



BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO
TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

TÍTULO: Perfil de factores de riesgo asociados a la infección por citomegalovirus en niños hipoacúsicos del Hospital para el Niño Poblano (revisión de registros clínicos).

PRESENTA:

Maria Fernanda Anívarro Castillo

DIRECTOR DE TESIS:

ASESORES:

Dra. María Lucía Pérez Ricárdez

Infectóloga pediatra. Asesora Experta

QFB. Roxana Pérez Pérez

Área Serología. Asesora Experta

Dr. Miguel Angel Pérez Rodríguez

Audiólogo. Asesor Experto y Metodológico

REVISOR:

PUEBLA, PUE, MES AGOSTO AÑO 2021

ÍNDICE:

1. Antecedentes
 - a. Antecedentes generales
 - b. Antecedentes específicos
2. Planteamiento del problema
3. Justificación
4. Objetivos
 - a. Objetivo general
 - b. Objetivo específico
5. Hipótesis
6. Material y métodos
 - a. Tipo de estudio
7. Diseño de estudio
8. Población
9. Muestra
10. Unidad de análisis
11. Criterios de selección
12. Variables
13. Estrategia de trabajo
14. Ubicación espacio temporal del estudio
15. Técnicas y procedimientos
16. Recolección de información
17. Aspectos éticos
18. Aspectos financieros
19. Cronograma de actividades
20. Resultados
21. Discusión
22. Conclusiones
23. Bibliografía
24. Anexos

1. ANTECEDENTES:

Antecedentes generales:

Infección por CMV

La infección congénita por citomegalovirus (cCMV) es la causa más frecuente de infección congénita en el mundo. La infección congénita por este virus puede causar numerosos trastornos entre ellos, alteraciones sensorineurales auditivas de diverso grado, hasta llegar a la sordera profunda, en una proporción significativa de los niños infectados, en que, desafortunadamente, la mayoría es asintomática (1)

CMV es un virus que pertenece a la familia Herpesviridae conocido como Herpesvirus Humano 5 (HHV-5), siendo un virus ADN, con un genoma de 235 kb y con más de 165 proteínas antigénicas constitutivas. Como miembro de esta familia, es un virus que permanece latente de por vida en el paciente infectado, pudiendo presentar reactivaciones según diferentes condiciones clínicas del hospedero, como puede ser la inmunosupresión, la desnutrición, el uso de corticoides o el embarazo (2) Tiene especial predilección por el tejido reticuloendotelial y el sistema nervioso central (1)

Fisiopatología y Respuesta Inmunológica

Respuesta Innata

Mediada por receptores de tipo Toll (TLRs) reconocen componentes del virión citocinas inflamatorias: interferones de tipo 1 (IFN), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6): reclutan y activan células fagocíticas, como células dendríticas, que pueden fagocitar células infectadas. Las células natural killer (NK) son reclutadas en los sitios iniciales de infección, eliminan a las células infectadas mediante la liberación de proteínas citotóxicas. (1)

Respuesta Adaptativa

Genera control a largo plazo del virus. Mediante respuesta de células T CD8 citotóxicas, son cruciales para el control de las infecciones primarias y para evitar la reactivación.

Las células T CD4 productoras de IFN- γ se han asociado con una disminución de los virus en la orina, por lo tanto, limitan la difusión a nuevos hospedadores.

Las células B podrían prevenir la transmisión a los fetos en el útero, por ejemplo, a través de los anticuerpos maternos. Los primeros anticuerpos de fase aguda en la infección por CMV son IgM que alcanza un pico durante los primeros días de la infección y en la IgG como respuesta de memoria que se elevan de manera más tardía y conservan valores en meseta. (1)

Finalmente produce anticuerpos que se logran medir. Que se usarán más adelante en las variables de esta tesis.

El CMV tiene especial predilección por el tejido reticuloendotelial y el sistema nervioso central (1) el mecanismo de daño en cCMV es una laberintitis, teóricamente hay un daño en varios niveles de la cóclea (1)

Vías de transmisión

La transmisión vertical del CMV puede ocurrir a través de tres vías: intrauterina, perinatal o postnatal inmediato. La transmisión intrauterina es la más importante ya que es la que alcanza los mayores niveles de secuela y puede ocurrir por una primoinfección materna, una reinfección con un serotipo diferente o una reactivación latente. La postnatal puede ocurrir a través de la lactancia materna hasta en un 38% de los casos (RN seronegativos al nacer que se alimentaron con leche materna de madres seropositivas (3)

Epidemiología

La infección primaria materna por citomegalovirus (CMV) en etapas tempranas del embarazo causa la mayoría de las enfermedades congénitas. El rango de susceptibilidad varía de acuerdo de acuerdo con el grupo racial y étnico, con tasas más altas entre africanos, americanos e hispanos. (4)

Infección congénita por CMV es la infección intrauterina más común y afecta entre 0.4% y 2.3% de los recién nacidos en Estados Unidos. Solo aproximadamente 10% al 15% de los infantes infectados presentan evidencia clínica de infección congénita al nacimiento (infección congénita por CMV sintomática), pero este grupo es más probable que experimente secuelas incluyendo pérdida auditiva neurosensorial, déficits cognitivos, motores, y visuales, y convulsiones. (5)

La inmunidad inducida por infección con un tipo salvaje de citomegalovirus (CMV) proporciona a las mujeres un mayor grado de protección contra la adquisición de una segunda infección por CMV y protege al feto de sordera neurosensorial postnatal severa y de daño neurológico. (4)

Para las mujeres que son inmunes al CMV antes de la concepción, la tasa de infección fetal intrauterina es de aproximadamente 1%, y al menos 90% de los infantes infectados son sanos. (4)

Para las mujeres que adquieren CMV durante el embarazo, la tasa de infección varía del 33% al 75% a medida que avanza la gestación, y las tasas de enfermedad puede ser tan alta como 50%, si la infección ocurre durante la primera mitad del embarazo. (4)

La tasa de transmisión vertical incrementa con la presencia de infección en una menor edad gestacional, pero existe mayor riesgo de anomalías fetales y enfermedad sintomática cuando la infección materna ocurre durante el periodo preconcepcional, peri concepcional y durante el primer trimestre de embarazo. (6)

Serología materna

Definición de seroprevalencia: Manifestación general de una enfermedad o una afección dentro de una población definida en un momento dado, medida con análisis de sangre (pruebas serológicas).

La mayoría de los países europeos tienen una seroprevalencia materna del CMV del 40% al 60%. En países en desarrollo la seroprevalencia es > 90%. La seroprevalencia materna depende de la edad, estatus socioeconómico, y paridad. Entre países industrializados hay claras diferencias en la prevalencia, probablemente por la predisposición ligada a la etnia además de diferencias en el comportamiento sexual, asistencia a las guarderías, lactancia y profesión. El esparcimiento del CMV ocurre mediante el contacto cercano con fluidos corporales infectados. Infantes de 1 a 2 años son la fuente más importante de infección para las mujeres en edad reproductiva. (6)

Diagnóstico

Recientes estudios han demostrado que una técnica de biología molecular, la reacción de polimerasa en cadena en tiempo real (RPC-TR) como método diagnóstico hecha en una muestra de saliva antes de las tres semanas de vida, es más efectiva, simple, económica y confiable, para confirmar infección congénita por CMV, que la efectuada en muestras de orina o gota de sangre. Otros métodos diagnósticos como la serología, aislamiento en cultivo celular, antigenemia o técnicas inmunológicas como el Shell-Vial, tienen demora en sus resultados y con diferencias en la interpretación de sus resultados, pero comparativamente muestran una sensibilidad y especificidad semejante para confirmar el diagnóstico (1)

De acuerdo con el libro de interpretación 2021 de los Laboratorios de Clínica Mayo. IgM negativa sugiere que el paciente no ha presentado infección aguda o activa. Sin embargo, un resultado negativo no descarta una primoinfección por CMV. Se ha reportado que los anticuerpos IgM específicos no han sido detectados hasta en un 10 a 30% de sangre de cordón umbilical, en infantes con infección demostrada en la primera semana de vida. Además, hasta el 23% de las embarazadas con primoinfección por CMV no detectaron IgM dentro de 8 semanas post infección. En casos de infección primaria por CMV, donde el tiempo de seroconversión no está bien definido, 28% de las embarazadas no demostraron anticuerpos IgM. Los resultados positivos de IgM CMV indican una infección reciente (primaria, reactivación, reinfección). La IgG CMV positiva infección pasada por CMV. Estos pacientes pueden transmitir CMV a individuos susceptibles a través de la sangre y tejidos. Individuos con IgG CMV negativo, no han tenido exposición o infección previa al CMV, por lo tanto se consideran susceptibles a primoinfección. (7)

En el Hospital para el Niño Poblano se cuentan con las herramientas de apoyo diagnóstico: Serología IgG e IgM para CMV, y carga viral para CMV.

