaps, we performed this study to assess the burden of LO-SNHL and its prognostic factors in a large cohort of European infants enrolled in the cCMVnet Registry, who had a normal audiological evaluation at birth and a documented hearing follow-up of at least 6 months.

METHODS

Study Population

This retrospective study was performed within the European Registry of Children with Congenital Cytomegalovirus Infection (cCMVnet registry; www.ccmvnet.org).[13] This is a European Registry of children with cCMV and includes 1461 children followed in 57 hospitals from 8 countries (Spain, Greece, Italy, United Kingdom, Portugal, Belgium, Czech Republic and Switzerland). This registry includes patients born after 2011 and until 2024, and prospectively followed up, enrolled from national and unicentric cohorts.

Children with confirmed cCMV infection (positive polymerase chain reaction and/or urine viral culture for CMV in the first 21 days of life), followed in participating centers, were offered to be included in the registry. Anonymized clinical information was stored using the REDCap data collection system.[11] REDCap is hosted in a secure online server at the Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (imas12). cCMVnet Registry has been approved by the reference Ethics Committee in Hospital Universitario 12 de Octubre (IRB number: 20/495) and the IRB of each participating center. Parents or legal guardians signed informed consent at the inclusion in the registry.

Demographic and patient data, type of maternal infection, type of neonatal infection (symptoms at physical examination), blood count and liver enzymes at birth and viral load in blood and urine were recorded. Imaging results at birth [cranial ultrasound (cUS) and/or cranial magnetic resonance imaging (MRI)] performed in the first 28 days of life, and ophthalmologic findings were also included. Image findings in cUS and MRI potentially related to cCMV and recorded in the study were white matter abnormalities (WMAs), lenticulostriate vasculopathy, calcifications, periventricular cysts, ventriculomegaly, caudothalamic and subependymal cysts and/or germinolysis, polymicrogyria, lissencephaly and other migrational abnormalities and ventricular septation.

Hearing Evaluation

Hearing screening is universally performed on all newborns in participating centers by automated auditory brainstem response (A-ABR) or otoacoustic emissions. If hearing screening fails in any ear, it is repeated in 2–6 weeks.

After birth, all children received audiologic examination by an ear, nose and throat specialist, and auditory brainstem response (ABR), tympanometry and microscopic ear evaluation were performed. In some centers, auditory steady-state response is performed when hearing loss is suspected to quantify the degree of hearing loss.

Children with normal hearing are evaluated with ABR and/or behavioral audiometry at 6 months of age and then yearly for up to 5 years of age. SNHL was defined as the presence of hearing thresholds of >30 dBnHL in ABR in any ear or if pure-tone average is above a threshold of 20 dBHL in any ear.

Quantification of the degree of SNHL was performed according to the classification of Bureau International d'Audiophonologie (BIAP 1996), being mild hearing loss pure-tone average between 21 and 40, moderate 41–70, severe 71–90, profound >90 dB.[14,15]

Other Definitions

cCMV: was defined as the presence of a positive CMV-polymerase chain reaction in urine, blood, or cerebrospinal fluid or CMV isolation in urine cultures in the first 21 days of life.[16]

Small for gestational age: weight at birth with Z-score <−2, adjusted by sex and gestational age, and according to the reference charts.[17]

Microcephaly: head circumference Z-score <−2 according to the reference charts adjusted by sex and gestational age.[18]

Symptomatic cCMV: Infants were categorized as "symptomatic" if they present any of the following signs and symptoms: abnormal physical examination at birth [petechiae, splenomegaly, hepatomegaly, jaundice, hypotonia, lethargy, seizures, poor sucking reflexes, motor paresis, microcephaly (head circumference <−2 Z-score head circumference)], small for gestational age (<−2 Z-score head circumference), abnormal blood test (thrombocytopenia <100,000 and/or alanine aminotransferase

© 2025 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

Copyright © 2025 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

≥80 UI/dL), chorioretinitis, SNHL, abnormalities in imaging (WMA), ventricular adhesions, intracranial calcifications, ventriculomegaly, cerebellar hypoplasia, periventricular cysts, caudothalamic/subependymal cysts, hydrocephalus, lissencephaly, polymicrogyria and other migration abnormalities. Children with isolated lenticulostriate vasculopathy were not included in the "symptomatic" group.[7,19]

Best ear was referred to the ear with the best hearing result; for example, if you have moderate (left ear) severe (right ear), you have moderate SNHL in the best ear.

Statistical Analysis

To elucidate the characteristics of the study cohort, pertinent variables were systematically summarized and presented in tabular form using the compare Groups R package.[20] Categorical attributes were presented as frequency distributions, and comparative analyses between different groups were conducted using Fisher exact test and the χ^2 test. For continuous variables, due to the non-normal distribution of the variables analyzed in the proposed groups, the Mann–Whitney *U* test was employed. These continuous attributes were represented in terms of their medians and interquartile ranges (IQR). Additionally, a survival analysis was conducted using the Kaplan–Meier method to visualize the follow-up times at which new cases of deafness occurred. The choice of the Mann–Whitney test was based on the need to compare 2 groups (infants with and without hearing loss) in the presence of a non-normal distribution of the variable analyzed, which was verified beforehand. Since no comparisons between more than 2 groups are addressed in this study, the use of ANOVA—a parametric test designed for such comparisons—was not considered appropriate.

To conclude, a multivariate logistic regression model was developed to predict the development of new LO-SNHL. The predictor variables of the final model were subjected to collinearity tests using the variance inflation factor. The final model was evaluated using McFadden's index.

RESULTS

From January 2020 to December 2024, 1461 patients with cCMV have been included in the registry, and 721 patients with normal neonatal audiological screening met the study criteria and were included (404 with asymptomatic and 317 with symptomatic cCMV infection). In total, 47/721 (6.5%) children with initial normal audiological screening developed LO-SNHL during a median follow-up of 30.7 (14.4–47.9) months. LO-SNHL was diagnosed at a median of 34.3 months (IQR: 15.1–48.7); range of 4–65 months and more than 95.8% before the age of 5 years. In the last evaluation, 27/47 (57.4%) had unilateral LO-SNHL and 20/47 (42.6%) had bilateral LO-SNHL. Among 20 kids with bilateral LO-SNH, hearing loss in best ear was mild (21–40 dB) in 11 (23.4%) cases, moderate (41–70 dB) in 6 (12.8%), severe (71–90 dB) in 2 (4.3%) and profound (>90 dB) in 1 child (2.1%). Risk of developing bilateral LO-SNHL is 2.8% (20/721), and risk of moderate-severe-profound LO-SNHL in the best ear is 1.2%. Two kids (2/721; 0.3%) with LO-SNHL required cochlear implants.

Details about demographic and clinical findings of newborns and mothers are reported in Table 1 and Table, Supplemental Digital Content 1, https://links.lww.com/INF/G345, respectively. Data about microbiology and laboratory findings at birth are listed in Table 2. In Table 3, imaging findings are listed.

Symptomatic children at birth showed a higher risk of developing LO-SNHL than asymptomatic children (32/317, 10.1%, vs. 15/404, 3.7%; $P < 0.0001$) (Table 1). Children with asymptomatic disease at birth showed no LO-SNHL in the best ear in 98.5% of the cases, versus 92.5% of the symptomatic ($P = 0.001$). Asymptomatic children only developed severe/profound LO-SNHL in the best ear in 1 case (0.3%) versus 0.7% of the symptomatic (Table 4).

Univariate Analysis According to the Development of LO-SNHL

Children who developed LO-SNHL had lower Z-score at birth for weight [−0.8 (−1.8 to 0.2) vs. −0.3 (−1.3 to 0.6); $P = 0.023$], height [−0.8 (−1.9 to 0.1) vs. 0.0 (−1.2 to 0.7); $P = 0.042$] and head circumference [−1.6 (−2.5 to 0.0) vs. −0.6 (−2.0 to 0.5); $P = 0.037$). Children small for gestational age (< −2 Z-score birth weight for gestational age) had a higher risk for LO-SNHL; however, none of the children with isolated small for gestational age (SGA) (SGA without other symptoms) developed LO-SNHL. Children with LO-SNHL had a higher proportion of abnormalities in physical examination at birth (45.7% vs. 20.8%; $P < 0.001$): petechiae (17.4% vs. 6.0%; $P = 0.008$), splenomegaly (8.7% vs. 2.3%; $P = 0.031$), hepatomegaly (13% vs. 2.9%; $P = 0.001$), microcephaly (15.2% vs. 4.5%; $P = 0.005$) and chorioretinitis (0.6% vs. 4.3%; $P = 0.069$) (Tables 1–3).

Children with LO-SNHL showed lower platelet count at birth [177,500 (88,750.0–261,250.0)/μL vs. 243,500 (173,000–304,000)/μL; $P = 0.012$] and higher blood viral load at birth [3.7 log (3.3–4.4) vs. 3.4 log (2.7–3.9) IU/mL; $P = 0.013$] (Table 2).

Abnormal US at birth was not associated with LO-SNHL, but children with LO-SNHL showed a higher proportion of abnormalities in cranial MRI (69% vs. 36.3%; $P = 0.001$). WMAs and ventriculomegaly were more frequent in children who developed LO-SNHL (41.4% vs. 15.9%; $P = 0.001$, and 20.7% vs. 4.6%; $P = 0.001$, respectively).

In the last visit available, children with LO-SNHL showed a higher rate of microcephaly (11.9 % vs. 3.9%), more motor problems (17.8% vs. 5.9%) and overall sequelae rate was higher (100% vs 6.5%) than in children without LO-SNHL.

Among Children with LO-SNHL 63.8% (30/47) Received Antiviral Treatment

Thirty-four percent (16/47) received valganciclovir and 29.8% (14/47) received combined treatment (valganciclovir and ganciclovir). In infants without LO-SNHL, 39% (263/674) received antiviral treatment: 25.5% (170/674) received valganciclovir and 13.8% (93/674) received ganciclovir plus valganciclovir. There were no clear significant differences in LO-SNHL among treated and untreated patients ($P = 0.057$).

A detailed assessment of LO-SNHL by ear and symptomatic status at birth of newborns with cCMV is given in Table 4, showing that newborns with symptomatic infection have a higher risk of developing LO-SNHL in either ear, but also a more profound hearing loss.

In multivariate logistic regression analysis, ventriculomegaly on MRI [OR: 7.503 (1.77–27.86)], WMAs at MRI [OR: 3.18 (1.00–9.01)] and splenomegaly [OR: 3.679 (1.56–8.506)] were associated with the development of LO-SNHL (Fig. 1).

Figure 2 and Table, Supplemental Digital Content 2, https://links.lww.com/INF/G346 show the timing for development of LO-SNHL in the cohort. The timing for the detection of the outcome is variable; however, almost all cases were detected within the first 65 months of life.

DISCUSSION

This is the largest multicentric study to assess LO-SNHL in newborns with cCMV infection who had a normal initial

© 2025 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

Copyright © 2025 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

TABLE 1. Clinical Data of Newborns with cCMV Infection That Developed or Not LO-SNHL

	No LO-SNHL (N = 674)	Yes LO-SNHL (N = 47)	*P*
Age at diagnosis (days) [median (IQR)]	2.0 (0.0–6.0)	2.0 (0.0–5.0)	0.729
Age (mother) years [median (IQR)]	33.0 (28.0–36.0)	33.0 (30.5–35.0)	0.626
Gestational age at delivery (weeks) [median (IQR)]	38.0 (37.0–39.0)	38.0 (38.0–39.0)	0.393
Gestational age week <37 (%)	140 (21.1)	7 (14.9)	0.403
Birth weight (gr) [median (IQR)]	2920.0 (2400.0–3340.0)	2660.0 (2285.0–3152.5)	0.184
Z-Score newborn weight [median (IQR)]	−0.3 (−1.3 to 0.6)	−0.8 (−1.8 to 0.2)	**0.023**
Birth weight category (%)			
≥1500 g	620 (93.9)	45 (95.7)	0.852
<1500 g	40 (6.1)	2 (4.3)	
Birth height (cm) [median (IQR)]	48.5 (46.0–50.0)	48.0 (46.0–49.5)	0.256
Z-Score newborn height [median (IQR)]	0.0 (−1.2 to 0.7)	−0.8 (−1.9 to 0.1)	**0.042**
Birth head circumference (cm) (median (IQR))	33.5 (32.0–35.0)	33.0 (32.0–34.0)	0.113
Z-Score Newborn head circumference (median (IQR))	−0.6 (−2.0 to 0.5)	−1.6 (−2.5 to 0.0)	**0.037**
Small for gestational age (SGA) (<−2 Z-Score or ≤ 2nd centile) (%)	55 (8.3)	10 (21.7)	**0.005**
Asymptomatic cCMV infection (n = 404)	389 (96.3)	15 (3.7)	**<0.001**
Symptomatic cCMV infection (n = 317)	285 (89.9)	32 (10.1)	
Isolated SGA	7 (1.0)	0 (0.0)	**1.000**
Abnormal physical examination at birth (%)	138 (20.8)	21 (45.7)	**<0.001**
Microcephaly (<−2 Z-Score or ≤2nd centile) (%)	30 (4.5)	7 (15.2)	**0.005**
Seizures (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Splenomegaly (%)	15 (2.3)	4 (8.7)	**0.032**
Hepatomegaly (%)	19 (2.9)	6 (13.0)	**0.001**
Hypotonia (%)	14 (2.1)	2 (4.3)	0.634
Jaundice (%)	27 (4.1)	3 (6.5)	0.673
Petechiae/purpura (%)	40 (6.0)	8 (17.4)	**0.008**
Chorioretinis (%)	4 (0.6)	2 (4.3)	0.069
Last visit–follow-up			
Age (months) [median (IQR)]	27.6 (13.5–44.5)	30.7 (14.4–47.9)	0.825
Motor impairment (paresis spasticity) (%)	39 (5.9)	8 (17)	**0.006**
Epilepsy (in treatment) (%)	9 (1.4)	2 (4.3)	0.311
Visual impairment (%)	10 (1.5)	2 (4.3)	0.364
Any sequelae (%)	42 (6.5)	47 (100.0)	<0.001

Bold values indicates statistically significant *P* values.

audiological assessment at birth. In our cohort, 47/721 (6.5%) children with initial normal audiology developed LO-SNHL. Symptomatic infants had a higher risk of LO-SNHL (10.1% vs. 3.7%; $P < 0.0001$).

We found that splenomegaly and image abnormalities like focal/multifocal WMA and ventriculomegaly were associated with LO-SNHL. Other findings, like isolated SGA, were not associated with LO-SNHL.

In a recent study from the Flemish registry, they found a similar proportion of LO-SNHL in symptomatic children (11.8%; 9/76) versus asymptomatic children (12.1%; 30/247).[21]

A report from 2014 suggested that 18.1% of symptomatic children had a delayed onset of hearing loss.[5] According to Goderis et al[5,6], LO-SNHL occurred in 10.6% of symptomatic and in 7.8% of asymptomatic infants with cCMV. This data is like the results in our study. However, the authors mention that previous hearing impairment in one ear was a risk factor for the development of LO-SNHL in the contralateral ear, suggesting that some of these children may not have had an initial entirely normal hearing assessment, while in the present study, the definition of LO-SNHL was more rigorous.

Foulon et al[22] prospectively evaluated hearing loss in children with proven cCMV. In this cohort, among the 157 children with normal hearing thresholds at the first visit, 7 developed late-onset hearing loss (4.5%). However, 3 of them had other possible factors that might have contributed to the risk of SNHL, and the risk of LO-SNHL was even lower (2.5%) if those cases were excluded. In line with our findings, SNHL was more frequent in symptomatic children. The study by Foulon et al[22] had a high proportion of asymptomatic children, and the risk of LO-SNHL is like what has been found in our study. Moreover, the risk of severe or profound LO-SNHL in asymptomatic children is low.

The risk of LO-SNHL in asymptomatic children is low in our study (3.7%), and only 0.3% of children developed severe or profound SNHL in the best ear. This low risk of LO-SNHL in asymptomatic children is an important message for parents because this possibility generates important anxiety among parents during the follow-up. Moreover, only 2 children in this group required cochlear implants.

In another cohort in China, including 141 children with asymptomatic cCMV infection, LO-SNHL was found in 4 cases (2.8%).[23] Interestingly, in this cohort, no maternal or child factors, except saliva viral load at birth, were associated with an increased risk of developing LO-SNHL. We did not find differences in urine viral load (saliva was not analyzed); however, a higher blood viral load was found in children with LO-SNHL. Although in different studies the risk of LO-SNHL seems to increase with higher viral loads in different fluids, we could not establish a cutoff for high or low risk of developing LO-SNHL.

Two Italian studies have also attempted to document the burden of LO-SNHL. In an Italian cohort of 103 children from 2 centers, 28 had a hearing impairment, and 4 had LO-SNHL. However, no details are provided on the timing of diagnosis and how the first hearing evaluation was performed.[24] In another center in Southern Italy, in a cohort of 102 purely asymptomatic cCMV-infected infants, no one developed LO-SNHL after a mean follow-up period of 3.3 years, with a median of 2.8 years.[3]

An important finding of our study is that WMA abnormalities detected on MRI were associated with a higher risk of LO-SNHL, reinforcing the latest studies suggesting a potential

© 2025 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

Copyright © 2025 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

TABLE 2. Main Laboratory and Microbiological Data of Newborns with cCMV Infection That Developed or Not LO-SNHL

	No LO-SNHL (N = 674)	Yes LO-SNHL (N = 47)	*P*
Blood test at birth (first week of life) (%)			
Normal	453 (85.3)	25 (64.1)	**0.001**
Abnormal	78 (14.7)	14 (35.9)	
Newborn: ALT (GPT) (U/L) [median (IQR)]	18.0 (12.0–27.0)	20.0 (14.0–31.0)	0.170
Newborn: AST (GOT) (U/L) [median (IQR)]	45.0 (31.0–62.0)	54.0 (39.5–70.0)	0.084
Newborn: direct bilirubin (mg/dL) [median (IQR)]	0.6 (0.4–2.0)	1.1 (0.4–5.0)	0.329
Newborn: hemoglobin (g/dL) [median (IQR)]	16.0 (14.2–18.0)	16.1 (15.3–18.1)	0.336
Newborn: platelets (cs/mm^3) [median (IQR)]	243500.0 (173000.0–304000.0)	177500.0 (88750.0–261250.0)	**0.012**
Newborn: leucocytes (cs/mm^3) [median (IQR)]	11610.0 (8900.0–15205.0)	13050.0 (11207.5–16850.0)	0.178
Newborn: lymphocytes (cs/mm^3) [median (IQR)]	5047.0 (4050.0–6970.0)	7000.0 (4793.5–7500.0)	0.109
Newborn: neutrophils (cs/mm^3) [median (IQR)]	3940.0 (2040.0–7870.0)	4450.0 (2715.0–7330.0)	0.667
Lumbar puncture performed (%)			
Yes	209 (35.5)	19 (51.4)	0.133
Newborn: leucocytes in CSF [median (IQR)]	15.0 (6.0–30.0)	14.5 (10.0–23.5)	0.977
Newborn: –in CSF (mg/dL) [median (IQR)]	100.0 (74.9–137.0)	90.0 (72.0–112.3)	0.414
Amniocentesis: CMV-PCR (%)			
Positive	107 (66.0)	9 (100.0)	0.079
Negative	55 (34.0)	0 (0.0)	
Amniocentesis: CMV viral load [median (IQR)]	199000.0 (8650.0–2147500.0)	115000.0 (11554.0–2030000.0)	0.976
Child: urine CMV viral load [median (IQR)]	1748949.0 (93935.0–10000000.0)	10000000.0 (177000.0–29999999.0)	0.142
Blood CMV-PCR (%)			
Positive	443 (81.0)	33 (89.2)	0.305
Negative	104 (19.0)	4 (10.8)	
Child: blood CMV viral load (log) [median (IQR)]	3.4 (2.7–3.9)	3.7 (3.3–4.4)	**0.013**
CSF CMV-PCR (%)			
Positive	35 (14.8)	7 (26.9)	0.189
Negative	201 (85.2)	19 (73.1)	
Child: CSF CMV viral load [median (IQR)]	581.0 (150.0–1482.8)	819.0 (288.8–1602.2)	0.756

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CSF, cerebrospinal fluid; GOT, glutamate pyruvate transaminase; GPT, glutamate oxaloacetate transaminase.

prognostic role of MRI in children with cCMV infection. A recent retrospective, single-center observational study, including 225 patients with cCMV who had a neonatal brain MRI with diffusion-weighted imaging, found that the white matter apparent diffusion coefficient was significantly higher in patients with neonatal hearing loss and cognitive and motor impairment ($P < 0.05$).[25] In another study, 2 pediatric radiologists, blinded to clinical data, independently scored the white matter in 286 newborns with congenital CMV. Abnormal white matter was associated with neonatal hearing loss and lower motor scores, with a tendency towards impaired cognitive development.[26] SNHL was also more frequent in newborns with MRI brain abnormalities in a smaller study (36 patients, 11 of them with MRI abnormalities and SNHL).[27] In another study of 160 infants with cCMV (103 symptomatic), temporal-pole WMAs, and not the extent of WMAs, were associated with moderate/severe disability (OR: 7.8; 1.4–42.8), specifically severe SNHL or SNHL combined with other moderate/severe disabilities (OR: 16.2; 1.8–144.9).[28] However, a study published by Craeghs et al[13] found an association between hearing loss and image finding in cUS and MRI, but could not establish this association in LO-SNHL.[12] In a series of 17 patients in the United States, the majority (59%) of infants whose cCMV infections were identified after failing newborn hearing screening had abnormal brain MRIs.[29] Conversely, a small study from the Republic of Korea, including 31 patients, found no association between MRI findings and SNHL.[30] However, none of these studies were focused on the subgroup of children without SNHL at birth, and the sample size was lower than in our study.

Although 69% of children with LO-SNHL had abnormalities on MRI, 31% of children with normal imaging also developed LO-SNHL. Additionally, 36.3% of children with abnormalities on MRI did not develop LO-SNHL. None of the treatment studies for cCMV undertook routine MRI imaging at baseline, so there are currently no correlations between treatment outcomes and baseline imaging. Altogether, these findings suggest that we need further evidence to introduce MRI as a routine diagnostic test to all children with asymptomatic cCMV infection, as the test is expensive and would not be sustainable at every center. So far, the ultrasound remains a primary indication, as it is radiation-free and accessible worldwide.

The mechanism of LO-SNHL remains poorly understood. Recent studies suggest that this may involve immune responses, the release of inflammatory factors by natural killer (NK) cells, apoptosis of cochlear spiral ganglion cells, and potential changes due to vascular dysfunction.[31] A recent study discovered biosignatures of infants with symptomatic and asymptomatic cCMV are indistinguishable, both showing that the immune responses of infants with asymptomatic and symptomatic cCMV infection are not different. Random forest analyses of initial samples in infants with cCMV, irrespective of their clinical classification, identify a 16-gene classifier signature associated with the development of SNHL with 92% accuracy, suggesting its potential value as a biomarker.[32] These data reinforce our findings that even asymptomatic children at birth can develop LO-SNHL, possibly due to chronic inflammation.

