

Mesa Redonda: Actualización en enfermedades infecciosas

Actualización en infecciones congénitas: Toxoplasma y citomegalovirus

F. BAQUERO-ARTIGAO

Servicio de Pediatría. Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Hospital La Paz. Madrid. Red de Investigación Traslacional en Infectología Pediátrica (RITIP). CIBER de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC) del Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

RESUMEN

El cribado de Toxoplasma en el embarazo ya no se recomienda en España y, actualmente, tan solo la mitad de los hospitales lo realizan. Sin embargo, el tratamiento prenatal en la gestante (espiramicina para prevenir la transmisión y pirimetamina-sulfadiazina si ya está establecida) reduce la toxoplasmosis congénita sintomática y las secuelas a largo plazo. El tratamiento de elección en los niños con infección confirmada es la combinación de pirimetamina, sulfadiazina y ácido folínico durante un año. El tratamiento disminuye pero no elimina el riesgo de secuelas (especialmente coriorretinitis), por lo que debe realizarse un seguimiento hasta la edad adulta.

El cribado gestacional para citomegalovirus tampoco se recomienda en nuestro país, aunque sería recomendable realizarlo en el primer trimestre del embarazo, ya que el riesgo de secuelas se limita a niños con infección congénita tras primoinfección materna en el primer trimestre. Si se confirma infección gestacional, la madre debe recibir tratamiento con valaciclovir oral lo antes posible y hasta la amniocentesis, para disminuir la transmisión materno-fetal. En los recién nacidos con infección congénita sintomática se recomienda tratamiento con valganciclovir durante 6 meses. En los niños con infección congénita en los que desconocemos el momento de infección materna o en los que se ha documentado primoinfección materna durante el primer trimestre de gestación debe realizarse un seguimiento especializado hasta al menos los 6 años de vida. Los niños con citomegalovirus congénito tras infecciones maternas en el

segundo o tercer trimestre de gestación no requerirían seguimiento.

Palabras clave: Citomegalovirus; Cribado gestacional; Infección congénita; Toxoplasma; Tratamiento neonatal.

UPDATE ON CONGENITAL INFECTIONS: TOXOPLASMA AND CYTOMEGALOVIRUS

ABSTRACT

Toxoplasma screening during pregnancy is not recommended in Spain and currently only half of hospitals perform it. However, prenatal treatment in pregnant women (spiramycin to prevent mother-to-child transmission and pyrimethamine-sulfadiazine if already established) reduces cases of symptomatic congenital toxoplasmosis and long-term sequelae. The treatment of choice in children with confirmed infection is the combination of pyrimethamine, sulfadiazine and folinic acid for one year. Treatment reduces but does not eliminate the risk of sequelae (especially chorioretinitis), so follow-up should be carried out until adulthood.

Maternal cytomegalovirus screening is also not recommended in our country, although should be performed in the first trimester of pregnancy, as sequelae are limited to maternal infection acquired in the first trimester of pregnancy. In cases of maternal primary infection in the first trimester, oral valaciclovir should be administered as early as possible and until the amniocentesis, to reduce vertical transmission. Newborns with symptomatic dis-

Correspondencia: fbaqueroartigao@gmail.com (Fernando Baquero-Artigao)

© 2025 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

<https://doi.org/10.63788/p8tyb909>

ease should be treated with valganciclovir for 6 months. Children with congenital cytomegalovirus and confirmed transmission in the first trimester or unknown timing of transmission should be followed up to at least 6 years of age to ensure specialized management. For those with documented maternal primary infection in the second and third trimesters of pregnancy this follow-up may not be necessary.

Keywords: Cytomegalovirus; Gestational screening; Congenital infection; Toxoplasma; Neonatal treatment.

TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA

Introducción

La toxoplasmosis congénita (TC) es la consecuencia de la transmisión fetal por vía transplacentaria de *Toxoplasma gondii* tras la primoinfección materna. Es una enfermedad poco frecuente en nuestro medio. Sin embargo, sus graves consecuencias en algunos niños, hacen que sea motivo de interés y preocupación por parte de obstetras y pediatras.