Se ocupa el equipo Cobas e 411, en los cuales se realiza un test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de las Inmunoglobulinas G y M contra CMV en suero y plasma humanos. Es un inmunoensayo de electro

quimioluminiscencia. El analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra en U/ml.

Para IgG los resultados pueden interpretarse de la siguiente manera:

No reactivos <0.5 U/ml

Indeterminados 0.5 - <1.0 U/ml

Reactivos >1.0 U/ml

Para los resultados de IgM pueden interpretarse de la siguiente manera:

No reactivos <0.7 U/ml

Indeterminados 0.7 - <1.0 U/ml

Reactivos >1.0 U/ml

De los cuales únicamente menciona una Especificidad relativa el 98% de acuerdo con el analizador de inmunoensayos con el que contamos en el HNP. Sin embargo, en ambos cabe mencionar que un resultado negativo no descarta por completo la posibilidad de una infección por CMV. Es posible que al momento de la prueba serológica algunos individuos portadores de la infección aguda por CMV se encuentren en un estado incipiente y no presenten cantidades detectables de anticuerpos. Por lo cual siempre será importante la correlación clínica y recordar que en los laboratorios son métodos de apoyo para confirmar la sospecha clínica de CMV. (8)

La prueba de PCR para CMV en saliva tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99.9%. Resultados similares han sido encontrados en la PCR para CMV en orina. Realizar la PCR de manera temprana es crucial, porque después de una corta ventana de tiempo, exposición postnatal, la contracción del virus, puede haber ocurrido ya. Un resultado positivo del PCR no puede diferenciar entre una infección congénita, intrauterina y postnatal. Esto representa un reto diagnóstico. (9)

Prevalencia

La mayoría de los países europeos tienen una seroprevalencia materna del CMV del 40% al 60%. En países en desarrollo la seroprevalencia es > 90%. La seroprevalencia materna depende de la edad, estatus socioeconómico, y

paridad. Entre países industrializados hay claras diferencias en la prevalencia, probablemente por la predisposición ligada a la raza además de diferencias en el comportamiento sexual, asistencia a las guarderías, lactancia y profesión. El esparcimiento del CMV ocurre mediante el contacto cercano con fluidos corporales infectados. Infantes de 1 a 2 años son la fuente más importante de infección para las mujeres en edad reproductiva. (6)

En el otro extremo de la vida reproductiva, la edad materna mayor de 35 años es un factor de riesgo para anomalías cromosómicas y desarrollo de hipoacusia y sordera. (10)

La prevalencia de infección por CMV incrementa con la creciente seroprevalencia materna por CMV. (6)

En metaanálisis, Kenneson & Cannon, encontraron tasas de transmisión vertical de 32% y 1.4% para infecciones primarias e infecciones no primarias, respectivamente. (11)

Prevención

Un número de prometedoras intervenciones que han sido propuestas para la infección congénita por CMV, como la educación de higiene de manos para prevenir infección primaria entre mujeres embarazadas, tamizajes prenatales para identificar candidatas a inmunoglobulina hiperinmune o para terapias antivirales. Y tamizajes en recién nacidos para el diagnóstico temprano de la pérdida auditiva o tratamiento con antivirales. (11)

Sin embargo estas intervenciones de salud pública rara vez son implementadas debido a preocupaciones sobre su efectividad, seguridad, costo beneficio y debido a falta de consciencia sobre la magnitud de la carga de enfermedades congénitas por CMV (11)

Antecedentes específicos

Cada año en los Estados Unidos un estimado de 40 000 embarazadas adquiere infección primaria por citomegalovirus (CMV) durante el embarazo, de las cuales, aproximadamente 8 000 de sus infantes desarrolla daño

neurológico permanente severo. Actualmente se considera que la infección por CMV es la primera causa de daño neurológico severo en la infancia comparada con menor daño que provocan: meningitis bacteriana, infecciones congénitas por toxoplasmosis y rubeola e infección neonatal por virus herpes (4)

En Latinoamérica tiene prevalencia de 1.6% y específicamente en México se estima que alrededor de 10 millones de personas tienen algún tipo o grado de problema auditivo, de las cuales entre 200,000 y 400,000 presentan sordera total. Por otra parte, en México cada año nacen entre 2,000 y 6,000 niños con sordera congénita. (12)) Estas cifras ponen de manifiesto que los trastornos auditivos constituyen un importante problema de salud pública en nuestro país (12))

Estudios en la comprensión de hipoacusia causada por CMV congénito

El primer artículo de pérdida auditiva por infección congénita de CMV fue publicado en 1964 por Medearis et al. (13) en el que intentan resumir información relevante para analizar las posibles secuelas de una infección viral que ocurre durante el embarazo.

Menciona como apartado el CMV, que los recién nacidos con infección por CMV se pueden recuperar de las afecciones hematológicas, hepáticas y pulmonares causadas por la enfermedad, solo para quedarse con las secuelas de sistema nervioso central.

Microcefalia, deficiencias funcionales cerebrales focales caracterizadas por incoordinación, espasticidad, convulsiones, sordera, rangos de IQ de 30 a 50, son las manifestaciones que han sido observadas. (13) Siendo reportadas en el artículo desde 1964.

Estudios retrospectivos realizados en una población de niños sordos reportaron una frecuencia de pérdida auditiva relacionada con CMV congénito del 2% al 18%. Sin embargo, se asume que la infección congénita por CMV asintomática, como causa de pérdida auditiva puede ser más alto de lo que actualmente se cree. (6)

Factores de Riesgo para el desarrollo de hipoacusia

De acuerdo a los Principios y pautas para la detección temprana e intervención auditiva Mencionan factores generales que predisponen a pérdida auditiva como lo son: Antecedentes heredo familiares de hipoacusia, infección durante la gestación (agentes TORCH), edad materna, menor de 15 y mayor de 35 años, prematuridad, asfixia perinatal, hipoxia, fase III de la ventilación, sepsis, hiperbilirrubinemia, meningitis. En general son pacientes que se encuentran normalmente hospitalizados en UCIN (14)

Los factores audiológicos para hipoacusia son alteraciones en pruebas auditivas, en las que de manera objetiva se distingue algún grado o sospecha de hipoacusia. (14)

Varios factores de riesgo parecen estar relacionados con la infección congénita por CMV, en Estados Unidos la prevalencia al nacimiento es alta entre infantes nacidos en mujeres afroamericanas y con bajo estatus socioeconómico.

Infección materna por VIH, seroconversión de CMV durante el embarazo, nacimiento prematuro, admisión en unidad de cuidados intensivos neonatales y edad materna joven fueron identificados como factores de riesgo por infección por CMV congénita. Estos factores de riesgo sugieren que las intervenciones podrían ser más eficientes, si son dirigidas hacia ciertos grupos. (5)

Intervenciones del sistema nervioso central en niños por infección congénita por CMV sintomática -evidenciada por la presencia de microcefalia, convulsiones, tono anormal, o corioretinitis al nacimiento han demostrado predecir el desarrollo de los déficits motores y cognitivos. Sin embargo, los predictores o factores de riesgo, para pérdida auditiva en niños con infección congénita por CMV aún no han sido identificadas ni descritas. (5)

Se desconoce si los hallazgos clínicos al nacer son útiles para identificar a los niños con riesgo de desarrollar pérdida auditiva. (5)

De acuerdo con el estudio de Lisa B. Rivera et al, que habla respecto a los predictores de pérdida auditiva en niños con infección sintomática por CMV; en su estudio sugiere que los niños que presentan: petequias, hepatoesplenomegalia, retraso en el crecimiento intrauterino, hepatitis, trombocitopenia, con o sin anomalías neurológicas; presentan un riesgo

elevado de presentar pérdida auditiva. (5) Sin embargo no mencionan relación con género, edad, estado nutricional.