In our series, most cases (93.5%) of LO-SNHL are diagnosed before the fifth year of life. These findings are in line with previous reports suggesting that hearing loss occurs throughout the first several years of life and most cases are diagnosed before 5 years of age, although usually much earlier.[22,33–36] Average onset of LO-SNHL is earlier in symptomatic children than in asymptomatic children.[12]

Also, our findings reinforce the association between cCMV infection and negative neurological outcomes.[37] While any sort of neurologic and behavioral problems were diagnosed in cCMV patients independently from audiologic status, those with

© 2025 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

Copyright © 2025 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

TABLE 3. Main Imaging Data of Newborns with cCMV Infection That Developed or Not LO-SNHL

	No LO-SNHL (N = 674)	Yes LO-SNHL (N = 47)	*P*
Child first cranial ultrasound (%)			
Normal	432 (68.4)	24 (55.8)	0.126
Abnormal	200 (31.6)	19 (44.2)	
Abnormal without lenticulostriate vasculopathy	152 (24.1)	16 (37.2)	0.080
White matter abnormalities (focal/multifocal) (%)	13 (2.1)	2 (4.7)	0.560
White matter abnormalities (Diffuse) (%)	7 (1.1)	0 (0.0)	1.000
Ventriculomegaly	21 (3.3)	1 (2.3)	1.000
Ventricular adhesions/septations (%)	3 (0.5)	0 (0.0)	1.000
Lenticulostriate vasculopathy (%)	84 (13.3)	8 (18.6)	0.451
Periventricular cysts (%)	37 (5.9)	4 (9.3)	0.558
Caudothalamic/subependymal cysts/germinolysis (%)	51 (8.1)	5 (11.6)	0.594
Calcifications (%)	37 (5.5)	6 (12.8)	0.086
Child first cranial MRI (%)			
Normal	261 (63.7)	9 (31.0)	**0.001**
Abnormal	149 (36.3)	20 (69.0)	
White matter abnormalities (focal/multifocal) (%)	65 (15.9)	12 (41.4)	**0.001**
White matter abnormalities (diffuse) (%)	34 (8.3)	1 (3.4)	0.565
Isolated white matter abnormalities without any other abnormality	51 (7.6)	5 (10.6)	0.555
Ventricular adhesions/septations (%)	7 (1.7)	0 (0.0)	1.000
Lenticulostriate vasculopathy (%)	4 (1.0)	1 (3.4)	0.759
Calcifications (%)	22 (5.4)	4 (13.8)	0.083
Enlargement of the cisterna magna (%)	2 (0.5)	2 (6.9)	**0.012**
Ventriculomegaly (%)	19 (4.6)	6 (20.7)	**0.001**
Cerebellar hypoplasia (%)	6 (1.5)	1 (3.4)	0.954
Periventricular cysts (%)	24 (5.9)	4 (13.8)	0.194
Lissencephaly/other migrational abnormalities (%)	5 (1.2)	1 (3.4)	0.864
Caudothalamic/subependymal cysts/germinolysis (%)	30 (7.3)	2 (6.9)	1.000
Polymicrogyria (%)	5 (1.2)	1 (3.4)	0.864

TABLE 4. LO-SNHL Status by Ear and Presence of Symptoms at Birth

	Level	Asymptomatic	Symptomatic	*P*	No LO-SNHL	LO-SNHL	*P*
n		404	317		674	47	
Last visit LO-SNHL in any ear							
Last visit—hearing-loss right (%)	No hearing loss	379 (97.4)	272 (89.2)	<0.001	674 (100.0)	14 (29.8)	<0.001
	Yes, mild: 21–40 dB	7 (1.8)	15 (4.9)		0 (0.0)	14 (29.8)	
	Yes, moderate: 41–70 dB	1 (0.3)	14 (4.6)		0 (0.0)	13 (27.7)	
	Yes, severe: 71–90	1 (0.3)	2 (0.7)		0 (0.0)	3 (6.4)	
	Yes, profound: > 90 dB	1 (0.3)	2 (0.7)		0 (0.0)	3 (6.4)	
Last visit—hearing-loss left (%)	No hearing loss	381 (97.4)	274 (89.8)	0,001	674 (100.0)	18 (38.3)	<0.001
	Yes, mild: 21–40 dB	5 (1.3)	14 (4.6)		0 (0.0)	11 (23.4)	
	Yes, moderate: 41–70 dB	3 (0.8)	11 (3.6)		0 (0.0)	10 (21.3)	
	Yes, severe: 71–90	2 (0.5)	4 (1.3)		0 (0.0)	6 (12.8)	
	Yes, profound: > 90 dB	0 (0.0)	2 (0.7)		0 (0.0)	2 (4.3)	
LO-SNHL in last visit in any ear		15 (3.7)	32 (10.1)	0.001	0 (0.0)	47 (100.0)	<0.001
Last visit—hearing-loss in best ear (%)	No hearing loss	383 (98.5)	282 (92.5)	0.001	674 (100.0)	27 (57.4)	<0.001
	Yes, mild: 21–40 dB	4 (1.2)	7 (2.1)		0 (0.0)	11 (23.4)	
	Yes, moderate: 41–70 dB	0 (0.0)	6 (1.8)		0 (0.0)	6 (12.8)	
	Yes, severe: 71–90 dB	1 (0.3)	1 (0.3)		0 (0.0)	2 (4.3)	
	Yes, profound >90 dB	0 (0.0)	1 (0.3)		0 (0.0)	1 (2.1)	
Last visit bilateral LO-SNHL		5 (1.2)	15 (4.9)	0.001	0 (0.0)	20 (42.6)	<0.001

LO-SNHL had a statistically significantly higher risk of motor impairment at the last visit.

As advised by the American Academy of Audiology[38] and the European Congenital Infection Initiative,[39] our findings on LO-SNHL support the recommendations for close audiological follow-up of children with cCMV during the first 5–6 years of life, including children with normal hearing at birth, despite, as we have shown, the risk of LO-SNHL is much less in children who do not have symptoms at birth (3.7% in clinically asymptomatic vs. 10.1% in symptomatic newborns). Children with cCMV and SNHL and/or neurological consequences should have follow-up with: developmental pediatrics, infectious diseases, neurology, ophthalmology, speech-language pathology, physical therapy, pediatric otolaryngology, and parent–family support.[40]

Of note, we found that children with LO-SNHL showed a higher blood viral load at birth (3.7 log (3.3–4.4) vs. 3.4 log (2.7–3.9) IU/mL; $P = 0.013$). However, this data was not confirmed at the multivariate analyses, suggesting that blood viral load may not be a primary factor in defining the risk of subsequent LO-SNHL. This point would be in line with a previous large study showing that peripheral blood viral load is not associated with hearing loss in children with congenital CMV infection, although a viral load of <3500 ge/mL was associated with a lower risk of hearing loss in children born with asymptomatic congenital infection.[41]

© 2025 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

Copyright © 2025 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

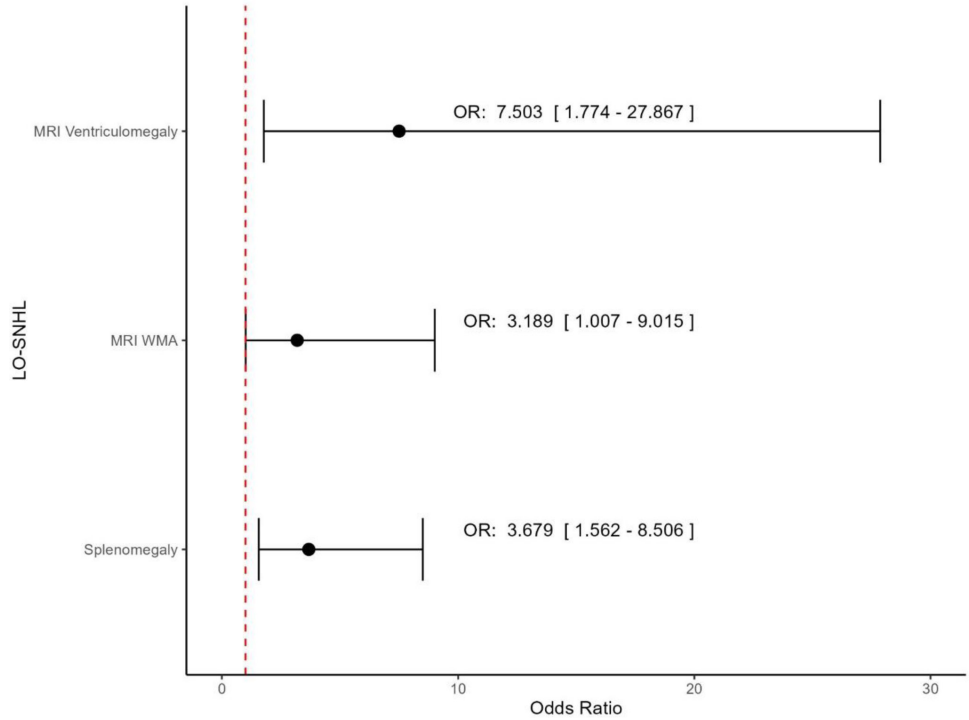


FIGURE 1. Multivariate logistic regression analysis for the outcome of late-onset SNHL.

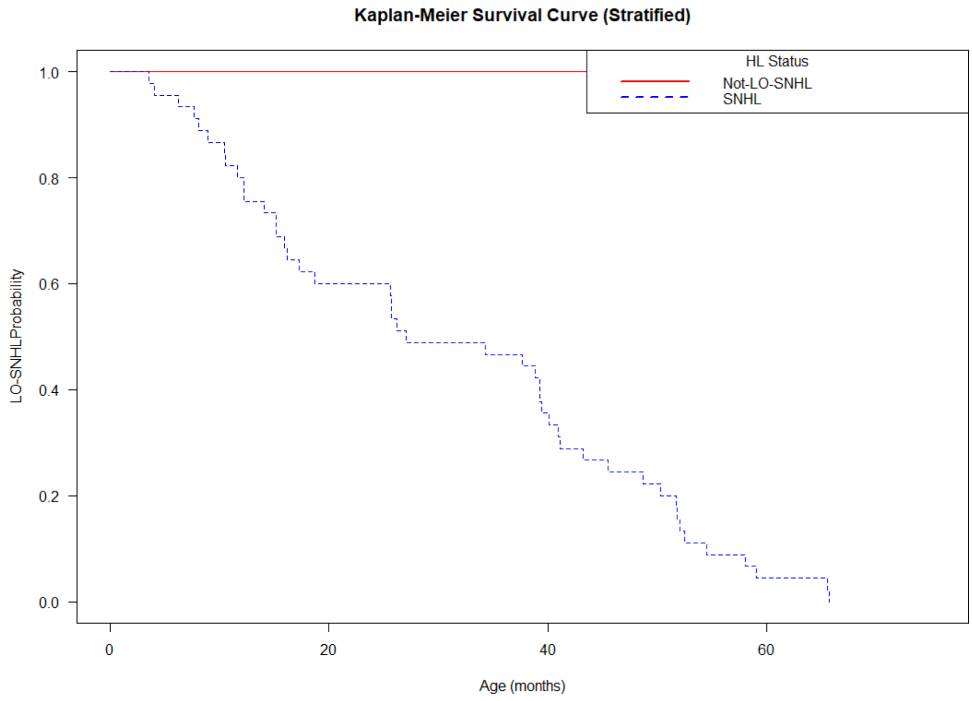


FIGURE 2. Time series analysis for the outcome of late-onset SNHL.

Our study has limitations: despite having been performed in a prospective cohort, this is a retrospective study. Although this is the largest European cohort of children with CMV infection, it is difficult to recruit many children with LO-SNHL. Most asymptomatic patients in our cohort were identified through maternal screening programs conducted in specific participating centers (Spain, Greece, Italy and Belgium). It is important to note that congenital CMV infections resulting from primary maternal infection during the first trimester are associated with a higher risk of long-term sequelae, even in infants who are asymptomatic

© 2025 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

Copyright © 2025 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

at birth. This factor may have contributed to overestimating the risk of LO-SNHL in our study population. Given the multicenter nature of the study, some heterogeneity existed in the timing and frequency of audiological follow-up, which may have influenced the precise identification of the onset of hearing loss. However, in the cCMVnet cohort, at least 1 evaluation of hearing was performed at 6 months of age in all children, and after 12 months of age at least once yearly. On a similar note, from the standpoint of representativeness and the applicability of results, working with samples from various centers undoubtedly adds value. However, we acknowledge that, regarding the assessment of viral load, the absence of a centralized laboratory for sample processing represents a limitation. In addition, audiological testing is extremely complex in young infants for multiple reasons, and this can potentially impact the results. The timing of maternal infection has not been addressed in this study and is one of the most relevant prognostic factors for SNHL,[12,38] and WMA, hepatomegaly, symptomatic infection may well be an expression of a first-trimester infection and reflect the higher risk of LO-SNHL. Another limitation is that MRI has not been performed in all children. Lastly, maternal treatment with valaciclovir has been recently introduced in most centers. As in this retrospective cohort, we do not have mothers who received valaciclovir in pregnancy, our future studies will hopefully inform if this treatment benefits long-term audiological and neurocognitive outcomes. We have not assessed in depth the role of antiviral treatment in newborns on LO-SNHL, as decisions of treatments may be based on neonatal symptoms, and associations with the audiological outcomes may be biased.

In conclusion, our study showed that among a large cohort of newborns with cCMV infection with a first normal audiological assessment, overall, a low percentage of children developed LO-SNHL. Indeed, of those who were asymptomatic at birth, only 3.7% developed LO-SNHL. Among symptomatic children, those with splenomegaly and image abnormalities (WMA and ventriculomegaly) at birth have a higher risk of developing LO-SNHL.

ACKNOWLEDGMENTS

We acknowledge families and patients for their invaluable support and collaboration in the European Registry of Children with Congenital CMV (cCMVnet registry).

cCMVnet registry study group: Hospital Arnau de Vilanova Lleida: Xavier Bringue Espuny. Hospital Barbanza A Coruña: Paula Sánchez Pintos. Hospital Cáceres: Elena María Márquez Isidro, María Jesús García García. Hospital Clínico San Carlos: Araceli Corredera Sánchez, Marta Illán. Hospital de Alcorcón: Antonio Cuñarro. Hospital de la Axarquía: Antonio Francisco Medina Claros. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Elisenda Moliner Calderón. Hospital de Málaga: Begoña Carazo Gallego, Esmeralda Núñez Cuadros, Laura Ferreras Antolín. Hospital Dexeus Barcelona: Roser Porta. Hospital Donostia: Itziar Sota Busselo, Oihana Muga Zuriarrain. Hospital Fuenlabrada: Pilar Galán del Río.

Hospital General Castellón: Flavia Pronzato Cuello, Marta Dapena. Hospital General Catalunya: Laura Castells Vilella. Hospital Getafe: Beatriz Soto, Irene Cuadrado Pérez.

Hospital Gregorio Marañón: Elena Rincón López, Eva Dueñas, Jesús Saavedra, María del Mar Santos. Hospital Infanta Cristina Badajoz: Ana María Grande Tejada, Elena del Castillo Navío. Hospital Infanta Leonor: Adriana Navas, Beatriz Agundez Reigosa.

Hospital Infanta Sofía Madrid: Alfredo Tagarro García, Lorena Pérez Cid, María de la Serna Martínez, Rut del Valle. Hospital Jiménez Díaz: Ana Belén Jiménez.

Hospital Joan XXIII: Olga Calavia Garsaball. Hospital La Moraleja: Elvira Martín López, Jaime Carrasco. Hospital La Paz: Fernando Baquero, Luis Escosa, Paula Rodríguez-Molino, Teresa del Rosal. Hospital Las Palmas de Gran Canaria: Abian Montesdeoca Melián, Elena Colino Gil. Hospital Mataró. Consorci Sanitari del Maresme: Anna Vidal Moreso, Roser Díez Martín. Hospital Miguel Servet: Raquel Pinillos. Hospital Moncloa: Juana Barja Tur. Hospital Móstoles, Hospital Navarra: Alejandra Pérez García, Alexandra Álvarez de Blas, Felipe Garrido Martínez-Salazar, Laura Muñoz Saá.

Hospital Pontevedra: José Antonio Couceiro, Raquel Martínez Lorenzo. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares: José Beceiro. Hospital Puerta de Hierro: Fátima Ara, María Begoña Encinas Pardilla, Miguel Faustino Sánchez Mateos. Hospital Puerta del Mar: Almudena Alonso Ojembrana, Clotilde Fernández Gutiérrez del Álamo. Hospital Quirón BCN: Isabel Vives Oñós. Hospital Reina Sofía Córdoba: José Manuel Rumbao Aguirre. Hospital San Agustín de Avilés: Francisco Álvarez Breciano.

Hospital Sant Joan de Deu: Antoni Noguera Julian, Cláudia Fortuny Guasch, María Ríos Barnés. Hospital Severo Ochoa Leganés: Iciar Olabarrieta. Hospital Son Llatzer: Ana Filgueira Posse, Susana Herrero Pérez. Hospital Sureste Arganda: Marta Llorente.

Hospital Torrelodones: Isabel Llana Martín. Hospital Universitario de Canarias: Elena Colino Gil, Olga Alfonso Rodríguez. Hospital Vall d'Hebron: Beatriz Álvarez Vallejo, María Antoinette Frick, Pere Soler Palacín. Hospital Virgen Macarena Sevilla: Pedro Terol Barrero. Hospital de Melilla: María Montero Martín. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol: Carlos Rodrigo, Clara Carreras Abad, Marta Nicolás López, Wilfredo Coroleu Lletget. Hospital de Basurto: Elisa Garrote Llanos, Henar Uriarte Gutiérrez, Joseba Iñaki Rementeria Radigales. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca: Ana Isabel Mensalvas Ruiz, Eloisa Cervantes. Hospital Juan Ramón Jiménez: Borja Croche Santander. Hospital Consorci Sanitari de Terrasa: Marina Fenoy, Vanessa Bonil Martínez. Hospital de Mérida: Mercedes García Reymundo, Virginia Vaquerizo Vaquerizo. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria: Beatriz Reyes Millán, Desireé Araceli Hernández, Dolores Romero Ramírez. Hospital Universitario Virgen del Rocío: Inés Marín Cruz, Lola Falcón. Hospital Josep Trueta: Borja Guach, Laia Solé. Hospital de Calella: Javier Cantero García. Hospital Rey Juan Carlos: Miguel Rico Pajares. Hospital Universitario de Torrejón: Carolina Guillamo, Katie Badillo Navarro. Hospital Río Hortega de Valladolid: Laura Sanz Rueda. Hospital Complejo Hospitalario de Navarra: Asier Oliver, María Malumbres. Hospital Complejo Hospitalario Universitario de Canarias: María Nieves González Bravo. Hospital Clínic de Barcelona: Ameth Hawkins, Anna Gonce, Dolors Salvia. Hospital Clínico de Valencia: David Navarri. Hospital Universitari de Vic: Montse Ruiz García.

Hospital Beatriz Ángelo: Sofía Costa Lima. Hospital Carlos Haya: Laura Ferreras Antolín.

Hospital San Pedro de Alcántara: María Jesús García García, Rebeca Martín. Hospital Alexandria University Children's Hospital: Eman Hamza Hassan Hassan. Hospital Amsterdam UMC: Dasja Pajkrt. Hospital Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II - Napoli: Francesco Raimondi, Serena Salomé. Hospital Barts Health: Eliza Alexander, Reeya Motha. Hospital Clinique St Jean Brussels: Valbona Selimaj. Hospital Bolton NHS Foundation Trust: Veronica Kennedy. Hospital Brasov Children's Hospital: Falup Pecurariu Oana Gabriela. Hospital Bridgewater Community Healthcare: Ali Hilali.

Hospital Bukovinian State Medical University: Mykola Haras. Hospital Center for Clinical Epidemiology and Outcomes Research: Ioannis Kopsidas.

© 2025 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

Copyright © 2025 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Hospital Charité University Medicine Berlín: Anne Sophie Schaper, Cornelia Fieterna-Sperling, Renate Krüger. Hospital Children's Hospital Iceland: Valtyr Stefánsson. Hospital Children's Health Ireland, Dublin: Bridget Freyne, Wendy Ferguson. Hospital Children's Hospital Lucerne: Michael Büttcher. Hospital CHUV: Centre Hospitalier Universitaire Vaudois: Yves Fougere. Hospital Dokuz Eylül University Hospital: Hatice Karaoglu Asrak. Hospital Dr von Hauner Children's Hospital: Anita Rack-Hock.

Hospital East Kent University Hospital: Foluso Thomas. Hospital Evelina London Children's Hospital: Ira Shah, Julia Kenny, Jonathan Cohen, Tejshri Shah.

Hospital Faculty of Medicine Universitas Airlangga: Dominicus Husada. Hospital Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo: Angelini Micol, Francesca Garofoli, Giuseppina Lombardi. Hospital Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS: Danilo Buonsenso. Hospital Great North Children's Hospital: Eleri Williams. Hospital Great Ormond Street Children's Hospital: Alasdair Bamford, Carina Elvegaard, Justin Penner, Kajal Bhagwandas, Rosie Crane, Seilesh Kadambari, Surangi Mendis, Waheeda Pagarkar, Xiang Li. Hospital Greatpoland Pediatric Center in Poznan: Ewelina Gowin.

Hospital Heraklion University Hospital: Eleni Vergadi. Hospital de São Francisco Xavier: Madalena Lopo Tuna. Hospital Tunku Azizah Kuala: Asrar Abu Bakar.

Hospital Universitário São João: Ana Reis Melo. Hospital Imperial College Healthcare: Bernie Borgstein, Ioannis Goniotakis, Wajanat Jan. Hospital Ippokrateio General Hospital: Charis Lampada, Emmanuel Roilides, Konstantina Charisi, Olga Tsiatsiou.

Hospital Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo: Camila Ohomoto de Morais. Hospital Kaplan Medical Center: Alex Guri. Hospital Karol Jonscher Clinical Hospital: Katarzyna Mazur-Melewska. Hospital Leicester Royal Infirmary Hospital: Srini Bandi. Hospital Leiden University Medical Center: Ann Vossen.

Hospital Leighton Hospital: Shailaja Kottapalli. Hospital Lewisham: Emma Gardiner, Lisa Capozzi. Hospital Manchester University NHS Foundation Trust: Adele Fitzgerald, Paddy McMaster, Sarah Holland. Hospital Norfolk and Norwich University Hospital NHS: Florence Waltson, Lucy Pocock, Myhill Jasmine, Samantha Scott. Hospital North Manchester General Hospital: Saskia Wills. Hospital Northern General Hospital: Benjamin Lindsey. Hospital Oxford University Hospital: Claire Douglas, Elizabeth David, Emily Lees, Kelly Dominic, Louise Pollard. Hospital Padeh-Poria Medical Center: Danny Glikman. Hospital Medical University of Bialystok: Artur Sulik, Dawid Lewandowski, Kacper Toczylowski. Hospital W.Bieganski Specialist Hospital: Adrianna Buciak, Ewa Majda-Stanislawska. Hospital Prof Hess Children's Hospital: Petra Kaiser-Labusch. Hospital RHCYP: Laura Jones. Hospital Royal Alexandra Children's Hospital: Katy Fidler. Hospital Royal Belfast Children's Hospital: Sharon Christie. Hospital Royal Glasgow Children's Hospital: Conor Doherty. Hospital Royal National ENT and Eastman Dental Hospital: Chrysa Spyridakou. Hospital Sheffield Children's Hospital: Fiona Shackley, Samya Armoush. Hospital St George's University Hospital: Laura Ferreras Antolín, Paul Heath, NgeeKeong Tan, Sana Ibrahim, Sarah Tizzard, Sharon Storey, Simon Drysdale, Simone Walter, Sinduja Janarthan. Hospital St Mary's Hospital: Carolina Kachramanoglou, Helen Payne. Hospital St. Olavs University Hospital: Anastasios Smyrnaios. Hospital St. Orsola Hospital: Concetta Marisco, María Grazia Capretti. Hospital Sydney Children's Hospitals Network: Gemma Héctor, Pamela Palasanthiran, Rachel Vernall. Hospital The Ruth Rappaport Children's Hospital: Michal Meir. Hospital UK-Imperial College: Helen Payne, Hermione Lyall, Iro Mildred, Kailias Dhond, Karen McCarthy, Mona Almarzooqi. Hospital Cardiff and Vale UHB: Jennifer Evans, Jennifer Muller, Jessica Pitcher. Hospital Mid Cheshire: Joanne Tomlinson, Jones Amaryl, Shaila Kottapalli. Hospital Royal Sussex: Annalie Shears, Katy Fidler, Paul Frattaroli, Sonia Sobowiec, Vivien Richmond. Hospital Royal Cornwall: Kate Ralph, Kim Lindsey. Hospital Somerest Hospital: Christine Lanaghan, Jenny Langlands, Kirsty O'Brien, Rachel Crawley. Hospital St Thomas Hospital: Abirami Manian, Jonathan Cohen, Kent Alison. Hospital University Hospitals of Derby and Burton NHS Foundation Trust: Coral Smith, Melanie Hayman. Hospital University Hospitals Dorset: Francesca Díaz, Jemma Parratt, Nina Vanner. Hospital Walsall Healthcare NHS Trust: Ben Jones, Jessica Kane, Robert Chadwick. Hospital Universitair Ziekenhuis Brussel: Ina Foulon. Hospital Universitair Ziekenhuis Gent: Annelies Keymeulen.