La incidencia de la toxoplasmosis gestacional y congénita varía mucho de unos países a otros, e incluso, de unas regiones a otras dentro del propio país. En España existe poca información en este sentido, siendo más habituales los estudios de prevalencia que de incidencia⁽¹⁾. Algunos trabajos realizados en nuestro país a finales del siglo pasado encontraban una incidencia de toxoplasmosis gestacional del 1,9%⁽²⁾. Esta incidencia podría ser actualmente menor, ya que la tasa de seroprevalencia en mujeres embarazadas ha disminuido del 40-50% en los años 80 al 11-21% en los últimos estudios publicados^(3,4), de forma paralela a la mejoría de los hábitos higiénicos y a las medidas de control sanitario. Aunque estos datos indican que hay un mayor porcentaje de mujeres susceptibles, la baja circulación del parásito hace que las tasas de infección sean probablemente bajas. Si extrapolamos los datos de países con tasas de seroprevalencia gestacional similares⁽⁵⁾, la incidencia de infección gestacional sería de 1/1.000 embarazos, y la TC afectaría a 1/10.000 nacidos vivos, lo que supondría alrededor de 40 casos anuales en nuestro país. Esta baja incidencia ha conducido a que la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia no recomiende el cribado sistemático en la embarazada, y, actualmente, tan solo la mitad de los hospitales en España realizan serología trimestral de toxoplasmosis en la gestación⁽⁶⁾.

Manifestaciones clínicas

El riesgo de TC y la aparición de síntomas en el recién nacido (RN) dependen del momento de la infección ges-

tacional. La probabilidad de infección es más alta en infecciones gestacionales tardías, siendo muy alta durante el tercer trimestre. Por el contrario, el grado de afectación es mayor cuando la infección se produce en las primeras semanas del embarazo y va disminuyendo a medida que transcurre la gestación^(7,8). La infección transmitida en los primeros meses de embarazo puede producir aborto o anomalías congénitas graves. La TC sintomática tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas inespecíficas. Puede presentarse como enfermedad generalizada con fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, ictericia y anemia y con frecuencia asocia enfermedad neurológica en forma de calcificaciones encefálicas, hidrocefalia, alteraciones del LCR, convulsiones y, especialmente coriorretinitis⁽⁹⁾. La tríada clásica (coriorretinitis, hidrocefalia y calcificaciones cerebrales) ocurre en menos del 10% de los casos (figura 1).

Sin embargo, la clínica no es característica y puede ser indistinguible de otras infecciones congénitas como el citomegalovirus. En los últimos meses de gestación las alteraciones son con frecuencia subclínicas en el RN, aunque puede aparecer coriorretinitis o más raramente disfunción neurológica meses o años después del nacimiento⁽⁷⁻⁹⁾ (tabla I).

Dada la importante morbilidad de la infección, se aconseja el uso de espiramicina para prevenir la infección fetal en embarazadas con infección gestacional en cualquier trimestre. Si se confirma infección fetal mediante PCR en líquido amniótico, se recomienda el inicio en la gestante de terapia específica con pirimetamina y sulfadiazina, que previene la mortalidad y la aparición de secuelas graves en el recién nacido⁽¹⁰⁾. Recientemente, se ha descrito que el inicio de cualquier terapia antiparasitaria en la embarazada reduce los casos de TC sintomática y las secuelas a largo plazo⁽¹¹⁾.

Diagnóstico neonatal

Debe estudiarse a todos los RN con historia de toxoplasmosis gestacional o con síntomas propios de la enfermedad al nacimiento. Las pruebas complementarias para el estudio de toxoplasmosis al nacimiento se resumen en la tabla II⁽¹⁰⁾.

Las técnicas habituales de diagnóstico microbiológico (IgM, IgA, PCR) son muy específicas pero poco sensibles. Además, un estudio reciente ha demostrado que la sensibilidad de estas pruebas es aún más baja en RN de madres que han recibido tratamiento frente a *Toxoplasma* durante la gestación⁽¹²⁾. Por tanto, aunque la positividad de estas pruebas confirma el diagnóstico de TC en el RN, su negatividad no lo excluye. Así, especialmente en



Figura 1. Recién nacido con toxoplasmosis congénita con hidrocefalia, calcificaciones cerebrales y cicatriz coriorretiniana.

TABLA I. Riesgo de infección y afectación fetal y clínica en el recién nacido según el momento de infección gestacional.			
Edad gestacional	Transmisión vertical	Afectación fetal	Tipo de afectación
< 14 semanas	< 10%	60%	Abortos precoces o clínica grave Microcefalia Hidrocefalia Coriorretinitis Calcificaciones intracraneales Convulsiones Ictericia Anemia Hepatoesplenomegalia
14-28 semanas	15-55%	25%	Variable, desde afectación grave a formas asintomáticas con riesgo de secuelas tardías: – Coriorretinitis – Retraso psicomotor – Sordera neurosensorial
> 28 semanas	55-80%	15%	Generalmente asintomáticas con riesgo de coriorretinitis tardía, excepcional afectación intracraneal

pacientes asintomáticos, es crucial valorar el momento de la infección gestacional, y si existen dudas, realizar Western-Blot (WB) para comparar el perfil inmunológico madre-hijo y realizar un seguimiento de los anticuerpos

IgG. La demostración de neosíntesis de anticuerpos en el RN por WB, la elevación de los títulos de IgG o su persistencia por encima del año de vida es diagnóstica de infección congénita.