En los últimos 50 años, numerosos estudios exploraron la relación entre infección por CMV y pérdida auditiva. Hoy en día CMV es reconocido, como la causa más común no genética en infantes con pérdida auditiva neurosensorial y una importante causa del retraso en el desarrollo neurológico. (6)

La mayoría de los niños con CMV son asintomáticos y por lo tanto no son diagnosticados al nacimiento. Sin embargo, del 7% al 15% de los pacientes clínicamente asintomáticos pueden desarrollar secuelas tardías incluyendo pérdida auditiva neurosensorial, que es por mucho la secuela más común. (6) El impacto de CMV congénito en México está mal definido, debido a que no hay tamizaje sistemático en los recién nacidos y la mayoría de los infantes son asintomáticos al nacimiento (6)

Tamizajes audiológicos

Hay dos estudios que se utilizan para realizar estas pruebas de screening: las emisiones otoacústicas (EOA) y los potenciales evocados auditivos automatizados (PEAT-A). Las EOA detectan la función de las células ciliadas externas, no la de las células internas, quienes son los verdaderos transductores del sonido, en las situaciones en que hay daño de las células ciliadas internas con preservación de las externas, las EOA darán un resultado falsamente negativo, con resultado “pasan”. Este fenómeno es ampliamente conocido en hipoacusia asociada a prematurez, hipoxia y algunos ototóxicos, en quienes solo se debe realizar screening con PEAT-A. (1)

Por esta razón, muchos autores recomiendan realizar el estudio de screening a todos los RN con PEAT-A, aun considerando el aumento en tiempo y eventualmente en el aumento de los costos (1)

El Reflejo estapedial protege al oído interno de ruidos intensos, se desencadena una contracción refleja del musculo estapediano que provoca una rigidez en la cadena osicular, cuando la audición de un sonido se realiza a una intensidad entre 70 y 80 dB por encima del umbral de audición del paciente.(1)

Provee de información acerca de la función del sistema auditivo. Es más exacta para el diagnóstico de la audición normal y de las hipoacusias profundas, forma parte del grupo de pruebas diagnósticas para el cribado auditivo. La presencia de dicho reflejo evidencia la existencia de audición. La ausencia refiere hipoacusia. (1)

Vigilancia Audiológica

Independientemente del método utilizado en la etapa neonatal, algunos pacientes desarrollan hipoacusia en los primeros años de vida. Es por esto que las academias, tanto la americana de pediatría como la de otorrinolaringología, recomiendan realizar un segundo screening auditivo universal entre los 3 y 4 años de vida (1)

La mayor importancia de la detección oportuna se basa en los tiempos y grados en los que la plasticidad cerebral, ya que el potencial del desarrollo lingüístico disminuye en relación con la edad de intervención. Cuanto más tiempo se deje pasar antes de iniciar la intervención adecuada, más difícil será lograr un buen desarrollo del lenguaje oral que es fundamental para el desarrollo integral del individuo, en el que se incluyen la adquisición de la lectura y la escritura como puntos de partida del desarrollo cognitivo y cultural. El periodo crucial para que la intervención sea exitosa es a los 18 meses de edad. Después de esa edad, el potencial para el desarrollo del lenguaje disminuye con gran rapidez hasta llegar al punto en que la intervención tardía se convierte en algo casi inútil. (12)

En particular, los estudios de la historia natural del CMV en población son escasos, y aproximan una prevalencia de la enfermedad y carga de mortalidad. Sin embargo, se estima que la carga económica por infección congénita CMV es similar a la de rubeola congénita antes de la introducción de la vacuna. (6) Un número de prometedoras intervenciones que han sido propuestas para la infección congénita por CMV, como la educación de higiene de manos para prevenir infección primaria entre mujeres embarazadas, tamizajes prenatales

para identificar candidatas a inmunoglobulina hiperinmune o para terapias antivirales. Y tamizajes en recién nacidos para el diagnóstico temprano de la pérdida auditiva o tratamiento con antivirales. (11)

Sin embargo, estas intervenciones de salud pública rara vez son implementadas debido a preocupaciones sobre su efectividad, seguridad, costo beneficio y debido a falta de consciencia sobre la magnitud de la carga de enfermedades congénitas por CMV (11)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo con los estudios consultados se tienen identificados algunos los factores asociados que presentan los pacientes infectados por citomegalovirus para desarrollar hipoacusia a futuro. Sin embargo, se buscó identificar los factores de riesgo en pacientes infectados por CMV en el HNP.

Por lo cual surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el perfil de factores de riesgo asociados a la infección por citomegalovirus en niños que desarrollaron hipoacusia en el HNP en el período 2018 - 2020?

3. JUSTIFICACION

Magnitud del problema, Originalidad, Factibilidad y Viabilidad.

En México se ha estudiado los factores de riesgo asociados a la infección por citomegalovirus mencionados en la Guía de práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por citomegalovirus en la edad pediátrica (15), sin embargo, no hay estudios nos permitan conocer las características del tipo de perfil de riesgo asociados a la infección por citomegalovirus e hipoacusia en nuestro país.

En el Hospital para el Niño Poblano a pesar de no contar directamente con una población materna de estudio, se reciben recién nacidos con enfermedades asociadas, algunas de ellas, con factor de riesgo para tener infección por CMV e hipoacusia.

El estudio será de utilidad para disminuir la morbilidad de los pacientes con infección por CMV, e identificar tempranamente factores de riesgo para el desarrollo de hipoacusia, reduciendo así las secuelas asociadas a la infección y mejorando la calidad de vida.

Es factible y viable porque se cuenta con el personal especializado para realizar dicha investigación (audiólogo e infectólogo), además de que se tienen las pruebas serológicas para citomegalovirus y el equipo necesario para la valoración audiológica de nuestra población de estudio.

4. OBJETIVOS

Generales:

- Describir los factores asociados a la infección de citomegalovirus que condicionan hipoacusia en pacientes del HNP

Específicos:

- Describir cual es la distribución de los factores asociados en base al sexo.
- Identificar las características socio demográficas (edad, sexo, estado nutricional, síntomas acompañantes) de los casos de pacientes con citomegalovirus e hipoacusia.
- Describir cual fue la edad media entre la aparición de los síntomas y su atención médica.
- Establecer el porcentaje de pacientes con citomegalovirus referidos para valoración auditiva.

5. HIPOTESIS

Debido a que el alcance del estudio es descriptivo, no desarrolla hipótesis antes de recolectar datos. El estudio descriptivo puede generar hipótesis cuando se intente pronosticar un hecho o cifra.

6. MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio:

- Naturaleza de la pregunta: cualitativo
- Actitud del equipo de observadores: observacional
- Asociación de variables: descriptivo
- Ejecución en el tiempo: transversal
- Momento en que se obtiene la información del resultado en relación con la maniobra: retrolectivo.
- Número de sedes: unicéntrico
- Tipo de población: homodémico

7. DISEÑO DE ESTUDIO

Cualitativo:

- Teoría fundamentada

8. POBLACION:

Se identificaron expedientes electrónicos del HNP con diagnóstico de infección por citomegalovirus, periodo 2018-2020

Población de base: número total de expedientes con diagnóstico de infección por citomegalovirus.

Población de estudio: todos los expedientes que reúnen los criterios de inclusión

9. MUESTRA

Tamaño de muestra:

Censal, se tomaron todos los expedientes que reunieron los criterios de inclusión. Ya que se cuenta con una base de datos de fácil acceso

Tipo de muestreo:

Muestreo no probabilístico, muestreo por conveniencia. Se seleccionaron a los individuos que convienen al investigador para la muestra. Se realizó el estudio sobre los pacientes del Hospital para el niño poblano.