Hospital University Children's Hospital Zurich: Paolo Painoi, Shanya Sivakumaran, Victoria Parsonson. Hospital University College London Hospital: Camila Sen, Carolina Kachramanoglou, Christina Kortsalioudaki, Chrysa Spyridakou, Eleni Nastouli, Joanna Martín, Lucy Wellings, Sally Amor, Sarah Eisen. Hospital University General Hospital ATTIKON: Angeliki Tzaki, Artemis Mavridi, Chrysalena Loizou, Garyfallia Syridou, Sofía Karagiannidou, Vana Papaevangelou. Hospital University Hospital at Frankfurt: Horst Buxmann, Lujein Hafez, Malina Alexé, Thore Vogel. Hospital University Hospital Bulovka: Dita Smiskova, Jitka Bolchova. Hospital University Hospital Centre Hamburg-Eppendorf: Ulf Schulze-Sturm. Hospital University Hospital Crosshouse: Althaf Ansary.

Hospital University Hospital Luigi Sacco: Vania Giacomet. Hospital 12 de Octubre: Roberto Pedrero Tomé, Sara Vila Bedmar, Serena Villaverde González, Luis Prieto, Elisa Fernández Cooke, Jose Tomás Ramos Amador, Cristina Epalza, Cinta Moraleda, Adriana Shan, Jose Soler, Pablo Rojo, Daniel Blázquez-Gamero Hospital de Patras: Despoina Gkentzi and Sofia Benou.

REFERENCES

1. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007;17:253–276.
2. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr*. 2017;43:38.
3. Salomè S, Giannattasio A, Malesci R, et al. The natural history of hearing disorders in asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Front Pediatr*. 2020;8:217.
4. 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;17:355–363.
5. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, et al. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2014;134:972–982.
6. Goderis J, Keymeulen A, Smets K, et al. Hearing in children with congenital cytomegalovirus infection: results of a longitudinal study. *J Pediatr*. 2016;172:110–115.e2.
7. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, et al; ESPID Congenital CMV Group Meeting, Leipzig 2015. Congenital cytomegalovirus. A European expert consensus statement on diagnosis and management. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:1205–1213.
8. Kruc RM, Osterholm EA, Holm T, et al. Cranial ultrasound findings in infants with congenital cytomegalovirus infection in a universal newborn screening study in Minnesota. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.*. 2024;13:413–420.
9. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, 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;143:16–25.
10. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015;372:933–943.

© 2025 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

Copyright © 2025 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

11. Turriziani Colonna A, Buonsenso D, Pata D, et al. Long-term clinical, audiological, visual, neurocognitive and behavioral outcome in children with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection treated with valganciclovir. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:268.
12. Pata D, Buonsenso D, Turriziani-Colonna A, et al. Role of valganciclovir in children with congenital CMV infection: a review of the literature. *Children (Basel)*. 2023;10:1246.
13. Craeghs L, Goderis J, Acke F, et al. Congenital CMV-Associated hearing loss: can brain imaging predict hearing outcome? *Ear Hear*. 2021;42:373–380.
14. Gkentzi D, Blázquez-Gamero D, Buxmann H, et al. Congenital CMV monthly international virtual clinics: a cCMVnet European initiative. *Pediatr Infect Dis J*. 2024;43:e26–e27.
15. Gorga MP, Reiland JK, Beauchaine KA, et al. Auditory brainstem responses from graduates of an intensive care nursery: normal patterns of response. *J Speech Hear Res*. 1987;30:311–318.
16. Hatton JL, Janssen RM, Stapells DR. Auditory brainstem responses to bone-conducted brief tones in young children with conductive or sensorineural hearing loss. *Int J Otolaryngol*. 2012;2012:284864.
17. de Vries JJ, van der Eijk AA, Wolthers KC, et al. Real-time PCR versus viral culture on urine as a gold standard in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 2012;53:167–170.
18. Lezcano AC, Longás AF, Fernández DY, Villanova JGD, Montejo AR, Copil AC. et al. Spanish cross-sectional growth study 2008. Part I: weight and height values in newborns of 26-42 weeks of gestational age. In *Anales de pediatria (Barcelona, Spain: 2003)*. Vol. 68, No. 6, pp. 544–551.
19. Harris SR. Measuring head circumference: update on infant microcephaly. *Can Fam Physician*. 2015;61:680–684.
20. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. 2022. Available at: https://www.R-project.org/ Accessed July 25, 2025.
21. De Cuyper E, Acke F, Keymeulen A, et al. Risk factors for natural hearing evolution in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2024;150:30–38.
22. Foulon I, De Brucker Y, Buyl R, et al. Hearing loss with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 2019;144:e20183095.
23. Wang C, Liu X, Wang S, et al. Late-onset hearing loss from congenital cytomegalovirus infection after newborn period in a highly immune population in China. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40:70–73.
24. Palma S, Forli F, Rossi C, et al. The audiological follow-up of children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection: an experience in two Italian centers. *Children (Basel)*. 2023;10:1136.
25. Vande Walle C, Keymeulen A, Oostra A, et al. Apparent diffusion coefficient values of the white matter in magnetic resonance imaging of the neonatal brain may help predict outcome in congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Radiol*. 2024;54:337–346.
26. Vande Walle C, Keymeulen A, Oostra A, et al. Implications of isolated white matter abnormalities on neonatal MRI in congenital CMV infection: a prospective single-centre study. *BMJ Paediatr Open*. 2023;7:e002097.
27. Escobar Castellanos M, de la Mata Navazo S, Carrón Bermejo M, et al. Association between neuroimaging findings and neurological sequelae in patients with congenital cytomegalovirus infection. *Neurologia (Engl Ed)*. 2022;37:122–129.
28. Alarcón A, de Vries LS, Parodi A, et al. Neuroimaging in infants with congenital cytomegalovirus infection and its correlation with outcome: emphasis on white matter abnormalities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2024;109:151–158.
29. Hranilovich JA, Park AH, Knackstedt ED, et al. Brain magnetic resonance imaging in congenital cytomegalovirus with failed newborn hearing screen. *Pediatr Neurol*. 2020;110:55–58.
30. Kwak M, Yum MS, Yeh HR, et al. Brain magnetic resonance imaging findings of congenital cytomegalovirus infection as a prognostic factor for neurological outcome. *Pediatr Neurol*. 2018;83:14–18.
31. Xia W, Yan H, Zhang Y, et al. Congenital human cytomegalovirus infection inducing sensorineural hearing loss. *Front Microbiol*. 2021;12:649690.
32. Ouellette CP, Sánchez PJ, Xu Z, et al. Blood genome expression profiles in infants with congenital cytomegalovirus infection. *Nat Commun*. 2020;11:3548.
33. Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, et al. Newborn hearing screening: will children with hearing loss due to congenital cytomegalovirus infection be missed? *J Pediatr*. 1999;135:60–64.
34. Dahle AJ, Fowler KB, Wright JR, et al. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. *J Am Acad Audiol*. 2000;11:283–290.
35. Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: audiologic outcome. *Clin Infect Dis*. 2013;57(Suppl 4):S182–S184.
36. Fowler KB, Tolan RW, Ahmed A, et al. Interim findings of the importance of congenital cytomegalovirus infection in the etiology of child-hood hearing loss. In: Abstract Proceedings of the 13th International CMV/BetaHerpesvirus Workshop, Nuremberg, Germany, 14–17 May 2011.
37. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, et al. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1232–1239.
38. Available at: https://www.audiology.org/practice-guideline/american-academy-of-audiology-position-statement-on-early-identification-of-cytomegalovirus-in-newborns/. Accessed on July 12, 2024.
39. Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lilleri D, et al. Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). *Lancet Reg Health Eur*. 2024;40:100892.
40. Kettler M, Shoup A, Moats S, et al. American Academy of Audiology Position Statement on Early Identification of Cytomegalovirus in Newborns. *J Am Acad Audiol*. 2023;34:84–89.
41. Ross SA, Novak Z, Fowler KB, et al. Cytomegalovirus blood viral load and hearing loss in young children with congenital infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:588–592.

© 2025 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

Copyright © 2025 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Capítulo IV

A Neonatal Prognostic Score for Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection (cCMVnetscore). Serena Villaverde, Roberto Pedrero-Tomé, Francesco Raimondi, Serena Salomé, Letizia Capasso, Fernando Baquero-Artigao, Paula Rodríguez-Molino, Sofia Karagiannidou, Beatriz Álvarez-Vallejo, Noemí Giménez, Claudia Fortuny, María Ríos-Barnés, Yves Fougère, Francesca Garofoli, Jesús Saavedra-Lozano, Olga Tsiatsiou, Isabel Vives-Oñós, Rut Del Valle, Jessica Wan, Pablo Rojo, Hermione Lyall, Vana Papaevangelou, Daniel Blázquez-Gamero, European Registry of Children with Congenital CMV (cCMVnet registry). Submitted to Journal of Pediatrics 2026.

A NEONATAL PROGNOSTIC SCORE FOR INFANTS WITH CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION (cCMVnet Score).

Serena Villaverde,[1,2,§], Roberto Pedrero-Tomé[2,§], Francesco Raimondi[3], Serena Salomé[3], Letizia Capasso[3], Fernando Baquero-Artigao[4,5], Paula Rodríguez-Molino[4,5], Sofia Karagiannidou[6], Beatriz Álvarez-Vallejo[7], Noemí Giménez[7], Claudia Fortuny[8], María Ríos-Barnés[8], Yves Fougère[9], Francesca Garofoli[10], Jesús Saavedra-Lozano[11], Olga Tsiatsiou[12], Isabel Vives-Oñós[13], Rut Del Valle[14], Jessica Wan, Pablo Rojo[1,2,16] , European Registry of Children with Congenital CMV (cCMVnet registry)[17] , Hermione Lyall[18] , Vana Papaevangelou[6*], Daniel Blázquez-Gamero[1,2 5,16 *].*

1. Pediatric Infectious Diseases Unit. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, Spain.
2. Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12). Madrid, Spain.
3. Division of Neonatology, University of Naples Federico II, Department of Translational Medical Sciences, Naples, Italy.
4. Pediatrics, Infectious and Tropical Diseases Department. Hospital Universitario La Paz. Instituto Investigación Hospital La Paz (IDIPaz), Madrid, Spain.
5. Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC).
6. Third Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens, University General Hospital ATTIKON, Athens, Greece.
7. Pediatric Infectious Diseases and Immunodeficiencies Unit. Hospital Infantil. Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus. Barcelona, Catalonia, Spain
8. Infectious Diseases and Systemic Inflammatory Response in Pediatrics, Pediatric Infectious Diseases Department, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain.
9. Unit of Pediatric Infectious Diseases and Vaccinology, Department of Woman Mother and Child, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland
10. Neonatal Unit and Intensive Care Unit, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italia

11. Pediatric Infectious Diseases Unit. Hospital Universitario Gregorio.Marañón. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, Spain.
12. 3rd Department of Pediatrics, Aristotle University of Thessaloniki and Hippokration General Hospital, Thessaloniki Greece
13. Department of Pediatrics. Hospital Quironsalud Barcelona. Barcelona, Spain.
14. Department of Pediatrics. Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Spain.
15. Manchester University NHS Foundation Trust.
16. Universidad Complutense de Madrid
17. European Registry of Children with Congenital CMV (cCMVnet registry).
18. Paediatric Infectious Diseases, Imperial College Healthcare NHS Trust, and Imperial College, London

*Senior authors

§ Equally contributed

STRUCTURED ABSTRACT:

Objectives:

To identify risk factors for long-term sequelae in children with congenital cytomegalovirus (cCMV) infection and develop a prognostic scoring system (cCMVnet score) to support individualized patient management.

Study design: Retrospective study performed in the prospective cohort of the European Registry of Children with cCMV including 570 children with confirmed cCMV born between 2011–2024 across 11 countries. Eligible participants underwent cranial ultrasound (cUS) and/or brain MRI within 90 days of life and had at least six months of follow-up. The primary outcome was the presence of moderate-severe cCMV related sequelae (sensorineural hearing loss [SNHL], motor impairment (paresis/spasticity, epilepsy, or visual impairment). Predictors were assessed in a "train group" using multivariable logistic regression analysis with Elastic-Net selection. Prognostic risk scoring system was built and was evaluated in the "test group".

Results: Among 1,671 children within cCMVnet Rergistry, 570 patients were included. 360/570 (63.2%) were symptomatic at birth. Sequelae was observed in 165/570 (28.9%) cases: SNHL (24.7%), motor impairment (8.2%), epilepsy (4.0%), and visual impairment (2.6%). Splenomegaly, and severity of hearing-loss at birth were strongly associated with sequelae. Neuroimaging abnormalities (white matter abnormalities, intracranial calcifications, germinolysis, ventriculomegaly, and migration abnormalities) and other findings in physical examination (microcephaly, hypotonia and petechias) were included in the Score. The final cCMVnet Score showed good predictive accuracy with an area under the ROC curve of 0.870 (95% CI: 0.787–0.952). Using a threshold of 2.99 points, sensitivity was 84.4% and specificity 81.0%, with a high negative predictive value (91.7%).

Conclusions

The cCMVnet score reliably predicts long-term sequelae in children with cCMV by integrating clinical, hearing, and neuroimaging findings. It enables individualized risk stratification beyond the traditional symptomatic/asymptomatic classification,

supporting tailored follow-up and management. External validation is required in other cohorts before widespread implementation.

INTRODUCTION:

Congenital cytomegalovirus (cCMV) is the most common congenital infection and the most common cause of non-genetic sensorineural hearing loss (SNHL) in childhood (1). It is estimated that almost 25% of cases of SNHL in children up to 4 years of age are attributable to cCMV (1,2,3). Although reported prevalence varies worldwide, the overall prevalence at birth of cCMV in industrialized countries ranges between 0.4% and 0.7% (2,3,4). Prevalence in low resource settings is higher, accounting for more than 1% of all live births (2,3,4). The clinical spectrum of cCMV infection varies from asymptomatic infection to potentially life-threatening disseminated disease (5, 6, 7). Most cCMV infants are asymptomatic at birth, while 10-15% of cCMV will be born with symptoms. Approximately 40-60% of symptomatic infants at birth develop long-term sequelae, including sensorineural hearing loss (SNHL), motor impairment, epilepsy, visual impairments and other neurological sequelae (2). Considering only hearing impairment, one third of symptomatic infants will face SNHL. In contrast, up to 10% of clinically asymptomatic infants may develop late-onset SNHL (LO-SNHL) within the first two years of life in most cases (3,8, 9, 10). SNHL exhibits a fluctuating evolution and, can be bilateral and, in some cases, can be progressive (8, 9, 11).

Different risk factors for the development of sequelae have been postulated, including neurological signs at birth, severe neuroimaging findings, maternal infection in early pregnancy, or significant clinical and laboratory findings at birth (12-15). However, to date, it remains challenging to accurately predict which children with cCMV will develop long-term sequelae, especially in the group of infants with asymptomatic or mildly symptomatic infection. Therefore, identifying prognostic risk factors at birth for the development of hearing and neurological sequelae in infants with cCMV may be of great interest, as it could improve follow-up and management of these patients and

individualize treatment. Additionally, it will enable clinicians to provide valuable prognostic information to families.

This study aims to evaluate risk factors associated with long-term moderate and severe sequelae in the European Registry of children with cCMV (cCMVnet registry) and to build a prognostic score.

METHODS:

Study population

This is a retrospective study performed in the prospective cohort of the European Registry of Children with Congenital Cytomegalovirus Infection (cCMVnet Registry; https://ccmvnet.org/). This is a European cohort of children with cCMV, and includes 1,674 children followed in 85 hospitals from 11 countries (Spain, Greece, Italy, the United Kingdom, Portugal, Belgium, Poland, Germany, the Czech Republic, Switzerland, and Slovenia). This cohort includes patients born after 2011 and prospectively followed up in any of the participating centers or national cohorts (like in Spain). Congenital CMV was defined as the presence of a positive CMV-PCR in urine, blood, or CSF or CMV isolation in urine cultures in the first 21 days of life (16).

Patient identification

Newborn screening for cCMV is not routinely performed in Europe. However, targeted screening is performed in most European countries included in cCMVnet (failed hearing screening at birth, preterm newborns, low birth weight and/or low head circumference at birth). Maternal screening during pregnancy is a common practice in some countries or centers that are included in the registry (Greece, Italy, Spain, Belgium). Thus, most children included in the registry have been diagnosed due to: targeted screening in the newborn, newborns of mothers with primary CMV infection during pregnancy detected in prenatal screening, or because of the presence of symptoms in the fetal or neonatal period.

Parents or legal guardians of children with confirmed cCMV infection from participating

centers are informed about the registry and signed an informed consent at study inclusion. Anonymized clinical information was stored using the REDCap data collection system (11). REDCap is hosted in a secure online server located at the Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre. cCMVnet registry has been approved by the reference Ethics Committee in Hospital Universitario 12 de Octubre (IRB number: 20/495) and in each participating center.

Children born from January 2011 to December 2024 with confirmed cCMV infection, cranial ultrasound (cUS) and brain magnetic resonance imaging (MRI) performed in the first 90 days of life, and clinical follow-up of at least 6 months, were included in the study. Infants and children diagnosed retrospectively through CMV-PCR in dried blood spots were excluded, due to a lack of information in the first weeks of live.

The primary outcome was the presence of moderate-severe sequelae, defined as the presence of SNHL, motor impairment (spasticity/paresis), epilepsy, and/ or visual impairment during the follow-up. Evaluation of neurologic sequelae in cCMV is challenging, and in the present study we have focused on more severe sequelae (paresis/spasticity and epilepsy) while milder forms of neurological abnormalities, communication, attention and learning difficulties were not assessed. Data about findings in physical examination, platelet count, liver enzymes, image findings (cUS and MRI), and presence of SNHL and chorioretinitis at birth were included in the analysis.

Assessments at birth:

At birth, all children were evaluated by a pediatrician and/or neonatologist looking for symptoms and signs of cCMV infection. Blood count, liver enzymes levels, and fundoscopy were performed, and CMV viral load in blood was requested at birth in most centers.

Hearing evaluation:

Hearing screening was universally performed on all newborns in participating centers by automated auditory brainstem response (A-ABR). If hearing screening fails in any ear, it is repeated in less than 6 weeks.

After birth, all children received an audiological examination and auditory brainstem response (ABR), tympanometry, and microscopic ear evaluation were performed within 3 months of life. In some centers, Auditory steady-state response (ASSR) was performed when hearing loss is suspected to quantify the degree of hearing loss. Children with normal hearing were evaluated again with ABR and/or BA (behavioral audiometry) at 6 months of age and then yearly for up to 5 years of age. SNHL was defined as the presence of hearing thresholds of > 30 dBHL in ABR in any ear or if the pure-tone average (PTA) is above a threshold of 20 dBHL in any ear. Quantification of the degree of SNHL was performed according to the classification of BIAP (BIAP 1996), being mild hearing loss PTA between 21-40, moderate 41-70, severe 71-90, profound >90 dB (17, 18).

Neuroimaging:

All children included in the study underwent a cUS and brain MRI during the first 90 days of life. Findings in imaging compatible with cCMV were: intracranial calcifications, periventricular cysts, ventriculomegaly, subependymal pseudocysts, germinolytic cysts, white matter abnormalities (focal/multifocal or diffuse), cortical atrophy, migration disorders, cerebellar hypoplasia, lenticulostriatal vasculopathy (6).

Other definitions:

- Low birth weight: weight at birth with Z-score <-2 according to the reference charts, adjusted for sex and gestational age (19).
- Microcephaly: head circumference Z-score <-2 according to the reference charts adjusted for sex and gestational age (19).
- Moderate- severe sequelae was defined as the presence of any of the following: SNHL, motor impairment (spasticity/paresis), epilepsy, and/or visual impairment during the follow-up.
- Symptomatic cCMV: any of the following signs and symptoms: abnormal physical examination at birth (petechiae, splenomegaly, hepatomegaly, jaundice, hypotonia, lethargy, seizures, poor sucking reflexes, motor paresis, microcephaly, small for gestational age (SGA), thrombocytopenia < 100.000 and/or ALT > = 80 UI/dl, chorioretinitis, SNHL, abnormalities in imaging

compatible with cCMV. Children with isolated lenticulostriate vasculopathy (LSV) were not included in the “symptomatic” group (6, 7, 20).

Statistical analysis:

To describe the study population, information from the selected variables was displayed in summary tables using the compareGroups R package (21). Epidemiological and clinical variables were compared using Student's t-test and Mann-Whitney U test for continuous variables, and Fisher's exact test and Chi-square test for categorical variables.

A multivariable logistic regression model was performed to identify predictors associated with the presence of sequelae during follow up. The initial model included clinical variables, brain MRI findings, presence of chorioretinitis and severity of hearing loss at birth, selected based on their clinical relevance and prior knowledge. To identify the most relevant predictors, a variable selection procedure based on an Elastic-Net penalized regression was applied. To ensure stability and reduce overfitting, a bootstrap resampling strategy (100 iterations) was performed. In each bootstrap sample, an Elastic-Net model was fitted, and the selection frequency of each candidate variable was recorded. Variables retained in at least 70% of the bootstrap iterations were considered robust predictors and were subsequently included in the final multivariable model.

To improve model robustness and interpretability, variables with odds ratios below 1, indicating a protective effect, and those with excessively wide confidence intervals, suggesting high uncertainty due to sparse data bias, were excluded. The final multivariable model retained only statistically and/or clinically significant predictors, which were used to develop the predictive score.

The dataset was randomly split into a training set consisting of 70% of the data, while the remaining 30% was reserved for internal validation (“test set”). This partition was performed while maintaining the proportion of cases that developed sequelae in the overall cohort.

The final predictive score was derived from a multivariable logistic model incorporating only the selected variables. The score weight assigned to each predictor was determined by rounding its adjusted odds ratio to the nearest integer. The total risk score for each subject was then calculated as the sum of the weights of all present predictive factors.

The predictive ability of the derived score was assessed using a Receiver Operating Characteristic (ROC) curve, from which the optimal classification cut-off point was determined based on the Youden Index, which was selected to balance clinically relevant sensitivity and specificity. Additional performance metrics, including positive predictive value and negative predictive value, were evaluated at various thresholds. Each participant was assigned a total score value, computed by summing the score weights of all relevant variables. The discriminatory power of this score was quantified by calculating the area under the ROC curve.

RESULTS:

Overall, 1,674 patients with cCMV born during the study period (2011-2024) were recorded in the registry; 1104 (65.9%) were excluded because they lacked imaging (cUS and/or MRI), had no available clinical data at birth or were lost during the follow-up, or had retrospective diagnosis. Infants included were more frequently symptomatic at birth (63.2% vs 41.3%, p <0.01), and with a higher proportion of abnormalities in physical examination (30.1% vs 19.7%, p <0.01), and findings in cUS (annex 1, supplementary material). However, there were no differences in the proportion of abnormal MRI at birth (42.0% vs 48.2%, p=0.06), the presence of SNHL or chorioretinitis at birth or median platelets counts at birth (annex 1, supplementary material). Finally, 570 (34.3%) patients were included in the study.