TABLA II. Pruebas complementarias en el RN para el estudio de toxoplasmosis congénita.

1. Hemograma y bioquímica completa con función hepática
2. Fondo de ojo
3. Potenciales evocados auditivos
4. Estudio de imagen: ecografía cerebral o resonancia magnética cerebral
5. Estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo
6. Estudio microbiológico:
 - IgM e IgG e IgA en la primera semana de vida
 - PCR en sangre, LCR y orina del RN
 - Western-Blot madre-hijo en infecciones gestacionales en tercer trimestre
 - PCR en placenta

Clasificación del recién nacido

Al nacimiento, según la sintomatología encontrada y el resultado de las pruebas diagnósticas, se puede clasificar al RN en dos grupos (figura 2): TC confirmada (sintomático o con pruebas microbiológicas positivas) y TC dudosa (asintomático y con pruebas microbiológicas negativas)⁽¹⁰⁾. En este último caso es importante valorar el momento de la infección gestacional mediante los datos aportados por la madre o el obstetra. Si la infección gestacional fue en el 1^{er} trimestre, el niño no necesita seguimiento, ya que la infección fetal en este trimestre es muy poco probable y si se produce suele ser sintomática. Si ocurrió en el 2^o trimestre se realizará seguimiento de la IgG cada 1-2 meses sin tratamiento hasta su negativización. Si no hay un descenso significativo en cada control serológico o los

anticuerpos persisten a los 12 meses, se iniciará tratamiento. Si la infección gestacional fue en el 3^{er} trimestre, se recomienda realizar técnica de WB para comparación de los perfiles inmunológicos madre-hijo. Si el resultado es negativo se repetirá al mes de vida, y si persiste negativo se hará seguimiento de la IgG cada 1-2 meses hasta comprobar su negativización. Si el WB es positivo, se iniciará tratamiento.

Tratamiento neonatal

El tratamiento de elección en los niños con infección confirmada es la combinación de pirimetamina, sulfadiazina y ácido folínico durante 1 año^(10,11) (tabla III). El tratamiento disminuye el riesgo de coriorretinitis de un 72%⁽¹³⁾ a un 30%⁽¹⁴⁾, y mejora el pronóstico neurológico de los RN con afectación sintomática y afectación del sistema nervioso central⁽¹⁵⁾. La administración de corticoides (prednisona, 1mg/kg/día repartido en dos dosis) se recomienda en caso de hiperproteínorragia marcada (>1 g/dl) o coriorretinitis activa. El tratamiento corticoideo se mantiene hasta la normalización del LCR (control en 1 mes) o desaparezcan los signos de actividad en la coriorretinitis⁽¹⁰⁾.

Seguimiento del recién nacido

Durante el tratamiento se aconseja seguimiento clínico estrecho, con especial atención a los incrementos excesivos del perímetro craneal, desarrollo psicomotor, fijación de la mirada y aparición de estrabismo o nistagmo^(10,11). Se debe ajustar frecuentemente la dosis al peso y reali-