10. UNIDAD DE ANALISIS

Pacientes del Hospital para el Niño Poblano con infección congénita por CMV que desarrollan hipoacusia, y su perfil de factores de riesgo.

11. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

Menores de 18 años

Serología positiva (Con IgG e IgM en el Laboratorio entre el 2018 – 2020)

Criterios de exclusión

Sujetos que no tengan estudios audiológicos.

Sujetos prematuros menores de 28 semanas de gestación

Antecedentes de hipoacusia en padres o abuelos

Criterios de eliminación

Expedientes con estudios incompletos

12. VARIABLES

-Definición conceptual:

Hipoacusia: disminución la capacidad auditiva.

Infección por citomegalovirus: Invasión y multiplicación de virus en los tejidos de un organismo.

-Definición operacional:

Hipoacusia: potenciales auditivos de tallo con resultados mayor de 40

Decibeles y/o emisiones otacústicas ausentes.

Infección por citomegalovirus: presencia de IgG, IgM para citomegalovirus

Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
Edad	Cuantitativa discreta	De razón	Años	Evaluador
Sexo	Cualitativa	Nominal dicotómica	Femenino Masculino	Evaluador

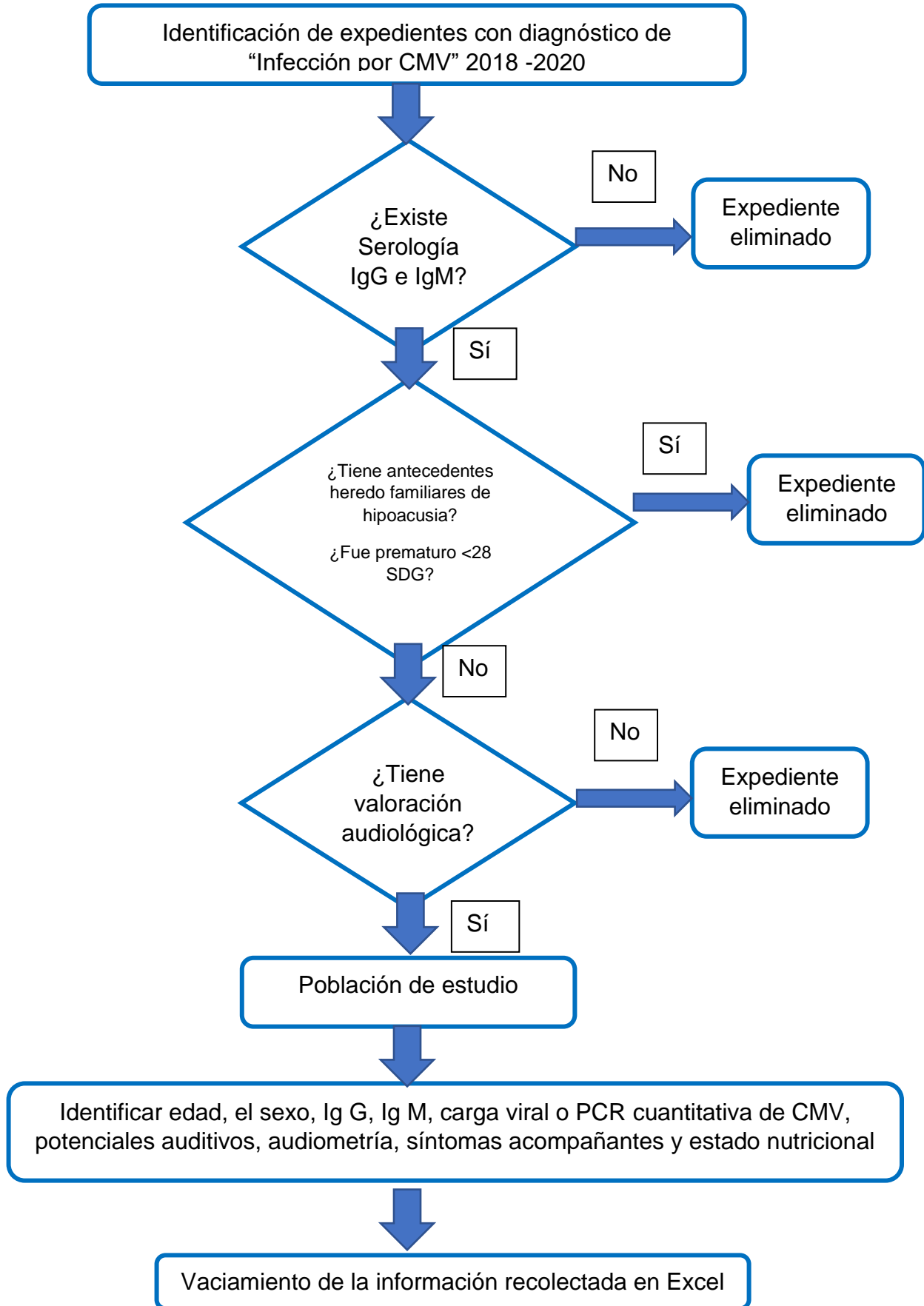
IgG	Cuantitativa discreta	De razón	Mg/dl	Aparato mecánico
IgM	Cuantitativa discreta	De razón	Mg/dl	Aparato mecánico
Carga viral	Cuantitativa discreta	De razón	Mg/dl	Aparato mecánico
Potenciales auditivos de tallo	Cuantitativa discreta	De razón	dB	Equipo electrofisiológico
Emisiones otacústicas	Cualitativa	Nominal dicotómica	Presente Ausente	Evaluador
Reflejo estapedial	Cualitativa	Nominal dicotómica	Presente Ausente	Evaluador
Síntomas acompañantes	Cualitativa	Nominal politómica	Petequias Trombocitopenia Hepatomegalia Hepatitis Anormalidades neurológicas Prematurez	Evaluador
Estado nutricional	Cualitativa	Nominal Politómica	Obesidad/ /Normal/ Desnutrición Leve / Desnutrición Moderada / Desnutrición Severa	Evaluador
Tratamiento con Valganciclovir	Cualitativa	Nominal dicotómica	Sí / No	Evaluador

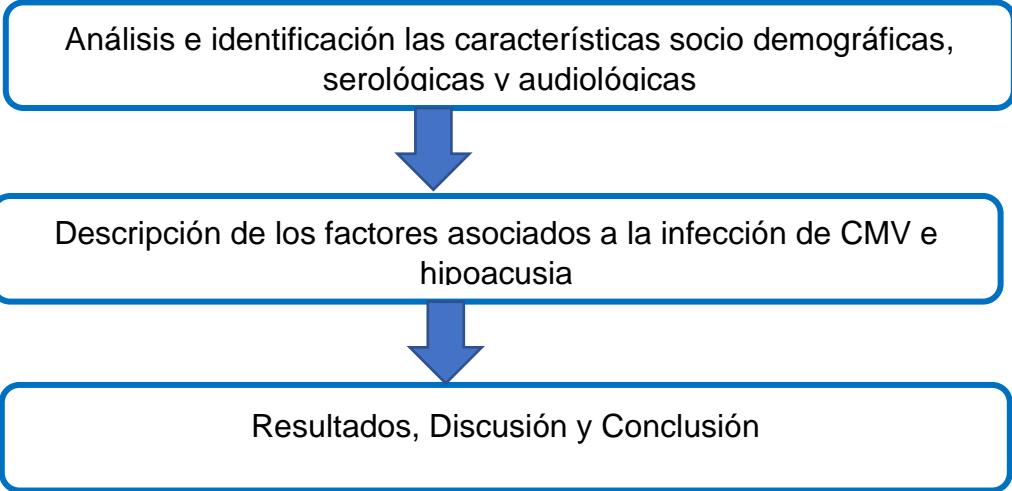
Nivel socioeconómico	Cualitativa	Nominal Politémica	Bajo / Medio / Alto	Evaluador
Edad Materna	Cuantitativa discreta	De razón	Años	Evaluador

13. ESTRATEGIA DE TRABAJO

Se identificaron por medio del sistema propio del Hospital para el Niño Poblano, los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Infección por citomegalovirus confirmado en la hoja frontal del mismo documento. Mediante la revisión de los mismos, se identificaron el número de pacientes con hipoacusia atendidos en el Hospital para el niño poblano entre el 2018 y 2020. Se identificó la edad, el sexo, Ig G, Ig M, carga viral o PCR cuantitativa de CMV, potenciales auditivos, audiometría, síntomas acompañantes y estado nutricional. Una vez recolectada la información se vació en una base de datos en excel para su análisis e identificación las características socio demográficas (edad, sexo, estado nutricional, síntomas acompañantes) y así se describieron los factores asociados a la infección de citomegalovirus que condicionan hipoacusias pacientes del HNP. Se describió cual es la distribución de los factores asociados en base al género, así como la edad media entre la aparición de los síntomas y su atención médica. Se estableció el porcentaje de pacientes con citomegalovirus referidos para valoración auditiva.