Tables 1 and 2 show the demographic, clinical, laboratory, and imaging characteristics of participants at birth. 63.2% 360/570 were symptomatic at birth. The median follow-up in the non-sequelae group was 26.4 months [13.2, 41.5] vs 31.4 months [13.7, 50.6] in sequelae group (p= 0.033). Sequelae at last clinical visit was observed in 165/570 (28.9%) cases, including hearing loss in 141/570 (24.7%), motor impairment in 47/570 (8.2%), epilepsy in 23/570 (4.0%), and visual impairment in 15/570 (2.6%).

In univariate analysis, in the sequelae group there is a higher rate of symptomatic children at birth vs in the non-sequelae group (90.3% vs 52.1%) p < 0.001) (table 1).

A higher proportion of patients with low birth weight, microcephaly, hepatomegaly, splenomegaly, hypotonia, jaundice, and petechiae were observed in the sequelae group (table 1). Regarding laboratory data, a lower median platelet count was reported in the sequelae group (table1). Looking at the cUS findings, patients in the sequelae group presented more often with white matter abnormalities (focal/multifocal and diffuse), lenticulostriate vasculopathy, intracranial calcifications (single and multiple), ventriculomegaly, and periventricular cysts (Table 2). Similarly, regarding cranial MRI findings, white matter abnormalities, intracranial calcifications, ventriculomegaly, cerebellar hypoplasia, periventricular cysts, and migration abnormalities (lissencephaly and polymicrogyria) were more often described in patients with sequelae (Table 2).

cCMVnet Score, multiple logistic regression model and ROC curve:

The final multivariable logistic regression model is shown in Table 3.

Presence of microcephaly, splenomegaly, hypotonia, petechiae, cUS image findings (caudothalamic /subependymal Cysts/germinolysis and intracranial calcifications), MRI findings (WMA, vengtriculomegaly, migrational abnormalities) and presence of SNHL at birth were included in the Score. The strongest predictors of sequelae included splenomegaly (OR = 12.201, 95% CI: 2.030–73.327, $p < 0.001$), ventriculomegaly (3.52 1.123-11.034) and presence of SNHL at birth (Table 3).

A ROC curve was performed to assess the classification capacity of these OR values (figure 1). The area under the ROC curve was 0.870 [CI95%: 0.787-0.952]. The clinically optimal cut-off value selected was 2.99 points: 84.4% sensitivity [CI95%: 67.21%-94.72%] and 80.88% specificity [CI95%: 69.53%-89.41%] (figure 2). Positive predictive value with a 2.99 threshold point was 67.50% [CI95%: 50.87%-81.43%], and negative predictive value was 91.67% [CI95%: 81.61%-97.24%]. False positive rate is 19.12% [CI95%: 10.59%-30.47%].

Figure 3 illustrates the relationship between the cCMVnet score and the predicted probability of sequelae in last visit. In supplementary material annex 2, an illustration of how to calculate the risk of sequelae in a few examples was included, and table with potential results of the Score and the calculation of the risk of sequelae was included.

DISCUSSION

SNHL and neurologic sequelae are the most feared long-term sequelae in children with cCMV. To date, no tool can accurately predict the development of sequelae in this population. cCMVnet Score was built in one of the largest prospective cohorts of children with cCMV infection and can reliably predict the risk of development of sequelae, allowing for individualized treatment and follow-up.

In our cohort, 28.9% of patients presented sequelae during the follow-up. The proportion of patients with sequelae varies greatly between symptomatic and asymptomatic patients with cCMV, being higher in symptomatic patients (22). The higher proportion of symptomatic children in this cohort increased the risk of sequelae compared with other cohorts, where rates ranged from 17.5 to 24.8% (23, 24). However, the definition of symptomatic children is more inclusive than other definitions, and include also findings in imaging, in blood samples and SNHL, and could be an overestimation of symptomatic children compared to other studies (6).

Regarding the type of sequelae, the most frequent was SNHL (24.7%), like other studies published previously (3, 25). A systematic review concluded that SNHL occurred in 12.6% of all children with cCMV; meanwhile, in a prospective cohort in Belgium, 22% of patients with cCMV presented SNHL during the follow-up (3, 9, 11). We also analyzed the proportion of neurological sequelae in our cohort, observing that 8.2% of patients with cCMV presented some motor impairment during follow-up, 4% epilepsy, and 2.6% visual impairment. A Dutch study where cCMV was diagnosed retrospectively by DNA PCR on dried blood spots obtained at birth (n = 133), where most infants were not diagnosed at birth, found that at 5-6 years of age, 12% of children with cCMV had motor delay (23). In comparison with our data, only 1.5% of children showed epilepsy, and a similar proportion visual impairment (2%) (23). An Italian study (n = 170) where majority of children were symptomatic at birth (112/170 cases) showed a higher rate of neurological sequelae (32.3%) (26). Rate of motor sequelae is similar that our study (7.3%) but only 1 case of epilepsy was reported (26).

As previously published, children with abnormalities in physical examination at birth showed a higher risk of sequelae (low birth weight, microcephaly, hepatomegaly,

splenomegaly, hypotonia, jaundice, petechiae) a higher risk of sequelae (3, 6, 27). Children with sequelae also had a lower platelet count at birth. (27). However, we were not able to include platelet count in the risk score because this data is not available in many patients. Of note, no infants in the cohort had neonatal seizures (table 1), which we consider is not a common manifestation of cCMV (28).

Hearing loss at birth (even a mild SNHL) is a strong predictor of long term-sequelae in cCMVnet Score. Hearing loss at birth is logically associated with SNHL in the last visit, but also increases the risk of other neurological sequelae. However, up 8.2% of children with SNHL at birth have no SNHL in the final evaluation. There are several hypotheses for this improvement in some patients. Firstly, the fluctuating nature of SNHL in cCMV has been well described previously, and some children with milder forms of SNHL may experience improvement (either spontaneously or after antiviral treatment) (3,11). Additionally, the hearing evaluation of infants is challenging, and even in the hands of experts, middle ear problems can be misdiagnosed as SNHL (29). Despite that, having a diagnosis of SNHL at birth in children with cCMV is a strong predictor of long-term sequelae, and the presence of mild hearing loss at birth already determines a 14-fold higher risk of sequelae. Moreover, SNHL can be progressive in >50% of patients with cCMV, and children with unilateral SNHL at birth are at high risk of developing SNHL in the contralateral ear (9, 11).

Among symptoms and signs of cCMV at birth, the presence of splenomegaly was associated with sequelae. Splenomegaly at birth is not a common finding in this cohort (6.3%), but when it is present it was associated with long term sequelae. Rivera *et al*, found that children with hepatosplenomegaly or petechiae at birth were twice and three times as likely (respectively) to develop SNHL (30). Furthermore, in another study published by our group, splenomegaly has been described as a risk factor for late-onset SNHL in patients without SNHL at birth (10).

Chorioretinitis was not included in the scoring system. Chorioretinitis is a rare finding in children with cCMV (1.3% in our cohort) and some children with chorioretinitis were fully recovered after antiviral treatment, so we found it very challenging to include in the scoring system. However, chorioretinitis in cCMV was associated to a severe

presentation in most cases and antiviral treatment is recommended in guidelines, so it should be considered a “high risk of sequelae” finding when it is present (6, 31).

Brain abnormalities observed at birth in imaging were associated with long-term sequelae (32-34). Additionally, neuroimaging is the most reliable indicator of central nervous system (CNS) involvement (31). Cranial US has shown a good predictive value for long-term sequelae in several studies, and guidelines, recommend performing cUS as the first neuroimaging study (8, 21, 27, 31, 34, 35). White matter abnormalities (WMA), intracranial calcifications, ventriculomegaly and caudothalamic/subependymal cysts showed a higher risk of long-term sequelae. However, some unspecific findings in cUS (such as isolated LSV, for example) are not pathognomonic of cCMV and can be found in other healthy newborns (36). Following the multivariate analysis, only caudothalamic and subependymal cysts, and intracranial calcifications assessed by cUS was been included in the cCMVnet score. However, isolated caudothalamic /subependymal cysts in cUS were not enough to classify a patient as a “high risk” patient by themselves.

MRI can add information to cUS regarding CNS involvement, and it is better for assessing WMA, migration abnormalities and cerebellar involvement (34). However, even in resource-rich settings, MRI is time-consuming, expensive, and requires expert assessment. Guidelines recommend performing MRI in symptomatic children, children with SNHL and /or chorioretinitis. Some authors propose to do it in children with infections in the first trimester of pregnancy or when the time of transmission was not well established (31). If available, combining the findings from cUS and MRI allows us to make a more accurate prognosis (31, 32).

Despite the univariate analysis showed that several image findings (cUS and MRI) were linked to sequelae, in multivariate analysis, only ventriculomegaly (in MRI) reached statistical significance and only calcifications (in cUS) showed a trend (table 3). This score has included five neuroimaging findings as potential risk factors for the development of sequelae during follow-up. Presence of WMA (MRI), migration abnormalities (MRI), ventriculomegaly (MRI), caudothalamic/subependymal cysts (cUS) and presence of intracranial calcifications (cUS) were included in this score. All of these findings have

been classically associated with the severity of the infection in other neuroimaging-based scoring systems (33, 34, 37). To avoid a duplication of the same finding in both techniques (cUS and MRI) we have included those findings that are better seen in each imaging test (for example intracranial calcifications in cUS and white matter abnormalities in MRI). There are several findings that reach a clear association with sequelae in bivariate analysis, but we could not include in the Score because of their rarity (i.e cerebellar hypoplasia). We recommend to include in the global evaluation of the patient those uncommon findings that has been clearly associated with sequelae in bivariate analysis.

Other well-known findings (like periventricular cysts) have been associated with sequelae in bivariate analysis and more than a half of the children with this finding will develop sequelae. Despite we were not able to include in the scoring system, periventricular cysts have been previously founded associated long-term outcomes and we recommend to be considered as a relevant finding (37).

Noyola's classic scoring system of abnormalities in cranial computed tomography (CT) correlated with neurodevelopmental outcome, did not include white matter abnormalities and migration disorders (33). Alarcón *et al*. developed a new classification score of neuroimaging findings to maximize the predictive capacity of neurological sequelae and SNHL in neonates with cCMV (37). Capretti *et al.* assessed the neonatal cranial ultrasound (US) and MRI findings in 40 infants with congenital cytomegalovirus (cCMV) (16 symptomatic) and their correlation with neurodevelopment (34). In this study, MRI showed good predictive ability, but cUS had limited sensitivity (57%) for predicting an abnormal outcome (34). Gianattasio *et al*, analyzed the prognostic accuracy of the traditional Noyola's score and the Alarcón´s score applied to cUS, CT and MRI, finding a higher sensitivity of the Alarcon's score in detecting patients at risk for poor neurologic outcome (25, 33, 37). Both the Noyola and Alarcón scores propose a grading system from 0 to 3. The cCMVnet score is the first individualized risk score system which includes neuroimaging, clinical findings, and hearing evaluation at baseline, providing a comprehensive perspective on the patient's risk of moderate-severe long-term sequelae. This scoring showed a satisfactory area under the curve (AUC) 0.872 [CI95%: 0.790-0.953], with reasonable sensitivity (81.3%) and specificity

(85.3%). The high negative predictive value (90.6%) indicates a low risk of sequelae if the cCMVnet score is below 2.99 points.
Other different approach is to identify those children at low risk of sequelae. A French Group found that children with normal hearing at birth, normal cUS, and normal platelet count showed a lower risk of sequelae, with a high negative predictive value (93.0%). This study was in line with our results, where 80.6% of the children with sequelae had abnormalities in cUS, and 90.3 % were considered "symptomatic" at birth (27).

The cCMVnet score is a continuous variable (0-158.3 points), and the risk of sequelae for a specific patient can be calculated by summing points from each variable to obtain a probability of severe sequelae. To our knowledge, this is the first model to predict the risk of sequelae for a specific patient. Classification of infants with cCMV should shift from a binary classification (asymptomatic vs symptomatic) to a more complex evaluation based on combined findings (image findings, physical examination, and hearing evaluation at birth) to inform risk calculation. This proposed scoring system can help to evaluate severity of cCMV at birth, and could be used in future studies and clinical trials. This is a proof-of concept that risk of long-term sequelae in cCMV could be calculated based on the findings at birth.

This study has several limitations. Although it includes the largest number of children to date for establishing a prognostic score, the overall number of patients remains limited, and a high proportion of patients in the registry were excluded due to missing data. Even within a multicenter and multinational cohort such as the cCMVnet registry, it is challenging to recruit enough patients to evaluate prognostic factors reliably. Unfortunately, time of maternal infection was not included in this score because of the low a percentage of cases with this information available in cCMVnet registry, although this has been clearly associated with the risk of sequelae (27). However, there is still a high proportion of children with cCMV were time of maternal infection is unknown or children were born after a non-primary infection, where it is difficult to stablish time of fetal infection, and this score can help clinicians in the assessment of infants with cUS.

The cCMVnet Score has been devised from a cohort of countries where there is no universal newborn screening. This leads to a higher proportion of symptomatic children

in this cohort, so the overall risk of sequelae will be higher than in cohorts from areas with universal newborn screening. CMVnet Score should be tested in other cohorts with a higher proportion of asymptomatic and mild symptomatic children to confirm the results obtained in this study. Another limitation is that we have included MRI results as a part of the score. MRI is not performed in all children with cCMV and it is mostly y requested in children with symptoms or findings in cUS in most centers. This introduces a potential selection bias toward more severe cases (when a brain MRI is requested), which may influence the results of the study. However, MRI adds important information to cUS about risk evaluation in children with cCMV, contributing to a higher accuracy of the scoring system. We wanted to include those findings for this first approach for building a score, but maybe in the future. Duration of follow-up is another limitation since median length is 27 months [IQR 13.2, 41.5], and some children could present late onset sequelae, manly hearing loss. However, most children develop late onset SNHL (LO-SNHL) within the first 3 years of life, so most cases of LO-SNHL would be detected in this study (3). Blood test at birth was not available for a relevant proportion of children of the cohort so other findings like thrombocytopenia and increased liver enzymes were not included, and risk evaluation of children with this laboratory findings would be challenging. Other neurodevelopmental and neurologic abnormalities linked to cCMV (language disorders, learning and attention difficulties and behavioral issues) were not included in this study. Longer follow-up period with structured evaluation of this areas would be required to include those outcomes in a scoring system. Antiviral treatment was given to patients with CNS involvement, SNHL, chorioretinitis and children with persistent hepatitis or thrombocytopenia, according to guidelines and this antiviral treatment can modify the risk of long-term outcomes (6, 31).

In conclusion, the cCMVnet Score predicts with good accuracy the risk of moderate-severe sequelae in children with congenital CMV. It is the first tool to incorporate specific imaging findings (ultrasound and MRI) alongside other clinical parameters in a scoring system, allowing individualized risk estimation and supports personalized management and follow-up. This score showed a strong negative predictive value for children lacking relevant neonatal symptoms and signs. Validation of this score in other cCMV cohorts is required to confirm the results obtained in this study.

TABLES AND FIGURES

Table 1: Demographic, clinical and laboratory characteristics of participants in the first 7 days of life according to sequelae. Birth weight, birth height, birth head circumference, Z-scores, ALT and platelets are expressed as median and interquartile range [IQR].

	All (n=570)	**Non-sequelae** (n=405)	**Sequelae** (n=165)	**p-value**
Birth Weight (gr)	2880.0 [2370.0, 3295.0]	2940.0 [2447.5, 3350.0]	2700.0 [2220.0, 3074.0]	<0.001
Z-Score Newborn weight	-0.4 [-1.4, 0.5]	-0.3 [-1.2, 0.6]	-0.8 [-1.6, 0.1]	<0.001
Birth Height (cm)	48.5 [46.0, 50.0]	48.5 [46.0, 50.0]	48.0 [45.0, 50.0]	0.19
Z-Score Newborn height	-0.2 [-1.2, 0.7]	0.0 [-1.1, 0.7]	-0.3 [-1.5, 0.6]	0.073
Birth head circumference (cm)	33.5 [32.0, 34.5]	34.0 [32.0, 35.0]	33.0 [31.0, 34.0]	<0.001
Z-Score Newborn head circumference	-0.9 [-2.0, 0.0]	-0.5 [-1.8, 0.5]	-1.1 [-2.4, 0.0]	0.001
Microcephaly (< -2 Z-Score or <= 2nd centile)	37/559 (6.6%)	12/359 (3.0%)	25/164 (15.2%)	<0.001
Seizures	0/559 (0.0%)	0/359 (0.0%)	0/164 (0.0%)	-
Splenomegaly	35/559 (6.3%)	7/359 (1.8%)	28/164 (17.1%)	<0.001
Hepatomegaly	36/559 (6.4%)	9/359 (2.3%)	27/164 (16.5%)	<0.001
Hypotonia	24/559 (4.3%)	4/359 (1.0%)	20/164 (12.2%)	<0.001
Jaundice	26/559 (4.7%)	8/359 (2.0%)	18/164 (11.0%)	<0.001
Petechiae/ purpura	73/559 (13.1%)	28/359 (7.1%)	45/164 (27.4%)	<0.001
Small for gestational age (< -2 Z-Score or <= 2nd centile)	65/559 (11.6%)	36/359 (9.1%)	29/164 (17.7%)	0.006
AST (U/L)	50.5 [35.0, 72.8]	46.0 [33.0, 68.0]	59.0 [42.0, 97.0]	0,001
Platelets (cs/mm3)	225000.0 [130250.0, 287750.0]	241000.0 [169725.0, 303250.0]	157500.0 [77000.0, 245000.0]	<0.001
Chorioretinitis	7/547 (1.3%)	2/394 (0.5%)	5/153 (3.3%)	0.31
Hearing Loss at birth	153/553 (27.7%)	32/390 (8.2%)	121/163 (74.2%)	<0.001
Symptomatic at birth	360/570 (63.2%)	211/405 (52.1%)	149/165 (90.3%)	<0.001
Treatment Yes No	 348/568 (61.3%) 220/568 (38.7%)	 196/403 (48.6%) 207/403 (51.4%)	 152/165 (92.1% 13/165 (7.9%)	<0.001
Type of treatment Ganciclovir Valganciclovir Ganciclovir and switch to valganciclovir	 13/348 (3.7%) 210/348 (60.3%) 123/348 (35.3%)	 5/195 (2.6%) 131/195 (67.2%) 59/195 (30.3%)	 8/151 (5.3%) 79/151 (52.3%) 64/151 (42.4%)	0.016
Weeks of treatment with Ganciclovir	2.00 [1.14, 3.29]	1.93 [1.00, 3.00]	2.00 [1.14, 3.64]	0.388
Weeks of treatment with Valganciclovir	25.71 [19.79, 26.14]	24.43 [11.36, 26.00]	25.86 [23.86, 26.29]	<0.001
Weeks of treatment with Ganciclovir and Valganciclovir	26.29 [24.29, 28.14]	26.14 [17.93, 28.43]	26.43 [25.71, 27.86]	0.178

Table 2: Findings in the imaging studies of participants according to sequelae. Imaging tests were performed within 28 days of life.

	All (n=570)	**Non-sequelae** (n=405)	**Sequelae** (n=165)	**p-value**
First cranial ultrasound				
Abnormal first cranial ultrasound	294/570 (51.6%)	161/405 (39.8%)	133/165 (80.6%)	<0.001
White matter abnormalities				
- Focal/multifocal	33/570 (5.8%)	9/405 (2.2%)	24/165 (14.5%)	<0.001
- Diffuse	15/570 (2.6%)	4/405 (1.0%)	11/165 (6.7%)	<0.001
Ventricular adhesions/septations	5/570 (0.9%)	0/405 (0.0%)	5/165 (3.0%)	0.002
Lenticulostriate vasculopathy	129/570 (22.6%)	68/405 (16.8%)	61/165 (37.0%)	<0.001
Intracranial calcifications				
- Single	36/570 (6.3%)	12/405 (3.0%)	24/165 (14.5%)	<0.001
- Multiple	35/570 (6.1%)	12/405 (3.0%)	23/165 (13.9%)	<0.001
- Extensive	2/570 (0.4%)	0/405 (0.0%)	2/165 (1.2%)	0.15
Enlargement of the cisterna magna	6/570 (1.1%)	1/405 (0.2%)	5/165 (3.0%)	0.012
Ventriculomegaly				
- >97th centile	44/570 (7.7%)	11/405 (2.7%)	33/165 (20.0%)	<0.001
- >97th centile +4 mm	2/570 (0.4%)	0/405 (0.0%)	2/165 (1.2%)	0.15
Cerebellar hypoplasia	2/570 (0.4%)	0/405 (0.0%)	2/165 (1.2%)	0.15
Microcephaly	11/570 (1.9%)	2/405 (0.5%)	9/165 (5.5%)	<0.001
Periventricular Cysts	62/570 (10.9%)	29/405 (7.2%)	33/165 (20.0%)	<0.001
Polymicrogyria	4/570 (0.7%)	1/405 (0.2%)	3/165 (1.8%)	0.138
Lissencephaly/Other migrational abnormalities	4/570 (0.7%)	1/405 (0.2%)	3/165 (1.8%)	0.138
Caudothalamic/Subependymal Cysts/Germinolysis	88/570 (15.4%)	53/405 (13.1%)	35/165 (21.2%)	0.021
First cranial MRI				
Abnormal first cranial MRI	295/570 (51.8%)	154/405 (38.0%)	141/165 (85.5%)	<0.001
White matter abnormalities				
- Focal/multifocal	139/570 (24.4%)	66/405 (16.3%)	73/165 (44.2%)	<0.001
- Diffuse	15/570 (2.6%)	4/405 (1.0%)	11/165 (6.7%)	<0.001
- Combined (focal/multifocal + diffuse)	154/570 (27.0%)	70/405 (17.3%)	84/165 (50.9%)	<0.001
Ventricular adhesions/septations	16/570 (2.8%)	7/405 (1.7%)	9/165 (5.5%)	0.031
Lenticulostriate vasculopathy	14/570 (2.5%)	7/405 (1.7%)	7/165 (4.2%)	0.144
Intracranial calcifications				
- Single	27/570 (4.7%)	11/405 (2.7%)	16/165 (9.7%)	0,001

- Multiple	26/570 (4.6%)	9/405 (2.2%)	17/165 (10.3%)	<0.001
- Extensive	4/570 (0.7%)	0/405 (0.0%)	4/165 (2.4%)	0.01
Enlargement of the cisterna magna	10/570 (1.8%)	4/405 (1.0%)	6/165 (3.6%)	0.067
Ventriculomegaly				
- >97th centile	51/570 (8.9%)	15/405 (3.7%)	36/165 (21.8%)	<0.001
- >97th centile +4 mm	1/570 (0.2%)	0/405 (0.0%)	1/165 (0.6%)	0.642
Cerebellar hypoplasia	11/570 (1.9%)	2/405 (0.5%)	9/165 (5.5%)	<0.001
Microcephaly	18/570 (3.2%)	3/405 (0.7%)	15/165 (9.1%)	<0.001
Periventricular Cysts	70/570 (12.3%)	33/405 (8.1%)	37/165 (22.4%)	<0.001
Lissencephaly/Other migrational abnormalities	15/570 (2.6%)	2/405 (0.5%)	13/165 (7.9%)	<0.001
Polymicrogyria	22/570 (3.9%)	3/405 (0.7%)	19/165 (11.5%)	<0.001
All migrational abnormalities (lissencephaly, polymicrogyria and other)	37/570 (6.5%)	5/405 (1.2%)	32/165 (19.4)	<0.001
Caudothalamic/Subependymal Cysts/Germinolysis	66/570 (11.6%)	37/405 (9.1%)	29/165 (17.6%)	0.007

Table 3: Multiple logistic regression model.