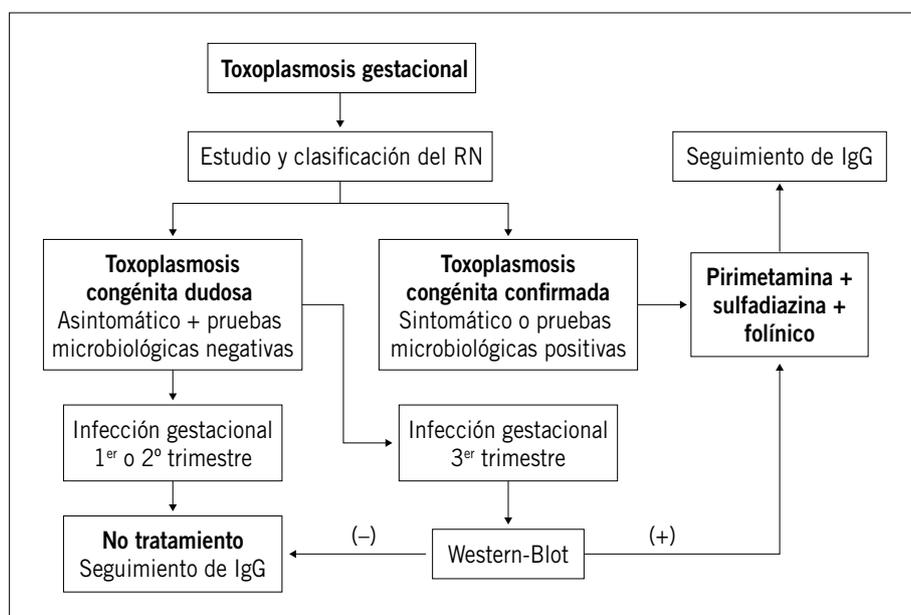


Figura 2. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de toxoplasmosis en el RN.

TABLA III. Tratamiento de la toxoplasmosis congénita en el recién nacido.

Tipo de infección	Tratamiento	Dosis	Comentarios
Toxoplasmosis congénita sintomática	Pirimetamina (P)	1 mg/kg/12 horas, 48 h 1 mg/kg/día, hasta los 6 m 1 mg/kg lunes, miércoles y viernes, hasta los 12 m Dosis máx.: 25 mg	Tratamiento durante 1 año
	Sulfadiazina (S)	100 mg/kg/día, repartido en dos dosis, hasta los 12 m Dosis máx.: 1,5 g/12 h	
	Ácido fólico (AF)	5-10 mg, 3 días por semana, hasta los 12 m y 1 semana Dosis máx.: 15 mg/48 h	
Toxoplasmosis congénita asintomática	P + S + AF	Igual que en el primer apartado	Tratamiento durante 1 año A partir del 2º mes puede pasarse a administrar la pirimetamina a días alternos

zar controles analíticos y sedimentos de orina seriados para detectar toxicidad hematológica, renal y cutánea. La neutropenia inducida por pirimetamina es el efecto adverso más frecuente. Si los neutrófilos son $< 1.000/\text{mm}^3$, se debe aumentar la dosis de ácido fólico. Si no hay respuesta, se administrará la pirimetamina 3 días por semana, suspendiéndose transitoriamente si la cifra es $< 500/\text{mm}^3$.

Debe realizarse fondo de ojo cada 3 meses hasta los 18 meses, y posteriormente cada 6-12 meses hasta que el niño sea capaz de referir cambios en la visión. El tratamiento disminuye pero no elimina el riesgo de secuelas, por lo que debe realizarse un seguimiento oftalmológico y neurológico de todos los niños hasta la edad adulta⁽¹⁰⁾.

INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS

Introducción

Citomegalovirus (CMV) es un herpesvirus que, tras la infección, permanece en estado latente en el individuo, sufriendo reactivaciones periódicas y excretándose de forma intermitente por orina, saliva, semen, secreción vaginal y leche materna⁽¹⁶⁾. La infección pediátrica se adquiere habitualmente en la edad preescolar, por contacto directo con secreciones contaminadas de otros niños. La infección congénita se produce tras la primoinfección materna durante el embarazo, lo cual ocurre entre el 1 y el 4% de las gestantes seronegativas⁽¹⁷⁾, o por reactivación o reinfección viral en mujeres previamente inmunes⁽¹⁸⁾. La transmisión global es del 30-40%, aunque es más frecuente conforme avanza la gestación⁽¹⁹⁾.

Es la infección congénita más frecuente en los países desarrollados, con una prevalencia a nivel mundial que oscila entre el 0,3 y el 2,4% de los RN⁽²⁰⁾. En nuestro medio la prevalencia es del 0,5%, lo que supone que uno de cada 200 RN nace con esta infección⁽²¹⁾. Por tanto, constituye una de las causas más frecuentes de retraso psicomotor y sordera neurosensorial de origen infeccioso⁽¹⁶⁾.

Un estudio reciente de seroprevalencia realizado en gestantes en nuestro medio, ha encontrado que un 62% son inmunes al comienzo del embarazo⁽²²⁾. Del 8,7% que presentaban IgM positiva en el primer trimestre, un 15% tuvieron baja avidéz (indicativa de infección reciente), y, en este grupo, una tercera parte transmitió la infección al RN⁽²²⁾. Se ha comunicado que la presencia de secuelas en el RN está relacionada con el momento de infección materna, siendo exclusiva de las infecciones gestacionales en el primer trimestre^(23,24). Por tanto, en la actualidad se aboga por realizar serología materna solo durante el primer trimestre de gestación, para poder identificar a las mujeres con primoinfección y establecer un tratamiento precoz con valaciclovir, que ha demostrado reducir significativamente la transmisión fetal⁽²⁵⁾. En la figura 3 se hace una propuesta de cribado gestacional en el primer trimestre, con una interpretación de los posibles resultados serológicos.