Diagrama de trabajo





14. UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en el Hospital para el Niño Poblano del 2018 al 2020

15. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTO

Se utilizó estadística descriptiva empleando porcentajes, promedio, media y mediana. Se empleó regresión lineal múltiple para ajuste de variables.

16. RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Se utilizó el sistema de expediente electrónico del Hospital para el niño poblano

17. ANÁLISIS DE INFORMACION

Los datos se capturaron en Excel de Office para su análisis

18. ASPECTOS ÉTICOS

Se realizó basándose el Reglamento de la Ley general de Salud en materia de investigación para la salud, así como en los principios éticos básicos emitidos del Informe Belmont, la Declaración de Helsinki y el Manual de Ética de Investigación del Hospital para el Niño Poblano.

19. ASPECTOS FINANCIEROS

Los propios del tesista.

20. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES. GRAFICA DE GANTT

	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
REVISION BIBLIOGRAFICA																							
PRESENTACION DE PROTOCOLO																							
ACEPTACION DE PROTOCOLO																							

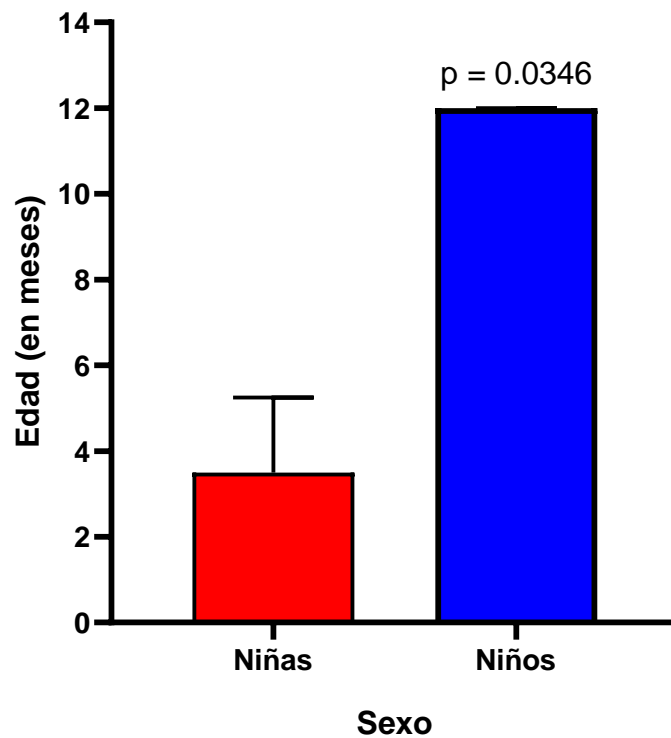
RECOLECCION DE DATOS																				
PRESENTACION DE AVANCES																				
OBTENCION DE DATOS																				
ANALISIS DE DATOS																				
PRESENTACION DE RESULTADOS																				

21.RESULTADOS

Se documentaron 37 expedientes de pacientes con el diagnóstico activo de infección por citomegalovirus, identificados por el sistema electrónico del Hospital para el Niño Poblano del 2018 al 2020, de los cuales a 12 pacientes se les realizó valoración audiológica.

De los 12 pacientes que cumplieron los criterios fueron 6 niñas, 6 niños.

La mediana de la edad del grupo: 5.5 (rango intercuartílico [RIC] 2.25 – 12) meses.



Edad niñas: 3.5 (RIC 2 – 5.25) meses.

Edad niños: 12 (RIC 8.75 – 12) meses.

SEROLOGIA DE CMV

IGG (mg/dl)		IGM (mg/dl)		CARGA VIRAL	
	13.6		3.4		123
	55.9		0.19		178
	74.5		0.44		
	212		6.7		265
	42		0.8		
	132.5		0.19		2960
	131		0.19		
	346		0.27		0
	81		7		
	439		0.45		
	320		1.6		
Media	168	Media	1.93	Mediana	178

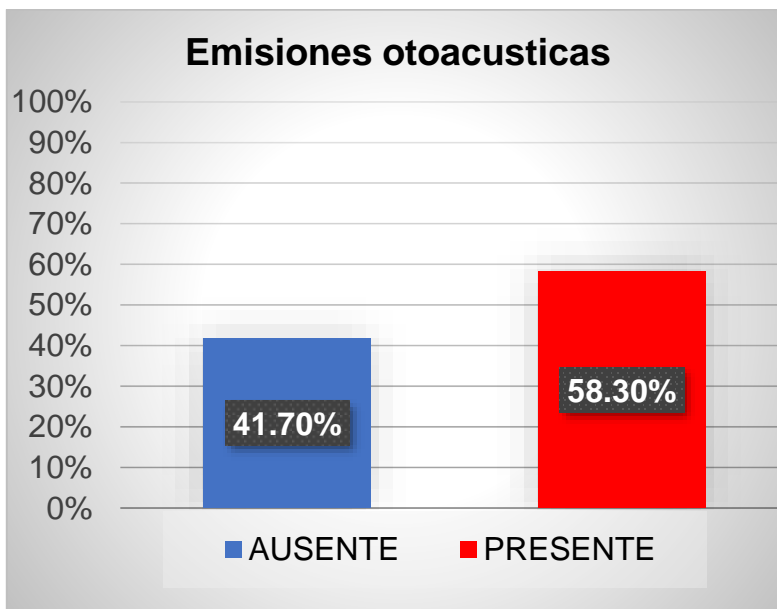
Media IgG (n = 11): 168 (\pm 141.9) mg/dL

Media IgM (n = 11): 1.93 (RIC 0.19 – 7)mg/dL

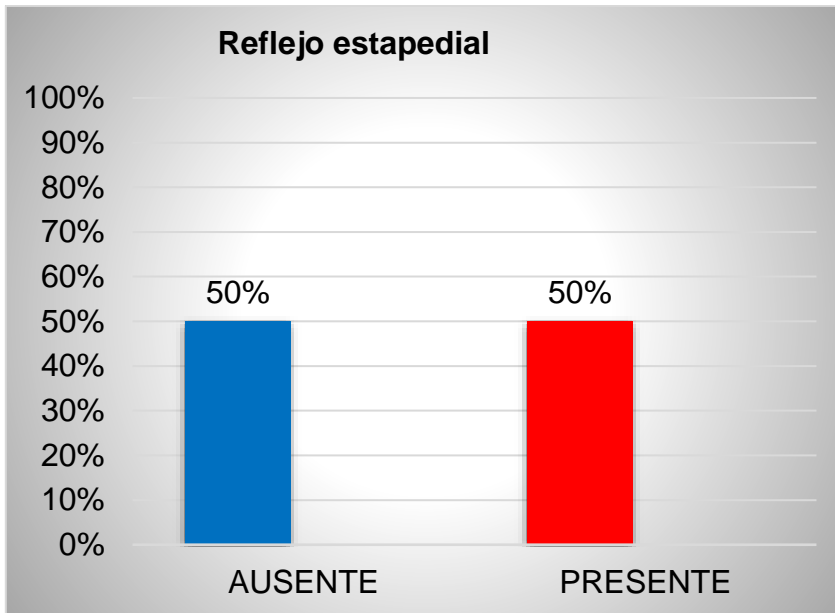
Mediana Carga viral (n = 5): 178 (RIC 61.5 – 1,613)