Selected variables	Odds Ratio	Lower 95%CI	Upper 95%CI	p-value
Microcephaly Z-Score <= -2	2.070	0.886	4.837	0.092
Splenomegaly	12.201	2.030	73.327	0.006
Hypotonia	3.225	0.446	23.331	0.246
Petechiae	1.109	0.289	4.254	0.880
cUS Caudothalamic /Subependymal Cysts/germinolysis	1.383	0.562	3.405	0.479
cUS Intracranial Calcifications	2.725	0.904	8.220	0.075
MRI White matter abnormalities	1.198	0.536	2.681	0.659
MRI Ventriculomegaly	3.520	1.123	11.034	0.031
MRI migration abnormalities	3.985	0.707	22.477	0.117
Mild hearing-loss	13.872	4.245	45.334	<0.001
Moderate hearing-loss	51.632	17.422	153.022	<0.001
Severe hearing-loss	115.540	33.902	393.760	<0.001

Figure 1: Receiver Operating Characteristic (ROC) curve for the predictive cCMVnet Score, derived from the odds ratios (OR) presented in Table 3. The curve demonstrates the model's ability to distinguish between individuals with and without sequelae.

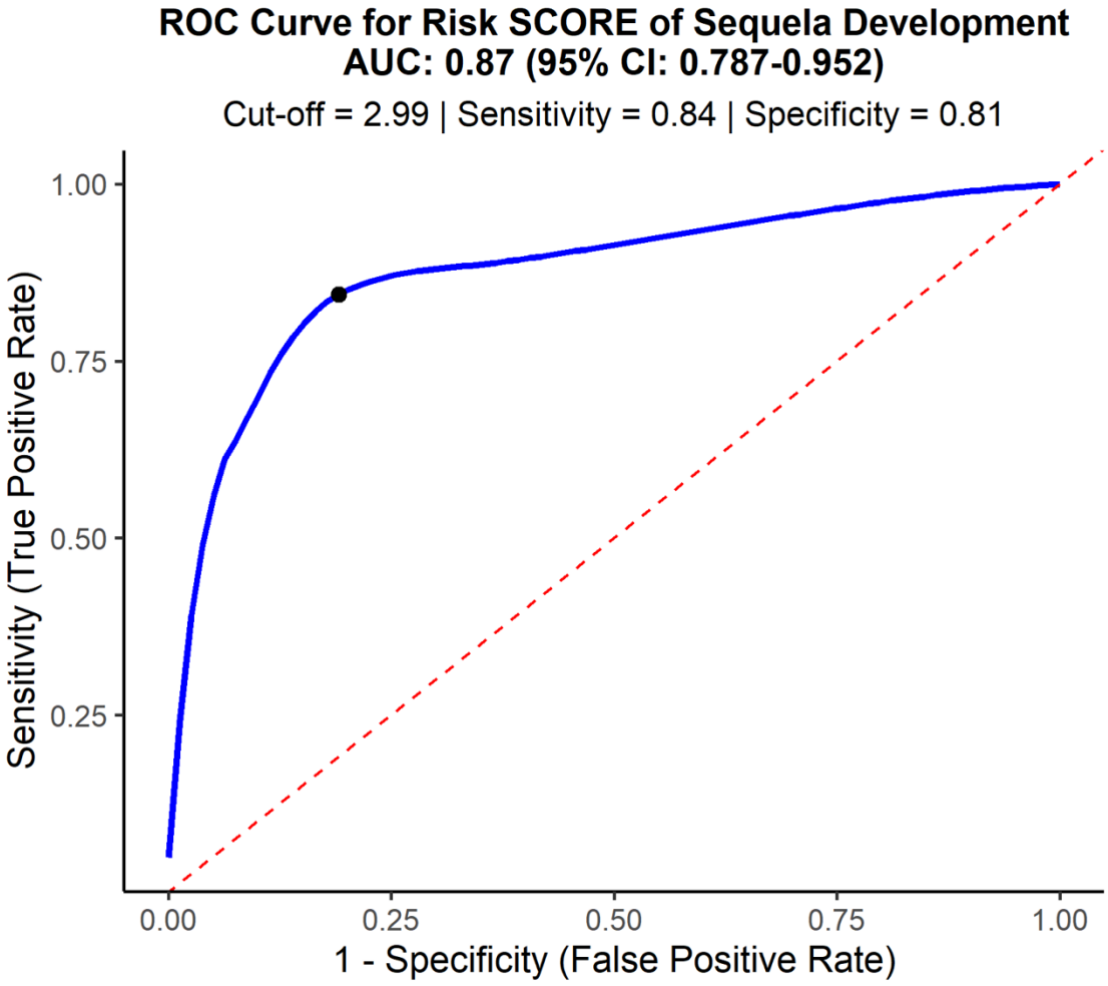


Figure 2: Forest plot of sensitivity, specificity and predictive values for the predictive cCMVnet score in the training and test set. The dataset was randomly split into a training set (train set) consisting of 70% of the data, while the remaining 30% was reserved for internal validation (test set). This partition was performed while maintaining the proportion of cases that developed sequelae in the overall cohort.

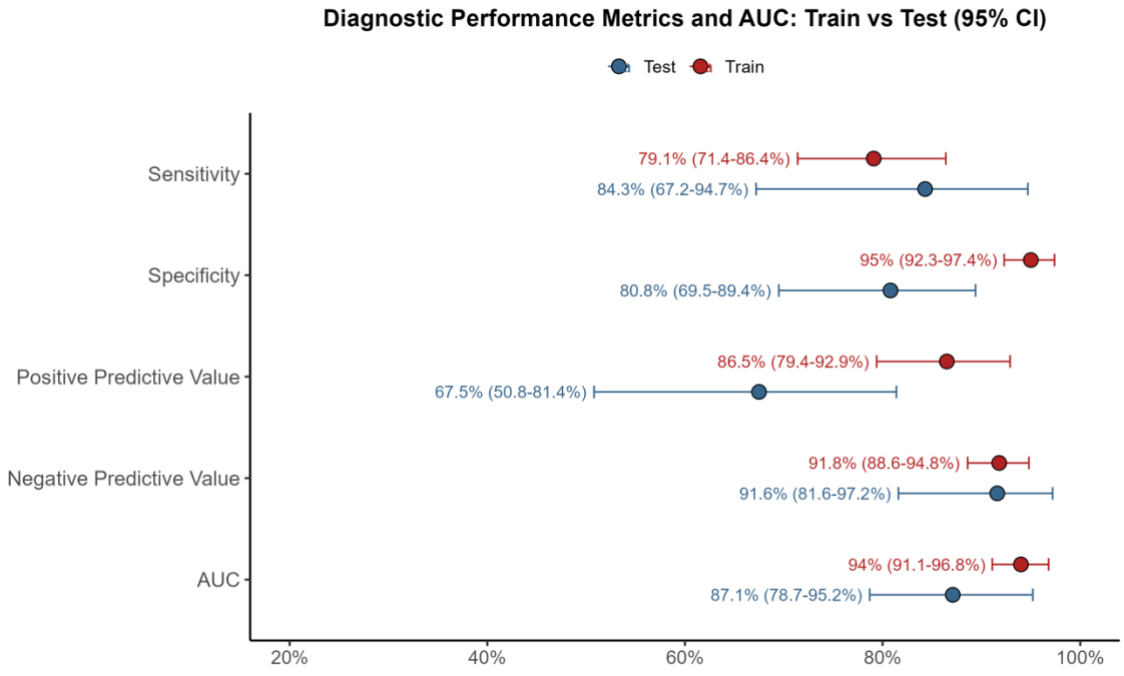
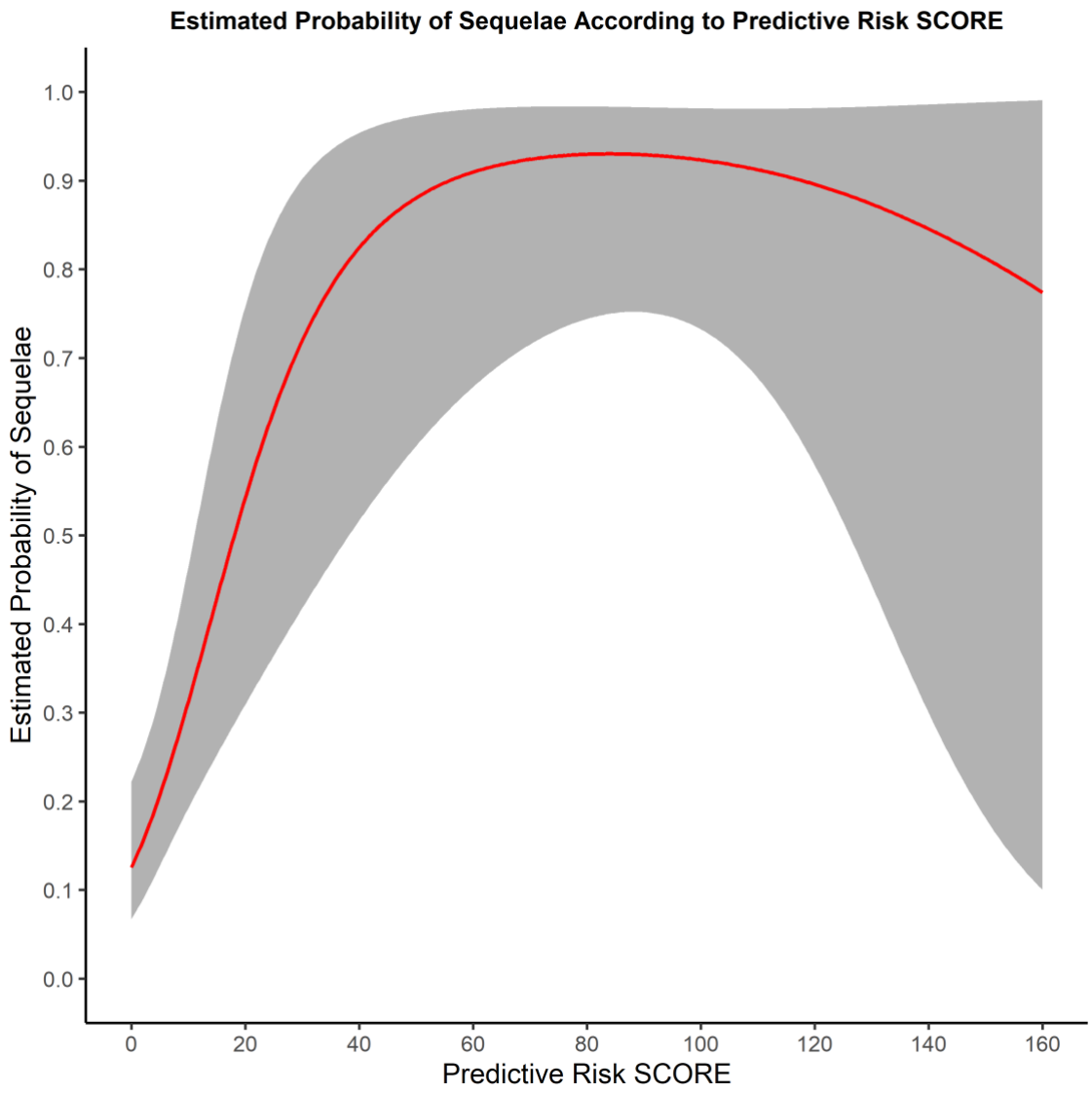


Figure 3: Relationship between cCMVnet Score values and probability of sequelae. Red curve represents the fitted probability function, with shaded grey area denoting the 95% confidence interval.



ANNEX AND SUPLEMMENTARY MATERIAL

Annex 1: Demographic, clinical and laboratory characteristics and neuroimaging findings of excluded and included participants:

	All (n= 1661)	Excluded (n=1091)	Included (n=570)	p-value
Gender (%) Male Female	777/1585 (49.0) 808/1585 (51.0)	486/1016 (47.8) 530/1016 (52.2)	291/569 (51.1) 278/569 (48.9)	0.36
Symptomatic at birth (%)	811/1661 (48.8)	451/1091 (41.3)	360/570 (63.2)	<0.001
Abnormal physical exam at birth	361/1540 (23.4)	193/981 (19.7)	168/559 (30.1)	<0.001
Splenomegaly	62/1540 (4.0)	27/981 (2.8)	35/559 (6.3)	0,004
Petechiae	125/1540 (8.1)	52/981 (5.6)	73/559 (13.1)	<0.001
Hypotonia	52/1540 (3.4)	28/981 (2.9)	24/559 (4.3)	0.32
Normal cranial MRI	444/972 (45.7)	169/402 (42.0)	275/570 (48.2)	0.06
cUS findings				
cUS WMA: - Focal/multifocal - Diffuse	 68/1412 (4.8) 30/1412 (2.1)	 35/842 (4.2) 15/842 (1.8)	 33/570 (5.8) 15/570 (2.6)	 0.38 0.54
cUS Lenticulostriate vasculopathy	245/1412 (17.3)	116/842 (13.8)	129/570 (22.6)	<0.001
cUS Intracranial calcifications: - Single - Multiple - Extensive	 53/1412 (3.8) 59/1412 (4.2) 3/1412 (0.2)	 17/842 (2.0) 24/842 (2.8) 1/842 (0.1)	 36/570 (6.3) 35/570 (6.1) 2/570 (0.4)	 <0.001 0.002 0.67
cUS Ventriculomegaly - Mild-moderate >97th centile - Severe >97th centile + 4 mm	 79/1412 (5.6) 3/1412 (0.2)	 35/842 (4.2) 1/842 (0.1)	 44/570 (7.7) 2/570 (0.4)	 0.03 0.67
cUS Cerebellar hypoplasia	3/1412 (0.2)	1/842 (0.1)	2/570 (0.4)	0.67
cUS Enlargement of the cisterna magna	8/1412 (0.6)	2/842 (0.2)	6/570 (1.1)	0.26
cUS Microcephaly	22/1412 (1.6)	11/842 (1.3)	11/570 (1.9)	0.14
cUS Periventricular cysts	110/1412 (7.8)	48/842 (5.7)	62/570 (10.9)	<0.001
cUS Lissencephaly / other migrational abnormalities	5/1412 (0.4)	1/842 (0.1)	4/570 (0.7)	0.47
cUS Polymicrogyria	7/1412 (0.5)	3/842 (0.4)	4/570 (0.7)	0.61
cUS Caudothalamic / subependymal cysts / germinolysis	141/1412 (10.0)	53/842 (6.3)	88/570 (15.4)	<0.001
HL at birth	438/1419 (30.9)	285/866 (32.9)	153/553 (27.7)	0.73
Choriorretitnis at birth	16/1455 (1.1)	9/908 (1.0)	7/547 (1.3)	0.58
Platelets (cs/mm3) (median, IQR)	226000.00 [141000.00, 293000.00]	226000.00 [144500.00, 294500.00]	225000.00 [130250.00, 287750.00]	0.352

Annex 2: Illustration of how to calculate the risk of sequelae in a specific patient according to the cCMVnet score

Example 1:
Child with cCMV infection, gestational age 35 weeks and 2 days.
At birth, the child had normal anthropometry and a normal physical examination. Cranial ultrasound (cUS) showed isolated lenticulostriate vasculopathy, and cranial MRI did not describe any abnormal findings. The automated auditory brainstem response (AABR) described normal hearing.
cCMVnet score value (table 3) = 0 (none findings selected in multiple logistic regression) = 0 points.
Estimated probability of sequelae according to 0 points (figure 3) = 12.5% (IC 95 %: 6.7–22.2)

Clinical findings	none	0
Neuroimaging	Lenticulostriate vasculopathy (cUS)	0
AABR	Normal hearing	0
cCMVnet score value		0
Probability of sequelae		12.5% (IC 95 %: 6.7–22.2)

Example 2:
Child with cCMV infection, gestational age 38 weeks and 5 days.
At birth, he presented with standard anthropometric measurements and findings on physical examination. Cranial ultrasound (cUS) showed caudothalamic cysts, and cranial MRI showed no other findings. The auditory brainstem response (ABR) describes normal hearing.
cCMVnet score value (table 3) = 1.383 (OR caudothalamic cysts) = 1.383 points.
Estimated probability of sequelae according to 1.383 points (figure 3) = 14.5% (IC 95 %: 8.2–24.4)

Clinical findings	none	0
Neuroimaging	Caudothalamic cysts (cUS)	1.383
ABR	Normal hearing	0
cCMVnet score value		1.383
Probability of sequelae		14.5% (IC 95 %: 8.2–24.4)

Example 3:
Child with cCMV infection, gestational age 37 weeks and 0 days.
At birth he presented with - 1.9 Z-score newborn weight and microcephaly (Z-Score - 2.3) at physical examination and hypotonia. Cranial ultrasound and cranial MRI showed ventriculomegaly and microcephaly. An auditory brainstem response (ABR) demonstrated mild, unilateral hearing loss.
cCMVnet score value (table 3) = 2.070 (OR microcephaly) + 3.225 (OR hypotonia) + 3.520 (OR MRI ventriculomegaly) + 13.872 (OR mild hearing loss) = 22.687 points.

Estimated probability of sequelae according to 22.687 points (figure 3) = 59.7% (IC 95 %: 33.9–81.1)

Clinical findings	Microcephaly Hypotonia	2.070 3.225
Neuroimaging	Ventriculomegaly (MRI)	3.520
ABR	Mild unilateral hearing loss	13.872
cCMVnet score value		22.687
Probability of sequelae		59.7% (IC 95 %: 33.9–81.1)

REFERENCES:

1. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Rev Med Virol. 2007;17:253-276.
2. 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;17:355–363.
3. Goderis J, Keymeulen A, Smets K, Van Hoecke H, De Leenheer E, Boudewyns A, et al. Hearing in Children with Congenital Cytomegalovirus Infection: Results of a Longitudinal Study. J Pediatr. 2016 May; 172:110-115.e2.
4. Blázquez-Gamero D, Soriano-Ramos M, Vicente M, Pallás-Alonso CR, Pérez-Rivilla A, García-Álvarez M, et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Congenital Cytomegalovirus Infection in a Screening Program in Madrid (PICCSA Study). Pediatr Infect Dis J. 2020 Nov;39(11):1050-1056.
5. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. Ital J Pediatr. 2017;43:38.
6. 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):1205-1213.
7. Baquero-Artigao F. Consensus document from the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) on the diagnosis and treatment of congenital cytomegalovirus infection. An Pediatr (Barc). 2009;71:535–547.
8. 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 May;11(5):283-90. PMID: 10821506.
9. De Cuyper E, Acke F, Keymeulen A, De Leenheer E, Van Hoecke H, Padalko E, et al. Risk Factors for Natural Hearing Evolution in Newborns With Congenital Cytomegalovirus Infection. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2024 Jan 1;150(1):30-38. doi: 10.1001/jamaoto.2023.3507. PMID: 37917050; PMCID: PMC10623298.
10. Buonsenso D, Pedrero-Tomé R, Raimondi F, Salomé S, Papaevangelou V, Syridou G, et al. Prognostic Factors of Late-onset Hearing Loss in Infants With Congenital

Cytomegalovirus and Normal Audiologic Assessment at Birth. Pediatr Infect Dis J. 2025 Aug 21. doi: 10.1097/INF.0000000000004960. Epub ahead of print. PMID: 40838764.

11. Foulon I, Naessens A, Foulon W, Casteels A, Gordts F. A 10-year prospective study of sensorineural hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr. 2008 Jul;153(1):84-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.12.049. Epub 2008 Mar 6. PMID: 18571542.
12. Cheeran MC, Lokensgard JR, Schleiss MR. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. Clin Microbiol Rev. 2009 Jan;22(1):99-126, Table of Contents. doi: 10.1128/CMR.00023-08. PMID: 19136436; PMCID: PMC2620634.
13. Leruez-Ville M, Magny JF, Couderc S, Pichon C, Parodi M, Bussières L, et al. Risk Factors for Congenital Cytomegalovirus Infection Following Primary and Nonprimary Maternal Infection: A Prospective Neonatal Screening Study Using Polymerase Chain Reaction in Saliva. Clin Infect Dis. 2017 Aug 1;65(3):398-404. doi: 10.1093/cid/cix337. PMID: 28419213.
14. Vos B., Noll D., Whittingham J., Pigeon M., Bagatto M., Fitzpatrick E.M. Cytomegalovirus—a risk factor for childhood hearing loss: a systematic review. Ear Hear. 2021; 42:1447–1461.
15. Bartlett A.W., McMullan B., Rawlinson W.D., Palasanthiran P. Hearing and neurodevelopmental outcomes for children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: a systematic review. Rev Med Virol. 2017;27
16. de Vries JJ, van der Eijk AA, Wolthers KC, Rusman LG, Pas SD, Molenkamp R, et al. Real-time PCR versus viral culture on urine as a gold standard in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. J Clin Virol. 2012 Feb;53(2):167-70. doi: 10.1016/j.jcv.2011.11.006. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22177273.
17. Gorga MP, Reiland JK, Beauchaine KA, Worthington DW, Jesteadt W. Auditory brainstem responses from graduates of an intensive care nursery: normal patterns of response. J Speech Hear Res. 1987 Sep;30(3):311-8. doi: 10.1044/jshr.3003.311. PMID: 3669638.

18. Hatton JL, Janssen RM, Stapells DR. Auditory brainstem responses to bone-conducted brief tones in young children with conductive or sensorineural hearing loss. Int J Otolaryngol. 2012;2012:284864.
19. Carrascosa Lezcano A, Ferrández Longás A, Yeste Fernández D, García-Dihinx Villanova J, Romo Montejo A, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional [Spanish cross-sectional growth study 2008. Part I: weight and height values in newborns of 26-42 weeks of gestational age]. An Pediatr (Barc). 2008 Jun;68(6):544-51. Spanish. doi: 10.1157/13123286. PMID: 18559193.
20. Kruc RM, Osterholm EA, Holm T, Nestrasil I, Lanzieri TM, Schleiss MR. Cranial Ultrasound Findings in Infants With Congenital Cytomegalovirus Infection in a Universal Newborn Screening Study in Minnesota. J Pediatric Infect Dis Soc. 2024 Aug 24;13(8):413-420. doi: 10.1093/jpids/piae059. PMID: 38847778.
21. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. 2022. Available at: https://www.R-project.org/. Accessed May 2025.
22. Dreher AM, Arora N, Fowler KB, Novak Z, Britt WJ, Boppana SB, et al. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr. 2014 Apr;164(4):855-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.12.007. Epub 2014 Jan 14. PMID: 24433826; PMCID: PMC3982912.
23. Korndewal MJ, Oudesluys-Murphy AM, Kroes ACM, van der Sande MAB, de Melker HE, Vossen ACTM. Long-term impairment attributable to congenital cytomegalovirus infection: a retrospective cohort study. Dev Med Child Neurol. 2017 Dec;59(12):1261-1268. doi: 10.1111/dmcn.13556. Epub 2017 Oct 9. PMID: 28990181.
24. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Tookey PA, Peckham CS. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. Clin Infect Dis. 2013 May;56(9):1232-9. doi: 10.1093/cid/cit018. Epub 2013 Jan 18. PMID: 23334811; PMCID: PMC3616516.
25. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. Pediatr Infect Dis

J. 1992 Feb;11(2):93-9. doi: 10.1097/00006454-199202000-00007. PMID: 1311066.

26. Giannattasio A, Bruzzese D, Di Costanzo P, Capone E, Romano A, D'Amico A, et al. Neuroimaging Profiles and Neurodevelopmental Outcome in Infants With Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatr Infect Dis J. 2018 Oct;37(10):1028-1033. doi: 10.1097/INF.0000000000001974. PMID: 30222696.
27. Fourgeaud J, Magny JF, Couderc S, Garcia P, Maillotte AM, Benard M, et al. Predictors of the Outcome at 2 Years in Neonates With Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatrics. 2024 Apr 1;153(4):e2023063531. doi: 10.1542/peds.2023-063531. PMID: 38487823.
28. Lawson G, Sheeka A, Gaur P, Alifieraki S, Basheer N, Jan W, et al. Polymicrogyria in infants with symptomatic congenital cytomegalovirus at birth is associated with epilepsy: A retrospective, descriptive cohort study. Dev Med Child Neurol. 2025 Aug;67(8):1026-1033. doi: 10.1111/dmcn.16250. Epub 2025 Jan 27. PMID: 39869483; PMCID: PMC12237226.
29. Brookhouser PE, Worthington DW, Kelly WJ. Middle ear disease in young children with sensorineural hearing loss. Laryngoscope. 1993 Apr;103(4 Pt 1):371-8. doi: 10.1002/lary.5541030402. PMID: 8459744.
30. Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Pediatrics. 2002 Oct;110(4):762-7. doi: 10.1542/peds.110.4.762. PMID: 12359792.
31. Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lilleri D, Blazquez-Gamero D, Alarcon A, Bourgon N, et al. Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). Lancet Reg Health Eur. 2024 Apr 1;40:100892. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100892. Erratum in: Lancet Reg Health Eur. 2024 Jun 24;42:100974. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100974. PMID: 38590940; PMCID: PMC10999471.
32. Blázquez-Gamero D, Soriano-Ramos M, Martínez de Aragón A, Baquero-Artigao F, Frick MA, Noguera-Julian A, et al. Role of Magnetic Resonance Imaging and Cranial Ultrasonography in Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatr Infect

Dis J. 2019 Nov;38(11):1131-1137. doi: 10.1097/INF.0000000000002455. PMID: 31626048.

33. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, Griesser C, Williamson WD, Atkins JT, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr. 2001 Mar;138(3):325-31. doi: 10.1067/mpd.2001.112061. PMID: 11241037.
34. 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 [Internet]. 2014;36(3):203–11. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2013.04.001
35. 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 Feb;150(2):157-61. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.11.032. PMID: 17236893.
36. Kruc RM, Osterholm EA, Holm T, Nestrasil I, Lanzieri TM, Schleiss MR. Cranial Ultrasound Findings in Infants With Congenital Cytomegalovirus Infection in a Universal Newborn Screening Study in Minnesota. J Pediatric Infect Dis Soc. 2024 Aug 24;13(8):413-420. doi: 10.1093/jpids/piae059. PMID: 38847778.
37. Alarcon A, Martinez-Biarge M, Cabañas F, Quero J, García-Alix A. A prognostic neonatal neuroimaging scale for symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Neonatology. 2016;110(4):277–85.

Discusión integradora

En esta memoria se describe la epidemiología de la infección congénita por CMV en Europa, así como las características clínicas, de laboratorio y de neuroimagen de los pacientes incluidos en la cohorte europea de niños con esta enfermedad. Se ha pretendido a partir de lo anterior, explorar de forma detallada y precisa en esta población, la existencia de determinados factores de riesgo presentes al nacimiento que pudieran determinar el desarrollo de secuelas tanto auditivas como neurológicas mayores. Además de estudiar el efecto del tratamiento antiviral en cohortes asintomáticas o levemente sintomáticas, que representan la población mayoritaria en la actualidad y constituyen el mayor desafío tanto diagnóstico como de manejo.

Como se ha descrito con anterioridad, el espectro clínico del CMVc es heterogéneo, por ello, la presente tesis doctoral ha pretendido estudiar a los pacientes desde diferentes perspectivas. En el capítulo II se estudiaron aquellos pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos, en el capítulo III aquellos que nacen sin hipoacusia independientemente de la presencia o no de otros síntomas, mientras que en el capítulo IV se estudió a la cohorte global de pacientes con CMVc.

Esta investigación busca realizar una contribución significativa al campo de la prevención de la infección congénita por CMV, mejorar la detección precoz de los recién nacidos con mayor riesgo de secuelas, optimizar la indicación del tratamiento antiviral, individualizar la duración y frecuencia del seguimiento audiológico y neurológico y mejorar la información pronóstica que se comunica a las familias. El propósito último es avanzar hacia un modelo de medicina personalizada a través del desarrollo de herramientas precisas para predecir la evolución del CMVc como el “Score neonatal cCMVnet” que se explica en el capítulo IV. Estas herramientas tienen el potencial de transformar la práctica clínica y mejorar sustancialmente la calidad de vida de los niños afectados y sus familias, contribuyendo, además, a un uso más racional y eficiente de los recursos sanitarios.

Poblaciones de estudio: cohortes REDICCMV y cCMVnet

Las poblaciones de estudio de esta memoria comprenden los niños con infección congénita por CMV incluidos en las cohortes REDICCMV (española) y cCMVnet registry (europea).

El Registro Estatal de Niños con Infección Congénita por CMV (REDICCMV) es una cohorte abierta retrospectiva y prospectiva constituida por niños con CMVc nacidos entre 2009 y la actualidad en España. REDICCMV se creó en 2011 para mejorar el conocimiento de esta infección y actualmente participan 46 centros y 60 investigadores de toda España. El Registro Europeo de Niños con Infección Congénita por CMV (cCMVnet registry) fue creado en 2020, es una cohorte prospectiva de niños con CMVc nacidos desde 2011 que incluye a 1702 pacientes seguidos en 85 hospitales de 11 países europeos (España, Grecia, Italia, Reino Unido, Portugal, Bélgica, Polonia, Alemania, República Checa, Suiza y Eslovenia).

La inclusión de pacientes en ambas cohortes implica la confirmación microbiológica de la infección congénita por CMV, definida como la presencia de PCR de CMV positiva en orina, sangre, o líquido cefalorraquídeo (LCR) o aislamiento de CMV en cultivo viral de orina en los primeros 21 días de vida (43). Para los capítulos de la presente tesis, se excluyeron los pacientes diagnosticados de CMVc de forma retrospectiva, a partir de la positividad de la PCR de CMV en sangre seca del talón, debido a la falta de disponibilidad de datos clínicos, analíticos y de neuroimagen en los primeros días de vida.

Capítulo I: cambios epidemiológicos en los nuevos diagnósticos de CMVc durante la pandemia de COVID-19

En el capítulo I se objetivó una disminución significativa en el número de diagnósticos de CMVc durante el periodo de la pandemia de COVID-19 en España. Este fenómeno puede atribuirse, principalmente, a los profundos cambios en los hábitos sociales y en las medidas de higiene adoptadas para la contención del SARS-CoV-2. El confinamiento domiciliario prolongado, el cierre de centros educativos y guarderías durante varios meses, la reducción del contacto interpersonal y el uso generalizado de mascarillas y del lavado de manos, limitaron notablemente una de las principales vías de transmisión del CMV: el contacto estrecho con secreciones (saliva y orina), especialmente en entornos de cuidado infantil (139).

Dado que los niños pequeños representan una fuente clave de transmisión del CMV a mujeres embarazadas, la interrupción prolongada de la escolarización temprana pudo reducir significativamente la circulación viral comunitaria. Estos hallazgos coinciden con la disminución observada en otros patógenos respiratorios durante el mismo periodo, como el virus respiratorio sincitial y el virus influenza, apoyando la hipótesis de un efecto real de las medidas preventivas poblacionales sobre la transmisión del CMV (140-142).

Adicionalmente, se consideró la posibilidad de un infradiagnóstico secundario a la saturación de los sistemas sanitarios durante la pandemia (140, 141, 143, 144). Sin embargo, los centros participantes en el Registro Estatal de Infección Congénita por CMV (REDICCMV) no realizaron cambios significativos en sus políticas de cribado neonatal y la carga asistencial pediátrica no aumentó de manera significativa.

Además, estos datos sobre el descenso de las infecciones congénitas por CMV coinciden con lo publicado en países de nuestro entorno en el mismo periodo. Fernández *et al* informaron de una disminución de la prevalencia del CMVc al comparar 2019 y 2020 en el contexto del programa de detección universal llevado a cabo en cuatro hospitales

portugueses (145). Este descenso detectado tiene importantes implicaciones preventivas, pues respalda las estrategias educativas dirigidas a mujeres embarazadas centradas en medidas simples de higiene personal y reducción de contactos para prevenir la infección primaria durante la gestación. Un estudio controlado demostró que las medidas higiénicas en las gestantes seronegativas reducían el porcentaje de CMVc (66). No obstante, es necesario un seguimiento prolongado para determinar si dichas tendencias se han mantenido o revertido en el periodo postpandemia.

Capítulo II: tratamiento antiviral y riesgo de pérdida auditiva en niños con CMVc asintomáticos o con síntomas leves

El capítulo II estudia la aparición de HNS en niños con CMVc asintomático o levemente sintomático en función de la administración o no de tratamiento antiviral. En la cohorte analizada, los niños clasificados como CMVc asintomáticos o levemente sintomáticos presentaron una tasa de HNS de inicio tardío del 4,6 %. Se trata de una cifra inferior a la reportada en estudios previos, aunque comparable a cohortes que incluyeron los hallazgos en las pruebas de imagen y de laboratorio en la definición de sintomáticos, como el estudio CROCUS (108, 111, 132, 146- 149). Según nuestra definición, los niños asintomáticos o levemente sintomáticos presentaron un riesgo bajo (<5 %) de desarrollar HNS de inicio tardío en los dos primeros años de vida. Se trata de un hallazgo de suma importancia cuando se discute con los padres el pronóstico de sus hijos, así como las opciones de tratamiento y seguimiento.

Tratamiento antiviral en pacientes asintomáticos o con síntomas leves

En nuestra población de estudio, el 34,7 % de los casos con CMVc asintomático recibieron tratamiento antiviral con valganciclovir/ganciclovir. Sin embargo, según la mayoría de las guías clínicas, no hay pruebas suficientes que respalden el tratamiento antiviral en lactantes sin enfermedad aparente o con síntomas leves o transitorios, y los

ensayos clínicos publicados solo se han realizado en niños con enfermedad más grave (104, 124, 125). En esta cohorte de niños con enfermedad leve, se observa una tasa similar de HNS de inicio tardío entre el grupo tratado y no tratado. Tampoco ningún ensayo clínico aborda evidencia a este respecto, ya que el único ensayo clínico de fase II con valganciclovir oral en lactantes con CMVc asintomático se interrumpió prematuramente debido al bajo reclutamiento (NCT03301415). Es importante tener en cuenta que el tratamiento antiviral no es inocuo y presenta efectos secundarios a corto plazo y potenciales efectos secundarios a largo plazo que no están bien establecidos (125, 129). El bajo riesgo de desarrollar HNS en los dos primeros años de vida en esta cohorte y el hecho de que el riesgo sea similar en el grupo de tratados versus no tratados, respaldan la recomendación de no administrar tratamiento antiviral a los niños asintomáticos o con síntomas leves (14,30).

Hallazgos clínicos según grupo de tratamiento y aparición de HNS

En nuestra serie, los pacientes del grupo de tratamiento tuvieron una edad gestacional más baja y un peso, talla y perímetro craneal al nacimiento menores. Sin embargo, el peso al nacer y su puntuación Z-score (ajustada por la edad gestacional) no se asociaron con mayor riesgo de HNS en este estudio. Aunque se ha propuesto que ser PEG es un factor de riesgo de HNS, los datos entre los estudios son contradictorios. Mientras que la revisión sistemática de *Dollard et al* y otros estudios retrospectivos indican que ser PEG como hallazgo aislado no está claramente asociado con secuelas a largo plazo, un reciente estudio retrospectivo griego realizado en niños con CMVc asintomático encontró una correlación significativa entre ser PEG y el desarrollo de HNS (108, 150, 151).

En nuestra cohorte, no observamos diferencias en cuanto a la edad gestacional en el momento del parto, la antropometría al nacer y los hallazgos en las pruebas de neuroimagen entre los grupos de pacientes con y sin HNS. La infección primaria materna fue más frecuente en el grupo que desarrolló HNS, pero el valor P no fue significativo debido al pequeño tamaño de la muestra.

Hallazgos de neuroimagen según grupo de tratamiento y relevancia de la RM craneal

En esta cohorte, los niños con hallazgos menores en las pruebas de neuroimagen también fueron tratados con mayor frecuencia. Las alteraciones cerebrales observadas en la ecografía TF y la RM craneal realizadas en los primeros días de vida presentan una buena correlación con el desarrollo de secuelas neurológicas e HNS en estudios previos (117, 119, 121). La ecografía TF ha demostrado tener un buen valor predictivo para las secuelas a largo plazo y las guías clínicas actuales recomiendan realizarla como primera prueba de neuroimagen (27, 79, 104). Es preciso destacar que los hallazgos menores en la ecografía TF y la RM craneal incluidos en nuestra cohorte (VLE, germinólisis/quistes caudotalámicos o subependimales y afectación focal/multifocal de la sustancia blanca) no están claramente asociados con malos resultados según la mayoría de los autores (119, 120, 121). La RM craneal aporta datos relevantes a la evaluación mediante ecografía TF y contribuye a establecer el pronóstico de manera más precisa (27, 121).

La clasificación clásica de *Noyola et al.* de las alteraciones en la tomografía computarizada craneal en esta patología fue reevaluada por *Alarcón et al*., que desarrolló una nueva puntuación de clasificación de los hallazgos de neuroimagen para maximizar la capacidad predictiva de las secuelas neurológicas, incluida la HNS, en neonatos con CMVc (117-119, 152). En su estudio, *Alarcón et al* incluye la presencia de lesiones destructivas (incluidas germinólisis, ventriculomegalia y calcificaciones), anomalías teratogénicas/migratorias y anomalías en la señal de la sustancia blanca en la RM craneal (119). Recientemente, *Alarcón et al* han validado su sistema de puntuación de neuroimagen que combina la ecografía TF y la RM craneal, y han encontrado que las anomalías de la sustancia blanca del polo temporal están claramente relacionadas con discapacidades moderadas/graves (específicamente HNS grave) (152).

La RM es un excelente predictor de riesgo y en niños sin hallazgos o con hallazgos leves en la RM el riesgo de secuelas es bajo (119, 120, 121, 152). A pesar de todo pueden existir casos con secuelas y RM craneal normal; en el presente trabajo, 2 de 4 casos con HNS tardía tenían una RM craneal normal.

No existe consenso en si se debe realizar una RM craneal a todos los niños con CMVc o solo a niños con síntomas aparentes. Las actuales guías recomiendan realizarla siempre en niños sintomáticos, si tienen HNS, coriorretinitis, alteraciones hematológicas o ante

cualquier alteración en la ecografía TF, incluidos hallazgos menores (27). Algunos expertos recomiendan la RM en caso de infecciones maternas del primer trimestre o si se desconoce el momento de la infección fetal, sin embargo, no existen actualmente datos suficientes para establecer esta recomendación de manera generalizada (27).

Capítulo III: factores pronósticos de HNS de aparición tardía en niños con CMVc y evaluación audiológica normal al nacer

El capítulo III estudia el desarrollo de HNS de inicio tardío (Late Onset Sensorineuroal Hearing Loss; LO-SNHL) en niños con CMV congénito y con audición normal al nacer. Es el estudio sobre HNS tardía con mayor tamaño muestral hasta la fecha a nivel mundial. En nuestra cohorte, el 6,5 % de los niños con audición normal desarrollaron HNS, objetivando un mayor riesgo en aquellos pacientes con CMVc sintomático (10,1 % frente a 3,7 %; $p < 0,0001$). Estos resultados concuerdan con estudios previos, que informan tasas similares de HNS de inicio tardío tanto en niños sintomáticos como asintomáticos (41, 111, 112). Sin embargo, en estudios previos se incluyen niños con afectación previa de alguno de los oídos. *Foulon et al.* evaluaron prospectivamente la pérdida auditiva en niños con CMVc de una cohorte neerlandesa: en los 157 niños con audición normal en la primera visita, el 4,5% (7/157) desarrollaron HNS de inicio tardío (153). En consonancia con nuestros hallazgos, la HNS fue más frecuente en los niños sintomáticos, a pesar de que contaban con una alta proporción de niños asintomáticos en su cohorte (153). En nuestra serie, en los niños asintomáticos solo el 1,2% desarrolló una HNS bilateral (vs 4,9% en sintomáticos; p= 0.001) y solo un niño (1/383; 0,3%) una HNS severa /profunda en el mejor oído. A nivel global, solo 2 niños (0,3%) requirieron implantes cocleares.

Hallazgos clínicos y de neuroimagen pronósticos de HNS en niños con CMVc con evaluación audiológica normal al nacer

En cuanto a los hallazgos clínicos y su asociación con las secuelas a largo plazo, se objetivó que la esplenomegalia y ciertos hallazgos patológicos en las pruebas de neuroimagen (concretamente las alteraciones focales/multifocales de la sustancia blanca y la ventriculomegalia) se asociaron con mayor riesgo de LO-SNHL. No se pudo demostrar la asociación entre ser PEG de forma aislada y un incremento del riesgo de LO-SNHL.

No se encontraron diferencias en el riesgo de LO-SNHL en función del resultado de la ecografía, con un 55,8% de los niños con ecografía normal. La presencia de vasculopatía lenticuloestriada y de quistes germinolíticos fue similar en ambos grupos. Estos dos hallazgos son muy habituales en niños con CMVc y su papel pronóstico en ausencia de otras alteraciones en las pruebas de imagen no es bien conocido (27, 89, 90, 104, 117, 119).

En cuanto a la RM craneal, las anomalías de la sustancia blanca se asociaron con mayor riesgo de pérdida auditiva tardía, en concordancia con estudios recientes que se comentaron con anterioridad y que apoyan su papel pronóstico en el CMVc. Un reciente estudio observacional retrospectivo, realizado en un único centro, en el que participaron 225 pacientes con CMVc a los que se les realizó una RM craneal en el periodo neonatal, objetivó que el coeficiente de difusión aparente de la sustancia blanca era significativamente mayor en los pacientes que desarrollarían HNS y deterioro cognitivo y motor ($P < 0,05$) (154). En otro estudio, dos radiólogos pediátricos que desconocían los datos clínicos, evaluaron de forma independiente la sustancia blanca en 286 recién nacidos con CMVc (155). Las alteraciones de sustancia blanca se asociaron con pérdida auditiva neonatal y puntuaciones motoras más bajas (155). Como se ha comentado anteriormente, las alteraciones en sustancia blanca del polo temporal han sido relacionadas con HNS grave o HNS combinada con otras discapacidades neurológicas moderadas/graves (152). Sin embargo, ninguno de estos estudios se centró en el subgrupo de niños sin HNS al nacer, y el tamaño de la muestra fue en todos ellos inferior al de nuestro estudio.

Pese a todo, cabe destacar que, de acuerdo a nuestros datos, un porcentaje relevante de niños con RM normal (31%) desarrolló HNS y otros con RM alterada no la presentaron

(36,3%). Por otro lado, en ninguno de los ensayos clínicos que han explorado la eficacia del tratamiento antiviral se ha usado la RM craneal para evaluar la afectación del SNC, por lo que actualmente no hay correlaciones entre los resultados del tratamiento y las imágenes iniciales. Por el momento no existen datos suficientes para recomendar realizar de manera rutinaria una RM craneal a todos los niños con CMVc incluidos los asintomáticos, especialmente en el marco de programas de cribado neonatal.

Carga viral de CMV al nacer como factor pronóstico de HNS en niños con CMVc y evaluación audiológica normal al nacer

En cuanto a otros hallazgos relevantes del estudio, cabe destacar que observamos que los niños con HNS presentaron una mayor carga viral de CMV en sangre al nacer (3,7 log (RIC 3,3-4,4) frente a 3,4 log (RIC 2,7-3,9) UI/ml; p = 0,013)). Sin embargo, estos datos no se confirmaron en el análisis multivariante. Cargas virales en sangre bajas o negativas se asocian a un menor riesgo de HNS, sin embargo, no se ha podido establecer un umbral con un elevado valor predictivo positivo de secuelas hasta la fecha. En un estudio una carga viral <3500 ge/mL se asoció con un menor riesgo de pérdida auditiva en niños nacidos con CMVc asintomático (133). En otra cohorte en China, que incluía a 141 niños con CMVc asintomático, se detectó HNS en 4 casos (2,8 %) y se objetivó una mayor carga viral en sangre en los niños con HNS (156).

Otros aspectos relevantes en la cohorte de niños con CMVc y evaluación audiológica normal al nacer

En nuestra serie, la mayoría de los casos (93,5 %) de LO-SNHL se diagnostican antes de los cinco años de edad. Estos hallazgos concuerdan con informes anteriores que sugieren que la pérdida auditiva se produce durante los primeros años de vida (147, 153, 157, 158). La aparición media de HNS de inicio tardío es más temprana en niños sintomáticos que en asintomáticos (111, 146). Además, nuestros hallazgos refuerzan la asociación ya descrita entre HNS y alteración en el neurodesarrollo (159). Si bien se diagnosticaron todo tipo alteraciones neurológicas en pacientes con CMVc de nuestra cohorte, independientemente de su estado audiológico, aquellos con HNS tuvieron un riesgo estadísticamente significativo mayor de sufrir deterioro motor en la última visita.

Capítulo IV: score pronóstico neonatal para niños con CMVc (score cCMVnet)

En el capítulo IV se desarrolla una potencial herramienta para predecir el riesgo de desarrollo de secuelas auditivas y neurológicas mayores en niños con CMVc, lo que permitiría realizar un tratamiento y seguimiento individualizados. A continuación, se discutirán los hallazgos más relevantes y la utilidad del score neonatal cCMVnet como predictor de riesgo de secuelas. En este trabajo se incluyeron a 570 niños del cCMVnet Registry (de 1674 incluidos en el momento del análisis) en los que se disponía de ambas pruebas de neuroimagen (ecografía TF y RM craneal) y evaluación clínica completa al nacer.

Secuelas descritas en la cohorte de niños con CMVc incluidos en el análisis

En nuestra cohorte, el 28,9 % de los pacientes presentaron secuelas durante el seguimiento (auditivas y /o neurológicas mayores). Está bien descrito que la proporción de pacientes con secuelas varía mucho entre los pacientes sintomáticos y asintomáticos al nacer, siendo mayor en los primeros (146). La mayor proporción de niños sintomáticos en nuestra cohorte aumentó la proporción de secuelas en comparación con otras cohortes, donde las tasas de secuelas globales oscilaron entre el 17,5 % y el 24,8 % (149, 159). En cuanto al tipo de secuelas, la más frecuente en nuestro estudio fue la HNS (24,7 %), al igual que en otros estudios publicados anteriormente (111, 160). Una revisión sistemática concluyó que la HNS se presenta en el 12,6 % de todos los niños con CMVc. Por otra parte, en una cohorte prospectiva en Bélgica, el 22 % de los pacientes con CMVc presentaron HNS durante el seguimiento (111, 112, 161).

También analizamos la proporción de secuelas neurológicas mayores en nuestra cohorte, observando que el 8,2 % de los pacientes presentaron alguna discapacidad motora durante el seguimiento, el 4 % epilepsia y el 2,6 % discapacidad visual. Un estudio neerlandés en el que se diagnosticó CMVc retrospectivamente mediante PCR de CMV en muestras de sangre seca obtenidas al nacer (n = 133), encontró que a los 5-6 años de edad, el 12 % de los niños presentaban retraso motor (149). En comparación con nuestros datos, solo el 1,5 % de los niños presentaba epilepsia y una proporción

similar (2 %) presentaba discapacidad visual (149). Un estudio italiano (n = 170), en el que la mayoría de los niños fueron sintomáticos al nacer (112/170), mostró una tasa más alta de secuelas neurológicas (32,3 %), siendo la tasa de secuelas motoras similar a la de nuestro estudio (7,3 %) (120).