Diagnóstico neonatal

El diagnóstico microbiológico en el RN se realiza mediante la identificación del genoma viral mediante PCR en muestras de orina, saliva, sangre o líquido cefalorraquídeo dentro de las dos primeras semanas de vida⁽¹⁶⁾. En los

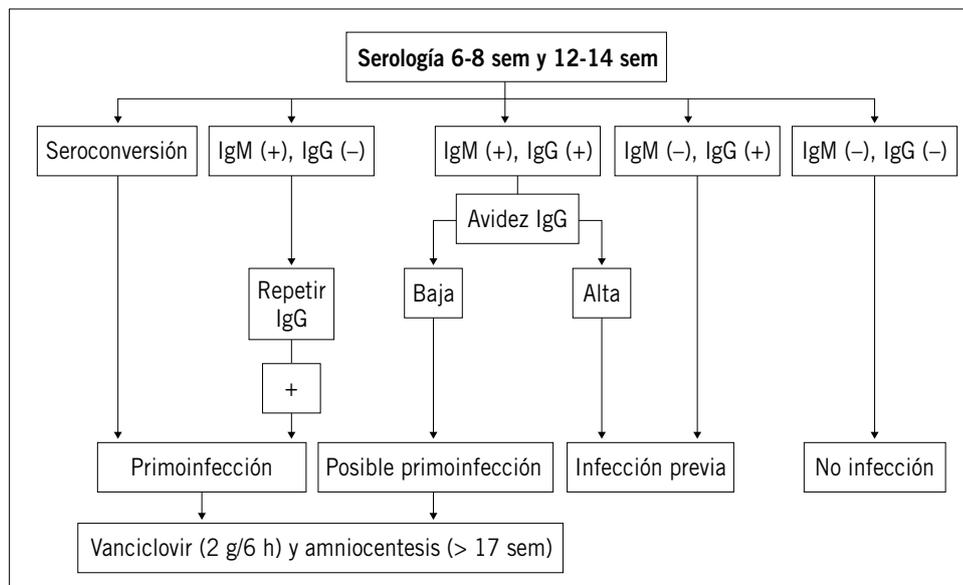


Figura 3. Propuesta de cribado gestacional para citomegalovirus en el primer trimestre.

RN con infección congénita, se realizará evaluación neurológica completa, hemograma con bioquímica y función hepática, punción lumbar, ecografía cerebral, fondo de ojo, y potenciales evocados auditivos y visuales. En niños con infección sintomática se recomienda completar el estudio con resonancia magnética cerebral, que tiene más sensibilidad que la ecografía para el diagnóstico de displasias corticales y lesiones de la sustancia blanca⁽²⁶⁾. Las alteraciones más frecuentes son ventriculomegalia, calcificaciones intracraneales, trastornos de migración neuronal (especialmente polimicrogiria) e intensidad anormal de la sustancia blanca⁽²⁷⁾ (figura 4).

Las secuelas son mucho más frecuentes en los niños que presentan síntomas al nacimiento (40-58%) frente a los asintomáticos (13%)⁽²⁰⁾. La principal secuela es la sordera neurosensorial, que es bilateral en dos tercios de los niños y puede ser progresiva en un 30-80%⁽²⁸⁾. En los niños sintomáticos, aparece hipoacusia en un 30-50% de los casos (frente a un 7-10% en los asintomáticos), y suele ser más precoz y más grave⁽²⁹⁾. Otras secuelas de la infección son retraso psicomotor, parálisis cerebral, hipotonía, paresia, epilepsia, problemas visuales, alteraciones dentarias y retraso en el lenguaje y en el aprendizaje⁽¹⁶⁾.

Tratamiento neonatal

Los dos fármacos antivirales con mayor actividad frente a CMV son ganciclovir y valganciclovir. Ganciclovir se ha utilizado en RN con infección congénita sintomática por CMV en un intento de disminuir sus secuelas. En un estudio randomizado de fase III, se estudió la eficacia de ganciclovir intravenoso (12 mg/kg/día en dos dosis

diarias durante 6 semanas) en la prevención de la sordera neurosensorial en neonatos con infección congénita sintomática y afectación del sistema nervioso central⁽³⁰⁾. No se observó deterioro auditivo en ningún niño tratado con ganciclovir a los 6 meses de seguimiento, en comparación con el 41% de los controles ($p < 0,01$). El mismo grupo publicó posteriormente un mejor desarrollo psicomotor en los pacientes tratados⁽³¹⁾.