POTENCIALES AUDITIVOS DE TALLO	
DECIBELES	
	80
	40
	40
	80
	80
	40
	80
	40
	40
	60
Media	50

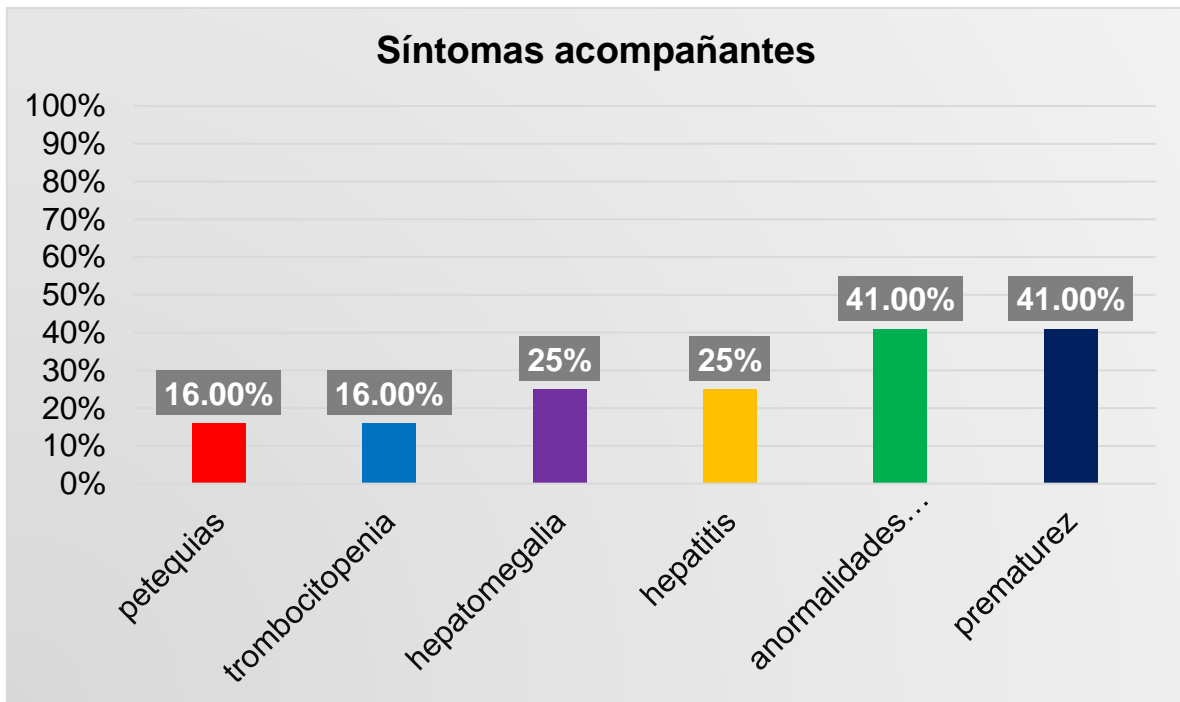
Potenciales evocados (n = 11): 50 (RIC 40 – 80) dB.



Emisiones otoacústicas: 41.7 % ausente, 58.3 % presente.

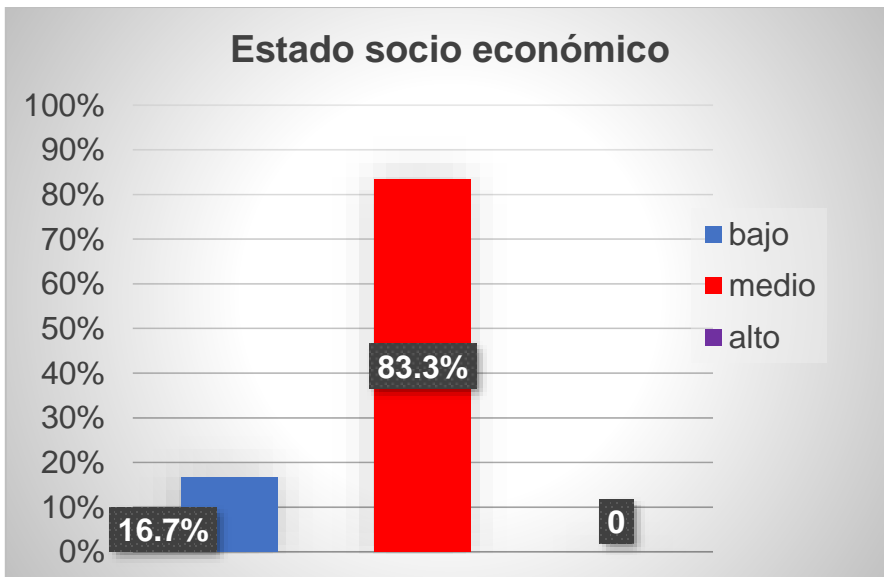
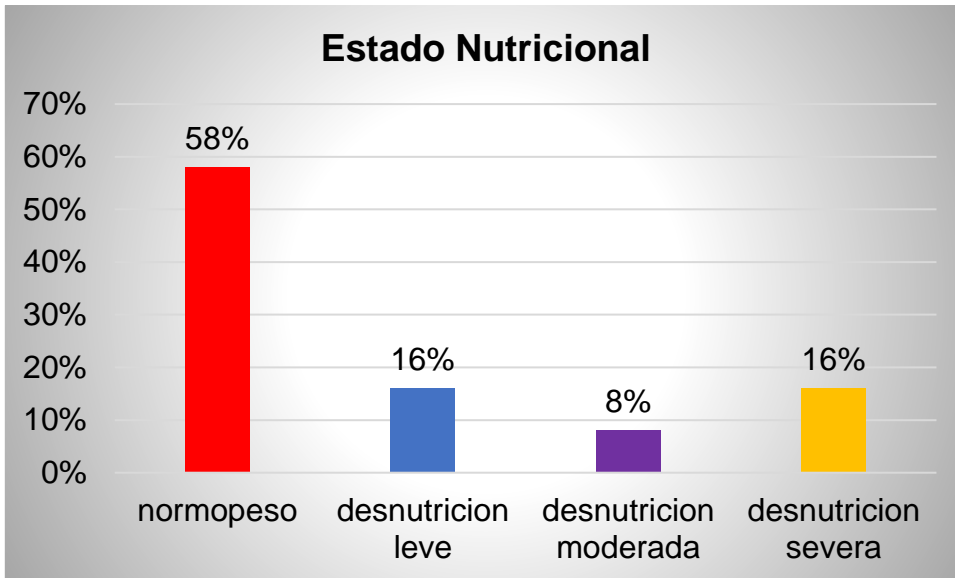


Reflejo estapedial (n = 10) 50 % ausente, 50 % presente.
50% normooyentes, 50% probable neuropatía



Frecuencia de las síntomas acompañantes de los 12 pacientes presentaron las siguientes

- Petequias: 16.7 % presente.
- Trombocitopenia: 16.7 % presente.
- Hepatomegalia: 25 % presente.
- Hepatitis: 25 % presente.
- Anormalidades neurológicas: 41.7 % presente.
- Prematurez: 41.7 % presente.