Factores pronósticos de secuelas de acuerdo a nuestro modelo de regresión logística

1. Hipoacusia neurosensorial al nacimiento

De acuerdo al modelo de regresión logística, la presencia de hipoacusia al nacer (incluso una HNS leve) es un fuerte indicador de secuelas a largo plazo en el score cCMVnet. La HNS al nacer está lógicamente asociada con la presencia de HNS en la última visita de seguimiento, pero también aumenta el riesgo de otras secuelas neurológicas. Sin embargo, debemos destacar que, entre los niños con HNS al nacer, el 8,2 % no presenta HNS en la evaluación final. Existen varias hipótesis que explican esta mejora en algunos pacientes. En primer lugar, la naturaleza fluctuante de la HNS en el CMVc ha sido bien descrita anteriormente, y algunos niños con formas más leves de HNS pueden experimentar una mejora (ya sea de forma espontánea o tras tratamiento antiviral) (111, 112). Además, la evaluación auditiva de los lactantes es difícil, e incluso en manos de expertos. Los problemas del oído medio pueden diagnosticarse erróneamente como HNS (162). La HNS puede ser progresiva en más del 50 % de los pacientes con CMVc, y los niños con HNS unilateral al nacer corren un alto riesgo de desarrollarla también en el oído contralateral (112, 161).

2. Esplenomegalia

Entre los signos y síntomas, la presencia de esplenomegalia se asoció fuertemente con secuelas a largo plazo, a pesar de no ser un hallazgo común en esta cohorte (6,3 %). *Rivera et al.* objetivaron que los niños con hepatosplenomegalia o petequias al nacer tenían el doble y el triple de probabilidades, respectivamente, de desarrollar HNS (163). Además, en el capítulo III de la presente tesis también objetivamos que la esplenomegalia era un factor de riesgo de HNS de aparición tardía en pacientes sin hipoacusia al nacer (164).

3. *Hallazgos oftalmológicos*

La coriorretinitis no se incluyó en el score neonatal cCMVnet ya que es un hallazgo poco frecuente en niños con CMVc (1,3 % en nuestra cohorte) y muchos de ellos se recuperan completamente tras el tratamiento antiviral. Sin embargo, la presencia de coriorretinitis en el CMVc se asocia a una presentación grave al nacer en muchos casos y se recomienda el tratamiento antiviral, por lo que debe considerarse un hallazgo de «alto riesgo de secuelas» cuando está presente (27, 104).

4. *Hallazgos de neuroimagen pronósticos de secuelas*

Respecto a las alteraciones en las pruebas de neuroimagen, en este estudio solo se incluyeron pacientes tanto con ecografía TF como con RM craneal disponibles, ya que como previamente se ha comentado, las alteraciones detectadas por estas pruebas han demostrado ser un indicador pronóstico fiable (27).

1. *Ecografía transfontanelar*

En nuestro estudio, las alteraciones en sustancia blanca, las calcificaciones intracraneales, la ventriculomegalia y los quistes caudotalámicos/subependimales detectados por ecografía TF mostraron un mayor riesgo de secuelas a largo plazo. Es importante subrayar de nuevo, que algunos hallazgos inespecíficos en la ecografía TF (como la VLE aislada, por ejemplo) no son patognomónicos del CMVc y pueden encontrarse en otros recién nacidos sanos (27, 104).

En el modelo hemos incluido solo los hallazgos ecográficos que se ven mejor mediante esta técnica respecto a la RM craneal y que podrían tener un papel pronóstico basado en la evidencia previa. Se incluyeron finalmente en el score los quistes caudotalámicos/subependimales y las calcificaciones intracraneales.

2. *RM craneal*

La RM craneal puede aportar información adicional a la ecografía TF sobre la afectación del SNC y es más adecuada para evaluar las alteraciones en sustancia blanca, las

anomalías migratorias y la afectación cerebelosa (165, 166). Sin embargo, incluso en entornos con abundantes recursos, la RM requiere mucho tiempo, es costosa y requiere la evaluación por un neuroradiólogo. Las guías clínicas actuales recomiendan realizar una RM craneal en niños sintomáticos, con HNS y/o coriorretinitis (27, 104). Algunos autores proponen realizarla en niños hijos de madres con infecciones en el primer trimestre del embarazo o cuando no se ha establecido claramente el momento de la transmisión (27). Si se dispone de ella, la combinación de los resultados de la ecografía TF y la RM nos permite realizar un pronóstico más preciso (27, 167).

A pesar de que el análisis univariante mostró que varios hallazgos en la RM craneal estaban relacionados con secuelas, en el modelo pronóstico final se incluyeron la presencia de alteraciones en sustancia blanca, anomalías migratorias y la ventriculomegalia (RM).

Todos estos hallazgos se han asociado clásicamente con la gravedad de la infección en otros sistemas de puntuación basados en la neuroimagen que se han comentado con anterioridad (117, 121). *Capretti et al.* evaluaron los hallazgos de la ecografía TF y la RM en 40 lactantes con CMVc (16 sintomáticos) y su correlación con el desarrollo neurológico (121). En este estudio, la RM mostró una buena capacidad predictiva, pero la ecografía TF tuvo una sensibilidad limitada (57 %) para predecir alteración en el neurodesarrollo (121). *Gianattasio et al.* analizaron la precisión pronóstica del score tradicional de Noyola y el actualizado score de Alarcón aplicadas a la ecografía TF, el TC craneal y la RM, y encontraron una mayor sensibilidad del score de Alarcón para detectar pacientes con riesgo de alteración en el neurodesarrollo (117, 119, 120).

Comparación con otros scores pronósticos de riesgo de secuelas

Tanto el score de Noyola como el de Alarcón proponen un sistema de clasificación de 0 a 3 (117, 119). El score neonatal cCMVnet es el primer sistema de puntuación de riesgo individualizado que incluye neuroimagen, hallazgos clínicos y evaluación auditiva al nacimiento, lo que proporciona una perspectiva global del riesgo del paciente de sufrir secuelas moderadas a graves a largo plazo. En cuanto a su capacidad predictiva, nuestra puntuación mostró un área bajo la curva (AUC) satisfactoria de 0,872 [IC95 %: 0,790-0,953], con una sensibilidad (81,3 %) y una especificidad (85,3 %). El alto valor predictivo

negativo (90,6 %) indica un bajo riesgo de secuelas si el score cCMVnet es inferior a 2,99 puntos.

Se han descrito con anterioridad unos criterios de bajo riesgo de secuelas. La cohorte francesa objetivó que los niños con audición normal al nacer, ecografía TF normal y recuento plaquetario normal presentaban bajo riesgo de secuelas, con un alto valor predictivo negativo del 93% (139). Estos datos coinciden con los nuestros, con un bajo riesgo de secuelas en niños asintomáticos o con síntomas leves (139).

El score neonatal cCMVnet es una variable continua (0-158,3 puntos), y el riesgo de secuelas para un paciente específico se puede calcular sumando los puntos de cada variable, que nos permite conocer la probabilidad de secuelas moderadas-graves que tiene un sujeto. Hasta la fecha, este es el primer modelo que predice el riesgo de secuelas para un paciente específico. La clasificación de los lactantes con CMVc debe pasar de una clasificación binaria (asintomáticos frente a sintomáticos) a una evaluación más compleja basada en hallazgos combinados (hallazgos de neuroimagen, exploración física y evaluación auditiva al nacer) que permitan calcular el riesgo de secuelas de forma precisa. Se propone un sistema de puntuación que pueda ayudar a evaluar la gravedad del CMVc al nacimiento e incluso a utilizarse en futuros estudios y ensayos clínicos.

Limitaciones de nuestros estudios

Nuestros estudios cuentan con varias limitaciones. En los capítulos II, III y IV la principal limitación, es que a pesar de que se han realizado en cohortes prospectivas europeas multicéntricas, reclutar un número elevado de niños con esta enfermedad es complicado. El capítulo IV incluye el mayor número de niños hasta la fecha para establecer una puntuación pronóstica, y a pesar de ello, sin embargo, muchos niños no disponían de todos los datos o todas las pruebas diagnósticas.

Otra de las limitaciones de los capítulos II, III y IV es el tiempo de seguimiento hasta el desarrollo de HNS y secuelas neurológicas mayores. En el capítulo II se siguió a los pacientes hasta los 24 meses de vida, pero desconocemos qué pacientes pueden haber

desarrollado HNS después de este periodo. En los capítulos III y IV, dada la naturaleza multicéntrica del estudio, existe cierta heterogeneidad en el momento y la frecuencia del seguimiento audiológico, lo que puede haber influido en la identificación precisa del inicio de la pérdida auditiva. Esta limitación es relativa, ya que la mayoría de los niños desarrollan HNS durante los tres primeros años de vida, por lo que la mayoría de los casos se detectarían en los 3 estudios (111). Cabe destacar que, en la cohorte cCMVnet, se realizó al menos una evaluación de la audición a los 6 meses de edad en todos los niños y, a partir de los 12 meses, al menos una vez al año. En este sentido, desde el punto de vista de la representatividad y la aplicabilidad de los resultados, trabajar con muestras de varios centros sin duda añade valor.

Otra de las limitaciones relevantes con la que contamos de forma reiterada en estos estudios es el tratamiento antiviral, el cual podría influir en el riesgo de HNS y modificar los resultados. Las decisiones sobre los tratamientos pueden basarse en los síntomas neonatales y las asociaciones con los resultados audiológicos pueden estar sesgadas. Sin embargo, la única forma de cuantificar el papel de los antivirales en el pronóstico es desarrollando ensayos clínicos específicos. Se ha intentado realizar estos ensayos en niños asintomáticos, por ejemplo, poniendo en evidencia la dificultad para reclutar estos pacientes.

En lo que respecta a la evaluación de la carga viral en el capítulo III, el carácter multicéntrico y por tanto la ausencia de un laboratorio centralizado para el procesamiento de muestras representa una limitación.

Lamentablemente, el momento de la infección materna no se ha abordado en los capítulos III y IV debido al bajo porcentaje de casos con esta información disponible en el registro cCMVnet. Se trata de una importante limitación ya que es uno de los factores pronósticos más relevantes para el desarrollo de secuelas (21,40). Además, las alteraciones en sustancia blanca, la presencia de hepatomegalia y la infección sintomática pueden ser una expresión de una infección en el primer trimestre y reflejar mayor riesgo de HNS (21, 37).

En el capítulo IV, el score neonatal cCMVnet se ha elaborado a partir de una cohorte de países en los que no existe un cribado neonatal universal. Esto da lugar a una mayor proporción de niños sintomáticos, por lo que el riesgo global de secuelas será mayor que en las cohortes de regiones con cribado universal. Este score debería probarse en otras cohortes con una mayor proporción de niños asintomáticos y con síntomas leves para confirmar los resultados obtenidos.

Dada la relevancia ya comentada de los hallazgos en la neuroimagen, en el capítulo IV se han incluido los hallazgos en la RM como parte del sistema de puntuación. Esta prueba no se realiza de rutina en todos los niños con CMVc y, en la mayoría de los centros, se solicita principalmente en niños con síntomas o hallazgos en la ecografía TF. Esto introduce un posible sesgo de selección hacia los casos más graves, lo que puede influir en los resultados del estudio. Sin embargo, creemos que la RM aporta información importante a la ecografía TF sobre la evaluación del riesgo en niños con CMVc, lo que contribuye a una mayor precisión del sistema de puntuación.

Tanto en los capítulos III como IV, no se incluyeron otras anomalías neurológicas y del desarrollo neurológico relacionadas con el CMVc (trastornos del lenguaje, dificultades de aprendizaje y atención, y problemas de conducta). Para poder incluirlos sería necesario un periodo de seguimiento más prolongado con una evaluación estructurada de estas áreas.

Fortalezas en nuestros estudios

Como fortalezas de los 4 trabajos, resaltamos las siguientes.

El capítulo I fue el segundo estudio en Europa publicado en alertar sobre el descenso de diagnósticos de CMVc tras el periodo de pandemia COVID-19, y en el momento de publicación aquel que contaba con el mayor número de pacientes (145).

Los capítulos II, III y IV destacan por su tamaño muestral y ser estudios multicéntricos realizados en cohortes prospectivas. En el caso del capítulo II, se trata de una de las cohortes prospectivas de pacientes con CMVc asintomáticos más grandes de Europa, se trata de un perfil de paciente difícil de reclutar hoy en día debido a la ausencia de programas de cribado neonatal universal a nivel europeo.

El capítulo III cuenta con la mayor cohorte prospectiva de pacientes con CMVc sin HNS al nacimiento, y el capítulo IV estudia la cohorte con el mayor número de niños hasta la fecha para establecer una escala pronóstica.

Una importante fortaleza de nuestros estudios es poder contar con hallazgos de RM craneal para poder establecer la significación pronóstica de sus hallazgos y determinar con la mayor evidencia su papel en el estudio del CMVc. En Europa, donde no está establecida la realización de RM craneal de rutina en estos pacientes, contar con una cohorte de 570 pacientes a los que se les han realizado ecografía TF y RM craneal de forma concomitante añade fuerza estadística y puede ayudar a conocer mejor el papel pronóstico de los hallazgos en la RM.

Conclusiones

1. Durante la pandemia de COVID-19 se observó una disminución significativa en el número de nuevos diagnósticos de CMVc en España, probablemente debida a las medidas de prevención e higiene frente al SARS-CoV-2.

2. En los niños con CMV congénito asintomáticos o poco sintomáticos, no se encontraron diferencias en el riesgo de hipoacusia neurosensorial según el uso de tratamiento antiviral.

3. La incidencia de hipoacusia neurosensorial a los 24 meses de edad en niños asintomático o poco sintomáticas es baja (4,6 %).

4. El riesgo global de HNS de inicio tardío en niños con CMVc y audición normal al nacimiento es bajo (6,7 %), siendo significativamente más frecuente en los pacientes sintomáticos al nacimiento (10,1 %) frente a los asintomáticos (3,7 %).

5. La mayoría de los casos de HNS de inicio tardío se presentaron antes de los 5 años de edad.

6. El riesgo de desarrollar una hipoacusia grave o profunda en niños con CMVc asintomáticos al nacer es muy bajo (0,3%)

7. La esplenomegalia, la ventriculomegalia y las alteraciones de la sustancia blanca se asocian al desarrollo de HNS de inicio tardío.

8. La combinación de hallazgos clínicos (microcefalia, petequias, esplenomegalia) y de las pruebas de neuroimagen (ecografía transfontanelar con quistes germínolíticos y/o calcificaciones intracraneales y RM craneal con alteraciones en sustancia blanca y/o anomalías migratorias y/o ventriculomegalia) permite establecer una escala pronóstica de secuelas (cCMVNet Score).

9. Una puntuación en el cCMV net score menor de 2,99 puntos se asocia a un bajo riesgo de secuelas a largo plazo.

10. Mediante el cCMVnet Score es posible calcular el riesgo de secuelas a largo plazo de un paciente concreto, permitiendo el manejo individualizado.

Bibliografía

1. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Rev Med Virol. 2007 Jul-Aug;17(4):253-76. doi: 10.1002/rmv.535.
2. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. Clin Microbiol Rev. 2013 Jan;26(1):86-102. doi: 10.1128/CMR.00062-12.
3. 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 Jun;17(6):e177-e188. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3.
4. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Virus del herpes humano. Microbiología médica. 9.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2021. p. [620-640].
5. Flint SJ, Enquist LW, Racaniello VR, Skalka AM. DNA viruses (Herpesviridae). Principles of Virology. 5th ed. Washington (DC): ASM Press; 2020. p. [610-670].
6. Knipe DM, Howley PM, Cohen JI, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, et al. Fields Virology. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021.
7. Stern-Ginossar N, Weisburd B, Michalski A, Le VT, Hein MY, Huang SX, et al. Decoding human cytomegalovirus. *Science*. 2012;338(6110):1088–1093.
8. Chen SJ, Wang SC, Chen YC. Recent Advances and Perspectives in the Treatment of Human Cytomegalovirus Infections. Trop Med Infect Dis. 2022 Dec 14;7(12):439. doi: 10.3390/tropicalmed7120439.
9. Mocarski, E. S., Shenk, T., Griffiths, P. D., & Pass, R. F. Cytomegaloviruses. *Fields Virology*. 2013; 2:1960–2014.
10. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. Clin Microbiol Rev. 2009 Jan;22(1):76-98, Table of Contents. doi: 10.1128/CMR.00034-08.
11. Sinclair J, Reeves M. The intimate relationship between human cytomegalovirus and the dendritic cell lineage. *Front Microbiol*. 2014; 5:389.
12. Griffiths P, Baraniak I, Reeves M. The pathogenesis of human cytomegalovirus. *J Pathol*. 2015;235(2):288–297.

13. Permar SR, Gantt S. Cytomegalovirus. En: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editores. Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024. p. 640-687.
14. Wilkinson GW, Tomasec P, Stanton RJ, Armstrong M, Prod'homme V, Aicheler R, et al. Modulation of natural killer cells by human cytomegalovirus. *J Clin Invest*. 2008;118(11):3683–3692.
15. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. Rev Med Virol. 2010;20(4):202-13.
16. Salomè S, Corrado FR, Mazzarelli LL, Maruotti GM, Capasso L, Blazquez-Gamero D, et al. Congenital cytomegalovirus infection: the state of the art. Front Pediatr. 2023.
17. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleesschauwer B, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: a systematic review and meta-analysis. J Med Virol. 2019.
18. Pass RF, Anderson B. Mother-to-child transmission of cytomegalovirus and prevention of congenital infection. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014;3 Suppl 1: S2–6.
19. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA*. 2003;289(8):1008–11.
20. Boppana SB, Britt WJ. Synopsis of clinical aspects of human cytomegalovirus disease. *Hum Immunol*. 1996;49(1):1–11.
21. Leruez-Ville M, Magny JF, Couderc S, Pichon C, Parodi M, Bussières L, et al. Risk Factors for Congenital Cytomegalovirus Infection Following Primary and Nonprimary Maternal Infection: A Prospective Neonatal Screening Study Using Polymerase Chain Reaction in Saliva. Clin Infect Dis. 2017 Aug 1;65(3):398-404. doi: 10.1093/cid/cix337.
22. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Aragon DC, Duarte G, Fowler KB, Boppana S, Britt WJ. Seroconversion for Cytomegalovirus Infection During Pregnancy and Fetal Infection in a Highly Seropositive Population: 'The BraCHS Study'. J. Infect. Dis. 2018; 218: 1200–1204.

23. Enders G, Daiminger A, Bäder U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of primary CMV infection in pregnancy. *BJOG*. 2011;118(10):1212–20.
24. Ssentongo P, Hehnly C, Birungi P, Roach MA, Spady J, Fronterre C, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection Burden and Epidemiologic Risk Factors in Countries With Universal Screening: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2021;4(8): e2120736.
25. Blázquez-Gamero D, Soriano-Ramos M, Vicente M, Pallás-Alonso CR, Pérez-Rivilla A, García-Álvarez M, et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Congenital Cytomegalovirus Infection in a Screening Program in Madrid (PICCSA Study). Pediatr Infect Dis J. 2020 Nov;39(11):1050-1056. doi: 10.1097/INF.0000000000002808.
26. Lanzieri TM, Dollard SC, Bialek SR, Grosse SD. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. Int J Infect Dis. 2014; 22:44-8.
27. Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lilleri D, Blazquez-Gamero D, Alarcon A, Bourgon N, et al. Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). Lancet Reg Health Eur. 2024 Apr 1;40:100892. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100892. Erratum in: Lancet Reg Health Eur. 2024 Jun 24;42:100974. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100974.
28. Dobbins JG, Stewart JA, Demmler GJ. Surveillance of congenital cytomegalovirus disease, 1990-1991. Collaborating Registry Group. MMWR CDC Surveill Summ. 1992 Apr 24;41(2):35-9.
29. Retzler J, Hex N, Bartlett C, Webb A, Wood S, Star C, Griffiths P, Jones CE. Economic cost of congenital CMV in the UK. Arch Dis Child. 2019 Jun;104(6):559-563. doi: 10.1136/archdischild-2018-316010.
30. Britt WJ. Congenital human cytomegalovirus infection and the enigma of maternal immunity. *J Virol*. 2017;91(15):e02392-16.
31. Pereira L. Congenital viral infection: traversing the uterine-placental interface. *Annu Rev Virol*. 2018; 5:273–99.

32. Schleiss MR. Cytomegalovirus in the placenta: immune evasion and viral persistence. *Placenta*. 2010;31 Suppl: S23–8.
33. Maidji E, Genbacev O, Chang HT, Pereira L. Developmental regulation of CMV receptors in the placenta. *J Virol*. 2007;81(13):7411–20.
34. Hamilton ST, Scott G, Naing Z, Iwasenko J, Hall B, Graf N, et al. Human cytomegalovirus-induces cytokine changes in the placenta. *J Med Virol*. 2013;85(8):1430–8.
35. Redline RW. Placental inflammation. *Semin Neonatol*. 2004;9(4):265–74
36. Pereira L, Maidji E. Cytomegalovirus infection in the placenta: maternal immunity and viral pathogenesis. *Annu Rev Pathol*. 2008; 3:49–73.
37. Cheeran MC, Lokensgard JR, Schleiss MR. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(1):99–126.
38. Luo MH, Hannemann H, Kulkarni AS, Schwartz PH, O'Dowd JM, Fortunato EA. Human cytomegalovirus infection causes premature and abnormal differentiation of human neural progenitor cells. *J Virol*. 2010;84(7):3528–41.
39. Barkovich AJ, Lindan CE. Congenital cytomegalovirus infection of the brain: imaging analysis and embryologic considerations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994;15(4):703–15.
40. van den Pol AN, Robek MD, Ghosh PK, Ozduman K, Bandi P, Whim MD, et al. Cytomegalovirus induces interferon-stimulated gene expression and apoptosis in developing mouse brain. *J Virol*. 2007;81(12):6459–68.
41. 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.
42. Teissier N, Bernard S, Quesnel S, Van Den Abbeele T. Audiovestibular consequences of congenital cytomegalovirus infection. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2016;133(6):413–8.
43. Tsuprun V, Keskin N, Schleiss MR, Schachern P, Cureoglu S. Cytomegalovirus-induced pathology in human temporal bones with congenital and acquired infection. Am J Otolaryngol. 2019 Nov-Dec;40(6):102270. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.08.001.

44. Bradford RD, Yoo YG, Golemac M, Pugel EP, Jonjic S, Britt WJ. Murine CMV-induced hearing loss is associated with inner ear inflammation and loss of spiral ganglion neurons. *PLoS Pathog*. 2015;11(4):e1004774.
45. Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, Boppana S, Britt WJ, Pass RF. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital CMV infection. *J Pediatr*. 1997;130(4):624–30.
46. Lilleri D, Gerna G. Maternal immune responses and congenital cytomegalovirus infection. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012:1–12.
47. Lilleri D, Fornara C, Furione M, Zavattoni M, Revello MG, Gerna G. Development of human cytomegalovirus-specific T cell immunity during primary infection. *J Infect Dis*. 2007;195(7):1062–71.
48. Fouts AE. Antibodies against CMV pentameric complex neutralize infection of epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(18):6899–904.
49. Wang D, Shenk T. Human cytomegalovirus virion protein complex required for epithelial and endothelial cell tropism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(50):18153–8.
50. Weisblum Y, Panet A, Zakay-Rones Z, Haimov-Kochman R, Goldman-Wohl D, Ariel I, et al. Models of CMV placental infection. *Curr Opin Virol*. 2015; 13:167–74.
51. Marchant A, Goldman M. T cell-mediated immune responses in the human newborn. *Immunol Today*. 2000;21(8):398–404.
52. Marchant A, Appay V, Van Der Sande M, Dulphy N, Liesnard C, Kidd M, et al. Mature CD8+ T lymphocyte response to viral infection during fetal life. *J Clin Invest*. 2003;111(11):1747–55.
53. Cheeran MC, Hu S, Ni HT, Sheng W, Palmquist JM, Peterson PK, et al. Neural precursor cell susceptibility to human cytomegalovirus infection. *J Neurosci Res*. 2005;80(3):353–60.
54. Jackson SE, Mason GM, Wills MR. Human cytomegalovirus immunity and immune evasion. *Virus Res*. 2011;157(2):151–60.
55. Hansen SG, Powers CJ, Richards R, Ventura AB, Ford JC, Siess D, et al. Evasion of CD8+ T cells is critical for superinfection by cytomegalovirus. *Science*. 2010;328(5974):102–6.

56. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. Clin Microbiol Rev. 2002 Oct;15(4):680-715. doi: 10.1128/CMR.15.4.680-715.2002.
57. Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. Clin Infect Dis. 2013 Dec;57 Suppl 4(Suppl 4):S178-81. doi: 10.1093/cid/cit629.
58. Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. Am J Obstet Gynecol. 2020 Sep;223(3):330-349. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.018.
59. Lazzarotto T, Blázquez-Gamero D, Delforge ML, Foulon I, Luck S, Modrow S, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: A Narrative Review of the Issues in Screening and Management From a Panel of European Experts. Front Pediatr. 2020 Jan 31; 8:13. doi: 10.3389/fped.2020.00013.
60. Zalel Y, Gilboa Y, Berkenshtat M, Yoeli R, Auslander R, Achiron R, et al. Secondary cytomegalovirus infection can cause severe fetal sequelae despite maternal preconceptional immunity. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Apr;31(4):417-20. doi: 10.1002/uog.5255.
61. Picone O, Grangeot-Keros L, Senat M, Fuchs F, Bouthry E, Ayoubi J, et al. Cytomegalovirus non-primary infection during pregnancy. Can serology help with diagnosis? J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Jan;30(2):224-227. doi: 10.3109/14767058.2016.1169521.
62. ACOG Committee Opinion No. 2021. Cytomegalovirus screening in pregnancy: current recommendations. Am J Obstet Gynecol. 2021.
63. Faure-Bardon V, Magny JF, Parodi M, Couderc S, Garcia P, Maillotte AM, et al. Valaciclovir to prevent congenital CMV infection: a multicenter retrospective study. Clin Infect Dis. 2020;71(5):1330-1336.
64. Adler SP. Cytomegalovirus and child day care: risk factors for maternal infection. Pediatr Infect Dis J. 1991;10(8):590-4.
65. Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG, Parent-du-Châtelet I, Senat MV, Frydman R, et al. Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a

French hospital. J Clin Virol. 2009 Dec;46 Suppl 4:S49-53. doi: 10.1016/j.jcv.2009.09.003.

66. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, Frisina V, Sacchi A, Furione M, et al. Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. EBioMedicine. 2015 Aug 6;2(9):1205-10. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.08.003.
67. Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, Wiznitzer A, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2020 Sep 12;396(10253):779-785. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31868-7. Erratum in: Lancet. 2020 Oct 10;396(10257):1070. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32075-4.
68. Egloff C, Sibiude J, Vauloup-Fellous C, Benachi A, Bouthry E, Biquard F, et al. New data on efficacy of valacyclovir in secondary prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus. Ultrasound Obstet Gynecol. 2023 Jan;61(1):59-66. doi: 10.1002/uog.26039. Erratum in: Ultrasound Obstet Gynecol. 2023 Apr;61(4):541. doi: 10.1002/uog.26195.
69. Faure-Bardon V, Fourgeaud J, Stirnemann J, Leruez-Ville M, Ville Y. Secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir following maternal primary infection in early pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021 Oct;58(4):576-581. doi: 10.1002/uog.23685.
70. Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. JAMA. 2010 Aug 25;304(8):859-66. doi: 10.1001/jama.2010.1206.
71. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. N Engl J Med. 2014 Apr 3;370(14):1316-26. doi: 10.1056/NEJMoa1310214.
72. Hughes BL, Clifton RG, Rouse DJ, Saade GR, Dinsmoor MJ, Reddy UM, et al. A Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus Infection. N Engl J Med. 2021 Jul 29;385(5):436-444. doi: 10.1056/NEJMoa1913569.
73. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 2008;41(3):192–7.

74. Guerra B, Simonazzi G, Banfi A, Lazzarotto T, Farina A, Rizzo N. Timing of amniocentesis in CMV infection. Am J Obstet Gynecol. 2007;197(3): 196.e1-196.e6.
75. Enders M, Daiminger A, Bäder U, Exler S, Enders G. Amniocentesis for prenatal diagnosis of cytomegalovirus infection: challenging the 21 weeks' threshold. Prenat Diagn. 2017;37(9):940-942.
76. Enders M, Daiminger A, Exler S, Ertan K, Enders G, Bald R. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 115 cases: a 5 years' single center experience. Prenat Diagn. 2017 Apr;37(4):389-398. doi: 10.1002/pd.5025.
77. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. J Clin Virol. 2008 Mar;41(3):192-7. doi: 10.1016/j.jcv.2007.10.015.
78. Guerra B, Lazzarotto T, Quarta S, Lanari M, Bovicelli L, Nicolosi A, et al. Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Am J Obstet Gynecol. 2000 Aug;183(2):476-82. doi: 10.1067/mob.2000.106347.
79. 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;71(6):535-547.
80. Leruez-Ville M, Stirnemann J, Sellier Y, Ville Y, Magny JF, Couderc S, et al. CMV DNA viral load in amniotic fluid. Clin Infect Dis. 2013;56(10):1426-1433.
81. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. Congenital CMV infection. J Clin Virol. 2020;123:104211.
82. Nicolini U, Kustermann A, Tassis B, Seghezzi S, Fusi L, Rizzo N, et al. Fetal blood sampling in CMV infection. Prenat Diagn. 1999;19(5):443-448.
83. Ville Y. Ultrasound screening for congenital cytomegalovirus infection. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(1):3–6.
84. Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;38:97–107.
85. Benoist G, Salomon LJ, Mohlo M, Suarez B, Jacquemard F, Ville Y. Cytomegalovirus-related fetal brain lesions: comparison between targeted

ultrasound examination and magnetic resonance imaging. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Dec;32(7):900-5. doi: 10.1002/uog.6129.

86. Lipitz S, Yagel S, Shalev E, Achiron R, Zalel Y, Tepper R, et al. Risk factors for congenital CMV-associated ventriculomegaly. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(4):e1-e6.
87. Doneda C, Parazzini C, Righini A, Arrigoni F, Rustico M, Triulzi F, et al. Early cerebral lesions in congenital CMV infection. AJNR Am J Neuroradiol. 2010;31(3):531-537.
88. Righini A, Parazzini C, Bianchini E, Rustico M, Triulzi F, et al. Prenatal MRI of congenital CMV infection. Neuroradiology. 2012;54(7):675-684.
89. 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 Sep;163(3):828-34.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.03.014.
90. Picone O, Teissier N, Cordier AG, Vauloup-Fellous C, Adle-Biassette H, Martinovic J, et al. Detailed in utero ultrasound description of 30 cases of congenital cytomegalovirus infection. Prenat Diagn. 2014 Jun;34(6):518-24. doi: 10.1002/pd.4340.
91. Foulon I, Naessens A, Foulon W, Casteels A, Gordts F, et al. Extracerebral ultrasound findings in congenital CMV. Prenat Diagn. 2008;28(8):753-759.
92. Enders G, Daiminger A, Bäder U, Exler S, Enders M, et al. Prognostic significance of ultrasound findings in CMV infection. BJOG. 2011;118(10):1212-1221.
93. Guerra B, Simonazzi G, Banfi A, Lazzarotto T, Farina A, Rizzo N. Impact of ultrasound on prenatal diagnosis of CMV. Am J Obstet Gynecol. 2007;197(3):196.e1-196.e6.
94. Benoist G, Salomon LJ. Role of fetal MRI in congenital CMV infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;38:97–107.
95. Parazzini C, Righini A, Bianchini E, Rustico M, Triulzi F, et al. Fetal MRI contribution to prognosis in CMV infection. Prenat Diagn. 2011;31(8):751-756.
96. Malinger G, Lev D, Lerman-Sagie T, Ben-Sira L, Kidron D, et al. Imaging of fetal infections. Prenat Diagn. 2011;31(7):643-650.

97. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, et al. Cytomegalovirus infection. N Engl J Med. 2015;372(10):933-943.
98. Andronaco DW. Congenital cytomegalovirus and hearing loss. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2020;49(3):293-304.
99. Ross SA, Ahmed A, Palmer AL, Michaels MG, Sánchez PJ, Bernstein DI, et al. Detection of congenital cytomegalovirus infection by real-time polymerase chain reaction analysis of saliva or urine specimens. J Infect Dis. 2014;210(9):1415-1418.
100. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Boppana SB, Novak Z, Wagatsuma VM, Oliveira Pde F, et al. Human cytomegalovirus reinfection is associated with intrauterine transmission in a highly cytomegalovirus-immune maternal population. Am J Obstet Gynecol. 2010 Mar;202(3):297.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2009.11.018.
101. Barbi M, Binda S, Primache V, Luraschi C, Corbetta C. Diagnosis of congenital cytomegalovirus infection by detection of viral DNA in dried blood spots. Clin Diagn Virol. 1996 Jun;6(1):27-32. doi: 10.1016/0928-0197(96)00228-0.
102. de Vries JJ, Barbi M, Binda S, Claas EC. Extraction of DNA from dried blood in the diagnosis of congenital CMV infection. Methods Mol Biol. 2012;903:169-75. doi: 10.1007/978-1-61779-937-2_10.
103. Dollard SC, Dreon M, Hernandez-Alvarado N, Amin MM, Wong P, Lanzieri TM, et al. Sensitivity of Dried Blood Spot Testing for Detection of Congenital Cytomegalovirus Infection. JAMA Pediatr. 2021 Mar 1;175(3):e205441. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.5441.
104. 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):1205-1213.
105. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E, Sobradillo Ruiz B, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. An Pediatr (Barc). 2008;68(6):544-551. doi: 10.1157/13123286.

106. Dunn JKE, Chakraborty P, Reuvers E, Gallagher L, Kernohan KD, Lacaria M, et al. Outcomes of a Population-Based Congenital Cytomegalovirus Screening Program. JAMA Pediatr. 2025 Mar 1;179(3):332-339. doi: 10.1001/jamapediatrics.2024.5562.

107. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol*. 2018;42(3):149–154.

108. 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 Sep-Oct;17(5):355-63. doi: 10.1002/rmv.544.

109. Stubbs EG, Ash E, Williams CP. Autism and congenital cytomegalovirus. J Autism Dev Disord. 1984 Jun;14(2):183-9. doi: 10.1007/BF02409660.

110. Sweeten TL, Posey DJ, McDougle CJ. Brief report: autistic disorder in three children with cytomegalovirus infection. J Autism Dev Disord. 2004 Oct;34(5):583-6. doi: 10.1007/s10803-004-2552-y.

111. Goderis J, Keymeulen A, Smets K, Van Hoecke H, De Leenheer E, Boudewyns A, et al. Hearing in Children with Congenital Cytomegalovirus Infection: Results of a Longitudinal Study. J Pediatr. 2016 May;172:110-115.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.01.024. Erratum in: J Pediatr. 2016 Oct;177:335. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.07.030.

112. Foulon I, Naessens A, Foulon W, Casteels A, Gordts F. A 10-year prospective study of sensorineural hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr. 2008 Jul;153(1):84-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.12.049.

113. Zagólski O. Vestibular dysfunction in children with congenital cytomegalovirus infection. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(10):1687–1690.

114. Inoue A, Iwasaki S, Ushio M, Chihara Y, Fujimoto C, Egami N, et al. Vestibular dysfunction in children with congenital cytomegalovirus infection. Laryngoscope. 2013;123(10):2593-2597.

115. Dhondt C, Maes L, De Leenheer E, Dhooge I. Vestibular assessment in children with congenital cytomegalovirus infection. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2013;77(8):1273-1277.

116. Wiener-Vacher SR, Hamilton DA, Wiener SI. Vestibular activity and cognitive development in children: perspectives. Front Integr Neurosci. 2013 Dec 11;7:92. doi: 10.3389/fnint.2013.00092.

117. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, Griesser C, Williamson WD, Atkins JT, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr. 2001 Mar;138(3):325-31. doi: 10.1067/mpd.2001.112061.

118. 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 Feb;150(2):157-61. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.11.032.

119. Alarcon A, Martinez-Biarge M, Cabañas F, Quero J, García-Alix A. A Prognostic Neonatal Neuroimaging Scale for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. Neonatology. 2016;110(4):277-285. doi: 10.1159/000446690.

120. Giannattasio A, Bruzzese D, Di Costanzo P, Capone E, Romano A, D'Amico A, et al. Neuroimaging Profiles and Neurodevelopmental Outcome in Infants With Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatr Infect Dis J. 2018 Oct;37(10):1028-1033. doi: 10.1097/INF.0000000000001974.

121. 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):203-211.

122. Ladhani SN, Cohen AL. Congenital cytomegalovirus: A public health priority in high-income countries. BMJ. 2013;347:f4422.

123. Schleiss MR, Blázquez-Gamero D. Universal newborn screening for congenital cytomegalovirus infection. Lancet Child Adolesc Health. 2025 Jan;9(1):57-70. doi: 10.1016/S2352-4642(24)00237-2. PMID: 39701661.

124. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M

125. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system. J Pediatr. 2003;143(1):16–25.

126. Kimberlin DW, Acosta EP, Sánchez PJ, Sood S, Agrawal V, Homans J, et al. Pharmacokinetics and safety of valganciclovir in infants with congenital cytomegalovirus infection. J Infect Dis. 2008;197(6):836–45.

127. 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.

128. Pasternak Y, Ziv L, Attias J, Amir J, Bilavsky E. Valganciclovir Is Beneficial in Children with Congenital Cytomegalovirus and Isolated Hearing Loss. J Pediatr. 2018 Aug;199:166-170. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.02.028.

129. Amir J, Wolf DG, Levy I, Dagan R, Paret G, Shalit I, et al. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: a systematic review. Antiviral Res. 2010;87(3):295-301.

130. Papaevangelou V, Pedrero-Tomé R, Syridou G, Baquero-Artigao F, Rodríguez-Molino P, Del Rosal T, et al. Severe Neutropenia in Infants With Congenital Cytomegalovirus on Antiviral Therapy. Pediatr Infect Dis J. 2025 Nov 1;44(11):1044-1050. doi: 10.1097/INF.0000000000004905.

131. Revello MG, Gerna G. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. J Clin Virol. 2004 Feb;29(2):71-83. doi: 10.1016/j.jcv.2003.09.012.

132. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal age and congenital cytomegalovirus infection: screening of two diverse newborn populations, 1980-1990. J Infect Dis. 1993 Sep;168(3):552-6. doi: 10.1093/infdis/168.3.552.

133. Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. N Engl J Med. 2001 May 3;344(18):1366-71. doi: 10.1056/NEJM200105033441804.

134. Ross SA, Novak Z, Fowler KB, Arora N, Britt WJ, Boppana SB. Cytomegalovirus blood viral load and hearing loss in young children with

congenital infection. Pediatr Infect Dis J. 2009 Jul;28(7):588-92. doi: 10.1097/INF.0b013e3181979a27.

135. van der Knaap MS, Valk J, Barkhof F, Ader HJ, Polman CH, et al. MR imaging of congenital cytomegalovirus infection. AJNR Am J Neuroradiol. 2004;25(3):409-418.

136. Amir J, Wolf DG, Levy I, Dagan R, Paret G, Shalit I, et al. Congenital cytomegalovirus infection: long-term follow-up. Pediatr Neurol. 2010;43(4):243-248.

137. Forner G, Abate D, Mengoli C, Palù G, Gussetti N, et al. Viral load in urine and blood of infants with congenital cytomegalovirus infection. J Clin Virol. 2015;72:49-54.

138. Vos B, Noll D, Whittingham J, Pigeon M, Bagatto M, Fitzpatrick EM. Cytomegalovirus-A Risk Factor for Childhood Hearing Loss: A Systematic Review. Ear Hear. 2021 Nov-Dec 01;42(6):1447-1461. doi: 10.1097/AUD.0000000000001055.

139. Fourgeaud J, Magny JF, Couderc S, Garcia P, Maillotte AM, Benard M, et al. Predictors of the Outcome at 2 Years in Neonates With Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatrics. 2024 Apr 1;153(4):e2023063531. doi: 10.1542/peds.2023-063531. PMID: 38487823.

140. Kotlar B, Gerson EM, Petrillo S, Langer A, Tiemeier H. The impact of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal health: a scoping review. Reprod Health. 2021 Jan 18;18(1):10. doi: 10.1186/s12978-021-01070-6. Erratum in: Reprod Health. 2023 Mar 30;20(1):52. doi: 10.1186/s12978-023-01575-2.

141. Wong SC, Lam GK, AuYeung CH, Chan VW, Wong NL, So SY, et al. Absence of nosocomial influenza and respiratory syncytial virus infection in the coronavirus disease 2019 (COVID-19) era: Implication of universal masking in hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol. 2021 Feb;42(2):218-221. doi: 10.1017/ice.2020.425.

142. Park KY, Seo S, Han J, Park JY. Respiratory virus surveillance in Canada during the COVID-19 pandemic: An epidemiological analysis of the effectiveness of pandemic-related public health measures in reducing seasonal respiratory

viruses test positivity. PLoS One. 2021 Jun 18;16(6):e0253451. doi: 10.1371/journal.pone.0253451.

143. Lee H, Lee H, Song KH, Kim ES, Park JS, Jung J, et al. Impact of Public Health Interventions on Seasonal Influenza Activity During the COVID-19 Outbreak in Korea. Clin Infect Dis. 2021 Jul 1;73(1):e132-e140. doi: 10.1093/cid/ciaa672.

144. Einstein AJ, Shaw LJ, Hirschfeld C, Williams MC, Villines TC, Better N, et al. International Impact of COVID-19 on the Diagnosis of Heart Disease. J Am Coll Cardiol. 2021 Jan 19;77(2):173-185. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.054. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2021 Jul 6;78(1):93. doi: 10.1016/j.jacc.2021.05.030.

145. Richards M, Anderson M, Carter P, Ebert BL, Mossialos E. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer care. Nat Cancer. 2020 Jun;1(6):565-567. doi: 10.1038/s43018-020-0074-y.

146. Fernandez C, Chasqueira MJ, Marques A, Rodrigues L, Marçal M, Tuna M, et al. Lower prevalence of congenital cytomegalovirus infection in Portugal: possible impact of COVID-19 lockdown? Eur J Pediatr. 2022 Mar;181(3):1259-1262. doi: 10.1007/s00431-021-04271-0.

147. Dreher AM, Arora N, Fowler KB, Novak Z, Britt WJ, Boppana SB, et al. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr. 2014 Apr;164(4):855-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.12.007.

148. 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 May;11(5):283-90.

149. Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF, Boppana SB. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. J Pediatr. 2006 Mar;148(3):332-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.09.003.

150. Korndewal MJ, Oudesluys-Murphy AM, Kroes ACM, van der Sande MAB, de Melker HE, Vossen ACTM. Long-term impairment attributable to congenital cytomegalovirus infection: a retrospective cohort study. Dev Med Child Neurol. 2017 Dec;59(12):1261-1268. doi: 10.1111/dmcn.13556.

151. Tagarro A, Del Valle R, Dominguez-Rodríguez S, Baquero-Artigao F, Noguera-Julian A, Vives-Oñós I, et al. Growth Patterns in Children With Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatr Infect Dis J. 2019 Dec;38(12):1230-1235. doi: 10.1097/INF.0000000000002483.

152. Dimopoulou D, Kourlaba G, Antoniadou A, Mariolis L, Kavatha D, Stoungioti S, et al. Low birth weight and head circumference as potential biomarkers of sensorineural hearing loss in asymptomatic congenitally CMV-infected infants. J Clin Virol. 2020 Aug;129:104471. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104471.

153. Alarcón A, de Vries LS, Parodi A, Arnáez J, Cabañas F, Steggerda SJ, et al. Neuroimaging in infants with congenital cytomegalovirus infection and its correlation with outcome: emphasis on white matter abnormalities. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2024 Feb 19;109(2):151-158. doi: 10.1136/archdischild-2023-325790.

154. Foulon I, De Brucker Y, Buyl R, Lichtert E, Verbruggen K, Piérard D, et al. Hearing Loss With Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatrics. 2019 Aug;144(2):e20183095. doi: 10.1542/peds.2018-3095.

155. Vande Walle C, Keymeulen A, Oostra A, Schiettecatte E, Dhooge I, Smets K, et al. Apparent diffusion coefficient values of the white matter in magnetic resonance imaging of the neonatal brain may help predict outcome in congenital cytomegalovirus infection. Pediatr Radiol. 2024 Feb;54(2):337-346. doi: 10.1007/s00247-023-05838-9.

156. Vande Walle C, Keymeulen A, Oostra A, Schiettecatte E, Dhooge IJ, Smets K, et al. Implications of isolated white matter abnormalities on neonatal MRI in congenital CMV infection: a prospective single-centre study. BMJ Paediatr Open. 2023 Oct;7(1):e002097. doi: 10.1136/bmjpo-2023-002097.

157. Wang C, Liu X, Wang S, Zhang W, Wang H, Ma W, et al. Late-onset Hearing Loss From Congenital Cytomegalovirus Infection After Newborn Period in a Highly Immune Population in China. Pediatr Infect Dis J. 2021 Jan;40(1):70-73. doi: 10.1097/INF.0000000000002922.

158. 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 Jul;135(1):60-4. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70328-8.

159. Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: audiologic outcome. Clin Infect Dis. 2013 Dec;57 Suppl 4(Suppl 4):S182-4. doi: 10.1093/cid/cit609. PMID: 24257423; PMCID: PMC3836573.

160. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Tookey PA, Peckham CS. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. Clin Infect Dis. 2013 May;56(9):1232-9. doi: 10.1093/cid/cit018.

161. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. Pediatr Infect Dis J. 1992 Feb;11(2):93-9. doi: 10.1097/00006454-199202000-00007.

162. De Cuyper E, Acke F, Keymeulen A, De Leenheer E, Van Hoecke H, Padalko E, et al. Risk Factors for Natural Hearing Evolution in Newborns With Congenital Cytomegalovirus Infection. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2024 Jan 1;150(1):30-38. doi: 10.1001/jamaoto.2023.3507.

163. Brookhouser PE, Worthington DW, Kelly WJ. Middle ear disease in young children with sensorineural hearing loss. Laryngoscope. 1993 Apr;103(4 Pt 1):371-8. doi: 10.1002/lary.5541030402.

164. Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Pediatrics. 2002 Oct;110(4):762-7. doi: 10.1542/peds.110.4.762.

165. Buonsenso D, Pedrero-Tomé R, Raimondi F, Salomé S, Papaevangelou V, Syridou G, et al. Prognostic Factors of Late-onset Hearing Loss in Infants With Congenital Cytomegalovirus and Normal Audiologic Assessment at Birth. Pediatr Infect Dis J. 2025 Aug 21. doi: 10.1097/INF.0000000000004960.

166. Kruc RM, Osterholm EA, Holm T, Nestrasil I, Lanzieri TM, et al. Cranial Ultrasound Findings in Infants With Congenital Cytomegalovirus Infection in a Universal Newborn Screening Study in Minnesota. J Pediatric Infect Dis Soc. 2024 Aug 24;13(8):413-420. doi: 10.1093/jpids/piae059.

167. Blázquez-Gamero D, Soriano-Ramos M, Martínez de Aragón A, Baquero-Artigao F, Frick MA, Noguera-Julian A, et al. Role of Magnetic Resonance Imaging and Cranial Ultrasonography in Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatr Infect Dis J. 2019 Nov;38(11):1131-1137. doi: 10.1097/INF.0000000000002455.



Serena VILLAVERDE GONZÁLEZ

Madrid, 2026