Valganciclovir es un profármaco de ganciclovir cuya biodisponibilidad es de aproximadamente el 60% y que es una buena alternativa en el tratamiento de estos pacientes, facilitando su tratamiento ambulatorio y obviando los problemas derivados de un acceso intravenoso prolongado⁽¹⁶⁾. En un estudio de farmacocinética en neonatos se estableció que dosis de 16 mg/kg por vía oral son equivalentes a 6 mg/kg de ganciclovir intravenoso⁽³²⁾. El fármaco se comercializa en polvo para suspensión oral (50 mg/ml). Los efectos secundarios son los mismos que tras la administración de ganciclovir, siendo los más frecuentes la aparición de neutropenia, anemia y diarrea⁽³²⁾.

En el momento actual se recomienda el inicio de tratamiento antiviral a todos los neonatos con infección congénita sintomática por citomegalovirus, tengan o no afectación del SNC, para prevenir el desarrollo de hipoacusia y mejorar el pronóstico neurológico a largo plazo⁽¹⁹⁾. Valganciclovir (32 mg/kg/día en dos dosis) puede darse como tratamiento de inicio⁽¹⁹⁾, salvo en pacientes con problemas digestivos o intolerancia oral y en casos gravemente sintomáticos, donde es preferible la utilización inicial de ganciclovir. Actualmente se recomienda su administración prolongada durante 6 meses, que ha demostrado un