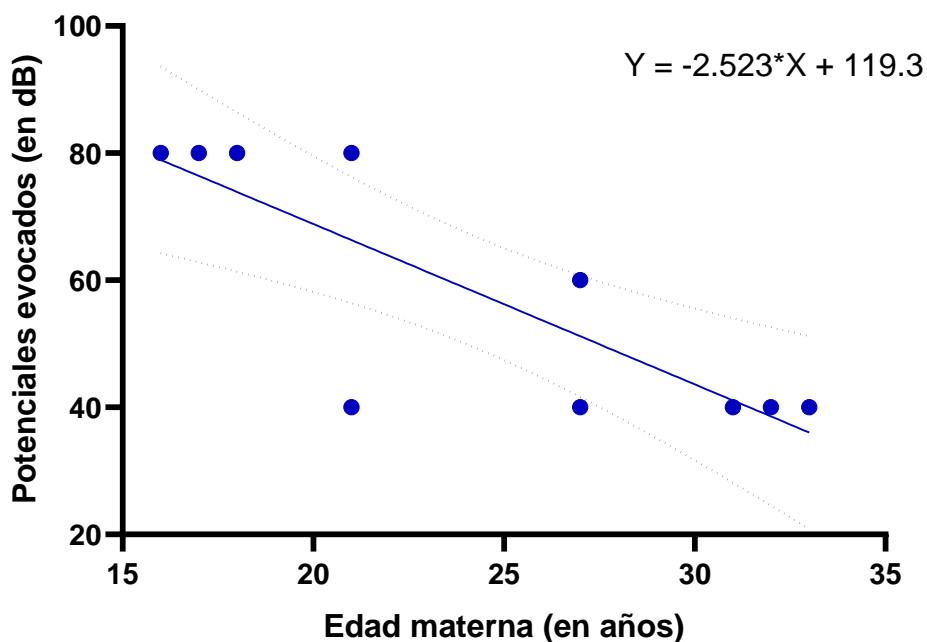


Nivel socioeconómico: bajo 83.3 %, medio 16.7 %

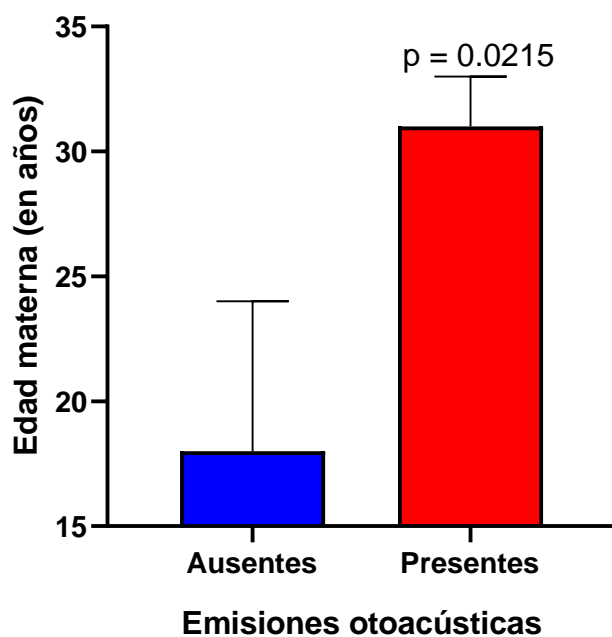
Edad Materna en años	
	18
	32
	21
	21
	16
	33
	17
	27
	31
	27
	21
	33
Media	24.75

Media de la edad materna: 24.8 (\pm 6.5) años.

Respecto a los valores numéricos, los potenciales evocados se correlacionaron inversamente con la edad materna de los participantes (ρ de Spearman -0.822, $p = 0.004$); lo que significa que, a mayor edad de las madres de los participantes, menor fue el valor de los dB a los que respondieron los seleccionados. Con el resto de las variables no se encontraron asociaciones o diferencias estadísticamente significativas.

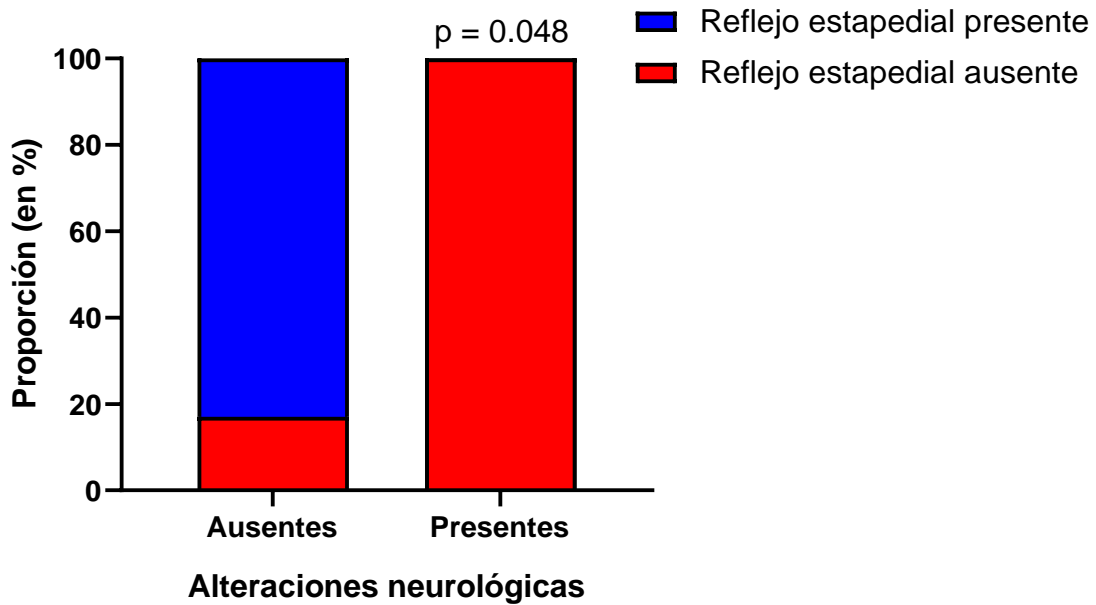


Asimismo, la edad materna fue mayor entre el grupo de pacientes donde se evidenciaron emisiones otoacústicas (31 RIC 21 -33 frente a 18 RIC 16.5 – 24).

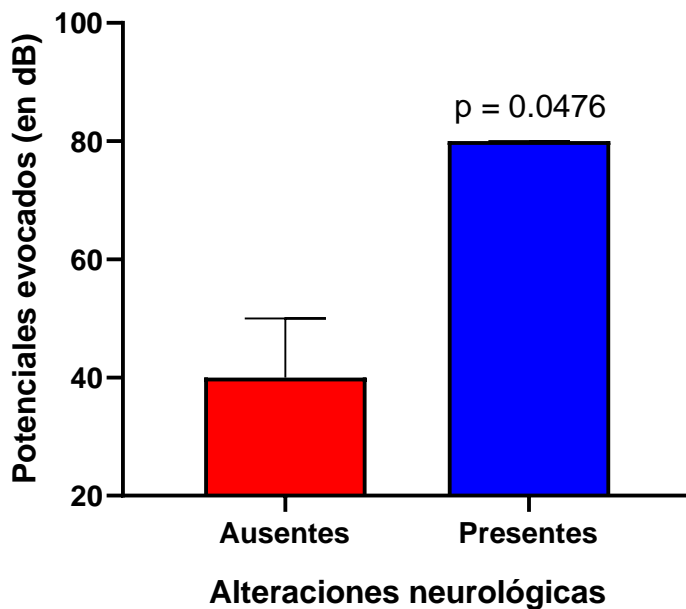


Y entre los pacientes con reflejo estapedial presente. De igual manera, la totalidad de los pacientes que presentaron anomalías neurológicas presentaron un reflejo estapedial ausente, mientras que solo en el 16.7 % de los pacientes sin

alteraciones el reflejo estuvo ausente. Sin embargo, esta asociación estadísticamente significativa no fue hallada en las emisiones otoacústicas.



El umbral de detección de la onda V fue igual a 80 dB en la mayor parte de los pacientes con alteraciones neurológicas en los potenciales auditivos de tallo cerebral, y se encontró el umbral de detección a 40 dB en los pacientes sin alteraciones neurológicas.



22. DISCUSION

Del total de niños con CMV congénito, solo el 33% tuvo valoración audiológica, del resto no se realizó, se desconoce la causa.

Comparado con los estudios consultados como Rivera B. (5) Palma S (16) , de todo el grupo que presento CMV congénito, todos tuvieron un valoración audiológica.

En el HNP la realización de valoración audiológica fue menor comparada con los estudios previamente mencionados.

Los niños que no presentaron valoración audiológica a pesar del CMV congénito, podrían estar en riesgo de desarrollar hipoacusia durante la infancia, con consecuente retraso en el desarrollo de lenguaje.

Del grupo con de pacientes con CMV congénito que tuvieron valoración audiológica, el 42% desarrollo algún grado de hipoacusia al momento del estudio. El 58% restante, al momento de la valoración audiológica aparentemente no presentaron hipoacusia.