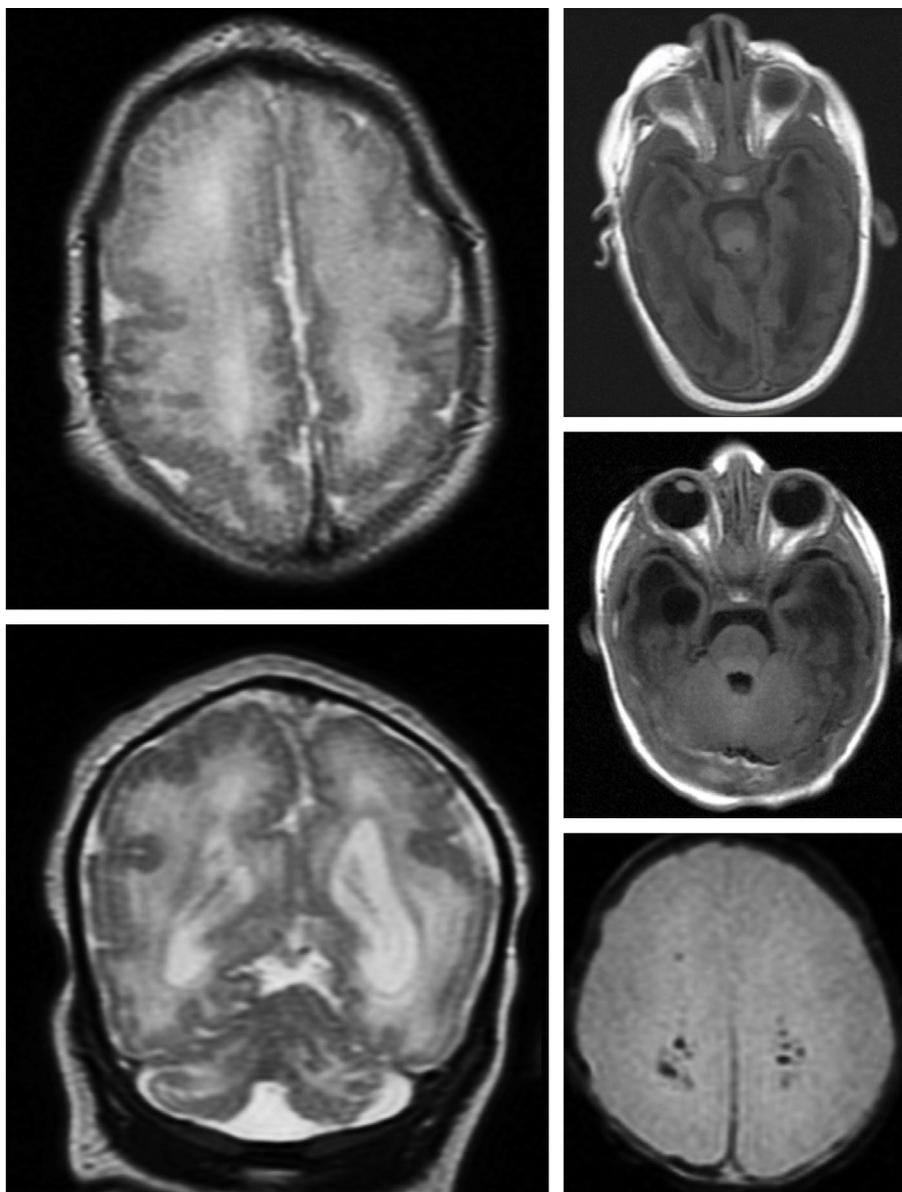


Figura 4. RM de lactante con CMV congénito sintomático. Se aprecian áreas de polimicrogiria, afectación difusa de la sustancia blanca, quistes en lóbulos temporales y calcificaciones cerebrales.

mayor efecto en la prevención de la hipoacusia progresiva que las pautas de 6 semanas⁽³³⁾. El tratamiento antiviral en infección asintomática no puede recomendarse en la actualidad⁽¹⁹⁾, ya que no hay ensayos clínicos controlados que demuestren su eficacia y tan solo el 7-10% de los niños desarrollan hipoacusia progresiva.

Seguimiento del recién nacido

Solo requieren seguimiento los RN con infección congénita demostrada en los que desconocemos el momento de infección materna o en los que se ha documentado primoinfección materna durante el primer trimestre de gestación⁽¹⁹⁾. Los RN con CMV congénito tras infecciones

maternas en el segundo o tercer trimestre de gestación no requerirían seguimiento al no tener riesgo de secuelas a largo plazo^(19,23,24).

En los casos sintomáticos tratados con valganciclovir se debe ajustar frecuentemente la dosis al peso y realizar controles analíticos seriados para detectar toxicidad hematológica. La neutropenia es el efecto adverso más frecuente. Si los neutrófilos son $< 500/\text{mm}^3$, el tratamiento se debe suspender transitoriamente hasta su recuperación⁽¹⁶⁾.

En los niños sintomáticos al nacimiento o con antecedente de infección materna en el primer trimestre, debe realizarse un seguimiento neurológico reglado hasta al menos la edad escolar, con especial atención al desa-

rollo psicomotor, y, más a largo plazo, a las alteraciones del comportamiento, déficit de atención y trastornos del espectro autista⁽¹⁹⁾. Dado el riesgo de desarrollo de hipoacusia, se recomienda seguimiento por ORL al menos hasta los 6 años de edad, que se prolongará hasta la edad adulta en aquellos con hipoacusia detectada al nacimiento o durante la evolución⁽¹⁹⁾. No se requiere seguimiento oftalmológico en niños con fondo de ojo normal al nacimiento⁽¹⁹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- de Ory Manchón F. Encuestas seroepidemiológicas en enfermedades no inmunoprevenibles y su interés en salud pública. *Rev Esp Salud Pública*. 2009; 83: 645-57.
- Del Castillo Martín F. Toxoplasmosis congénita. Una enfermedad con demasiados interrogantes. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 61: 115-7.
- Ramos JM, Milla A, Rodríguez JC, Padilla S, Masiá M, Gutiérrez F. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection among immigrant and native pregnant women in Eastern Spain. *Parasitol Res*. 2011; 109(5): 1447-52.
- Santiago B, Blázquez D, López G, Sainz T, Muñoz M, Alonso T, et al. Perfil serológico en gestantes extranjeras frente a VIH, VHB, VHC, virus de la rubéola, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, y *Trypanosoma cruzi*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30(2): 64-9.
- Piffer S, Lauriola AL, Pradal U, Collini L, Dell'Anna L, Pavanello L. *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy: a ten-year observation in the province of Trento, Italy. *Infez Med*. 2020; 28(4): 603-10.
- Guarch-Ibáñez B, Carreras-Abad C, Frick MA, Blázquez-Gamero D, Baquero-Artigao F, Fuentes-Corripio I, et al.; Spanish REIV-TOXO group. Resultados de la encuesta nacional de REIV-TOXO sobre el cribado gestacional de la toxoplasmosis en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2024; 42(9): 478-83.
- Carlier Y, Truyens C, Deloron P, Peyron F. Congenital parasitic infections: a review. *Acta Trop*. 2012; 121: 55-70.
- SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study Group; Thiébaud R, Leproust S, Chene G y Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007; 369: 115-22.
- Remington JS, McLeod R, Wilson CB, Desmonts G. Toxoplasmosis. En: Remington JS and Klein J, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editores. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders. 2011: 918-1041.
- Baquero-Artigao F, del Castillo Martín F, Fuentes Corripio I, Goncé Mellgren A, Fortuny Guasch C, de la Calle Fernández-Miranda M, et al; Grupo de Trabajo de Infección Congénita y Perinatal de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 79(2): 116.e1-e16.
- Guarch-Ibáñez B, Carreras-Abad C, Frick MA, Blázquez-Gamero D, Baquero-Artigao F, Fuentes-Corripio I, et al.; the Spanish REIV-TOXO group. REIV-TOXO Project: Results from a Spanish cohort of congenital toxoplasmosis (2015-2022). The beneficial effects of prenatal treatment on clinical outcomes of infected newborns. *PLoS Negl Trop Dis*. 2024; 18(10): e0012619.
- Guegan H, Stajner T, Bobic B, Press C, Olariu RT, Olson K, et al. Maternal anti-toxoplasma treatment during pregnancy is associated with reduced sensitivity of diagnostic tests for congenital infection in the neonate. *J Clin Microbiol*. 2021; 59(2): e01368-20.
- Phan L, Kasza K, Jalbrzikowski J, Noble AG, Latkany P, Kuo A, et al.; Toxoplasmosis Study Group. Longitudinal study of new eye lesions in children with toxoplasmosis who were not treated during the first year of life. *Am J Ophthalmol*. 2008; 146(3): 375-84.
- Phan L, Kasza K, Jalbrzikowski J, Noble AG, Latkany P, Kuo A, et al.; Toxoplasmosis Study Group. Longitudinal study of new eye lesions in treated congenital toxoplasmosis. *Ophthalmology*. 2008; 115(3): 553-559.e8.
- McLeod R, Boyer K, Karrison T, Kasza K, Swisher C, Roizen N, et al.; Toxoplasmosis Study Group. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(10): 1383-94.
- Baquero-Artigao F; Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71: 535-47.
- Ahlfors K, Ivarsson SA, Johnsson T, Svanberg L. Primary and secondary maternal cytomegalovirus infections and their relation to congenital infection. Analysis of maternal sera. *Acta Paediatr Scand*. 1982; 71: 109-13.
- Baquero-Artigao F. Citomegalovirus congénito: ¿es necesario un cribado serológico durante el embarazo? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28(6): 363-9.
- 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; 40: 100892.
- 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: 353-63.
- Blázquez-Gamero D, Soriano-Ramos M, Vicente M, Pallás-Alonso CR, Pérez-Rivilla A, García-Álvarez M, et al.; for PICCSA Study Group. Prevalence and clinical manifestations of congenital cytomegalovirus infection in a screening program in Madrid (PICCSA Study). *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39(11): 1050-6.
- de la Calle M, Rodríguez-Molino P, Romero Gómez MP, Baquero-Artigao F. Cytomegalovirus seroprevalence in pregnant women in Madrid: First step for a systematic screening. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2023; 41(1): 55-6.

23. Faure-Bardon V, Magny JF, Parodi M, Couderc S, Garcia P, Maillette AM, et al. Sequelae of congenital cytomegalovirus following maternal primary infections are limited to those acquired in the first trimester of pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2019; 69(9): 1526-32.
24. Chatzakis C, Ville Y, Makrydimas G, Dinas K, Zavlanos A, Sotiriadis A. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 223(6): 870-883.e11.
25. 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; 396(10253): 779-85.
26. Martín D, Muñoz N, Fernández-Jaén A, López ML, Jiménez-Ayala MJ, de la Vega F. Infección congénita por citomegalovirus: valor de la resonancia magnética cerebral en el diagnóstico. *Acta Pediatr Esp*. 2007; 65: 461-4.
27. Malm G, Engman ML. Congenital cytomegalovirus infections. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007; 12: 154-9.
28. Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, Boppana S, Britt WJ, Pass RF. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 1997; 130: 624-30.
29. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol*. 2006; 35: 216-20.
30. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez 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: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2003; 143: 16-25.
31. Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol*. 2009; 46 Suppl 4: S22-6.
32. Kimberlin DW, Acosta EP, Sánchez PJ, Sood S, Agrawal V, Homans J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis*. 2008; 197: 836-45.
33. 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: 933-43.