En cuanto a afección por CMV, no se observaron diferencias significativas entre del sexo masculino y femenino. Se afectaron en mismo proporción. En el artículo de Rivera B. (5) mencionan, no presentar predilección de género.

En promedio la edad para diagnóstico de CMV y valoración por hipoacusia fue a los 5 meses. En los estudios reportados por la literatura, el diagnóstico de infección congénita por CMV se realizó en las primeras 2 semanas de vida, mediante el aislamiento del virus en cultivo o usando PCR en sangre orina o saliva obtenida (9)

La diferencia de tiempos en el diagnóstico de CMV y valoración audiológica puede deberse a varios factores: Primero el Hospital para el Niño Poblano es un tercer nivel de referencia que no cuenta con tococirugía. El ingreso de recién nacidos es principalmente para malformaciones congénitas, dando tratamiento a la infecciones congénitas principalmente en las Unidades Neonatales donde nacen los pacientes.

Como segundo factor las pruebas para su diagnóstico difieren, a pesar de ser un tercer nivel, las PCR o cargas virales no son un estudio de primer envío en la sospecha de CMV congénito, debido al alto costo y a que no se encuentra con resultados pronto de los laboratorios. Por costos y tiempos se envían de primera instancia estudios serológicos para detección de IgG e IgM. Dejando la PCR en sangre para seguimiento del tratamiento. También cabe recalcar que no se cuenta con cultivos virales para aislamiento de CMV, ni PCR en orina y saliva.

En las valoraciones audiológicas de las niñas se identificó 16% de las mujeres presentaban hipoacusia moderada a severa, mientras que los varones 25% presentaron hipoacusia severa. En la afección por hipoacusia la literatura no menciona prevalencia de sexo.

Tomando en cuenta como valores para IgG e IgM, por encima de 0.5 U/ml y 0.7 U/ml respectivamente. Se hizo una media de los valores séricos de IgG que presentaron los pacientes con CMV, fueron de 168, y de IgM de 0.45. Esto se puede interpretar como que tuvieron exposición al virus y desarrollaron una respuesta de inmunológica.

Los valores serológicos en diversos estudios, no han mostrado correlación con el comportamiento de las secuelas auditivas; debido a que el comportamiento de la presentación de pérdida auditiva por CMV es heterogéneo como se menciona en el artículo de Allison M. Dobie del 2017.

En los paciente que se realizo carga viral sanguínea para valorar la respuesta al tratamiento la media de carga viral fue 178. Esta no se le realizo a los 12 pacientes, únicamente a 5, como seguimiento a la terapia antiviral con valganciclovir y disminución de los valores.

De las valoraciones audiológica se realizaron potenciales evocados con media de 50 db. Clasificado como hipoacusia leve =>40, moderada =>60 db y severa de =>80 db.

La mitad de los pacientes presento reflejo estapedial presente, y el resto ausente, por ausente significa sospecha de pérdida auditiva. En los demás estudios no valoraron reflejo estapedial.

Dentro de las emisiones otacústicas de los 12 paciente infectados con CMV, 41 estuvieron ausente y 58% presentes. Mas de la mitad tuvieron presentes las emisiones otacústicas a pesar de la infección por CMV. Las emisiones otacústicas revelan la funcionalidad de la cóclea. Cabe recordar el mecanismo de daño en CMV es una laberintitis, teóricamente hay un daño en varios niveles de la cóclea. Esto se relaciona con lo mencionado en la literatura de Jacob Cohen en 2014, menciona que el CMV, tiene claramente, un tropismo especial por la cóclea.

Respecto a los estudios audiológicos reportados en los pacientes, se confirmaron los factores audiológicos de hipoacusia, previamente mencionados en “Principios y pautas para la detección temprana e intervención auditiva” (14). Donde alteraciones en las emisiones otacústicas y potenciales auditivos reflejan un grado o sospecha de hipoacusia.

De los síntomas acompañantes de mayor frecuencia en presentación relacionada con pérdida auditiva la prematurez y alteraciones neurológicas fueron cada una de 41.7%, las alteraciones a nivel plaquetario de 17% y hepático 25%, en relación con la perdida auditivo. En el estudio de Lisa B. Rivera, se presentaron los siguientes porcentajes hepáticas 54%, plaquetarias 78%, neurológicas 46% y prematurez 22% guardan relación a la hipoacusia. Los trastornos neurológicos son muy similares. La prematurez fue más frecuente que lo reportado, mientras que las alteraciones hepáticas y plaquetarias resultaron menores respecto a la literatura.

La tendencia en el perfil apunta a un bajo nivel socioeconómico. Previamente ya mencionada en la bibliografía de Lisa B del 2017, refiere que en bajos estatus económicos presentan una alta prevalencia de infección congénita por CMV.

Se confirma en este estudio, como factor de riesgo referido.

En cuanto a la edad materna media fue de 24 años, en los artículos menciona madres jóvenes con menor exposición previa al CMV salvaje comentado por Stuart P 2013. Entre más joven la madre, el riesgo de contraer CMV y también de hipoacusia es mayor. En este estudio no se pudo tomar niveles séricos maternos de IgG e IgM. Para definir el tipo de infección materna que pudo desarrollar infección en el producto.

Sin embargo de acuerdo a la literatura, menciona Peñalosa (10) el otro extremo de la vida reproductiva, la edad materna mayor de 35 años es un factor de riesgo para anomalías cromosómicas, que a su vez aumentan el riesgo de hipoacusia y sordera. La muestra de edades maternas tuvo como límite superior encontrado de 33 años. Por lo cual se comenta la anterior aseveración.

Las madres con edades inferiores a los 30 años presentaron riesgo de desarrollar en sus hijos hipoacusia de leve a severa, luego de infección congénita por CMV. Sin embargo, las madres menores de 19 años tienen mayor riesgo de tener hijos con hipoacusia profunda o severa, esto en comparación con las pacientes con mayor edad. Eso asociado a aumento de respuesta inmunológica materna durante la primoinfección en el embarazo. Así como paso de anticuerpos maternos hacia el producto y activación de respuesta inflamatoria en el producto con afección a órganos como: hígado, bazo, cerebro, oído, médula ósea. Por predominio de trofismo a órganos retículo endotelial y sistema nervioso central (1)

De las limitaciones del estudio, al ser un total de 12 pacientes, por la edad y comorbilidades, algunos contaron con factores de riesgo generales para el desarrollo de hipoacusia. No se incluyeron los factores de riesgo generales para delimitar o excluir a los pacientes debido al escaso número de pacientes encontrados durante el estudio, ya que generaría una población todavía menor.

23. CONCLUSIONES

1. La edad pediátrica predominante son lactantes menores de 12 meses, tardía para una prevención de progresión de la hipoacusia.
2. La determinación serológica de la concentración de IgM e IgG en este estudio no guarda relación con el grado de hipoacusia.
3. La infección congénita por CMV se asoció a hipoacusia neurosensorial
4. Los síntomas asociados a hipoacusia fueron principalmente alteraciones neurológicas y prematurez.
5. El desarrollo de hipoacusia secundaria a CMV se presentó en nuestro estudio, fue predominantemente en varones.
6. El grado de hipoacusia asociado por infección congénita por CMV fueron de leve a severa.
7. La mayoría de los casos que presentaron hipoacusia fue severa.
8. El nivel socioeconómico bajo fue una característica relacionada con la infección congénita por CMV e hipoacusia.
9. En nuestro estudio la edad materna inferior a los 24 años se relacionó con la infección congénita por CMV y desarrollo de hipoacusia.
10. Los hijos de madres con edad inferior a 24 años presentaron con mayor frecuencia hipoacusia severa.

24. BIBLIOGRAFIA

1. Jacob cohen v., D. Mauricio cohen v. Citomegalovirus congénito: rol etiológico en la sordera del niño. Rev. Med. Clin. Condes - 2014; Volumen 25, número 3 p 425-431 (1)
2. Aidan Dolan, Charles Cunningham, Ralph D. Hector, Aycan F. Hassan-Walker, Lydia Lee, Clare Addison, Genetic content of wild-type human cytomegalovirus Journal of General Virology (2004), volumen 85, p 1301–1312 (2)
3. Terri B. Hyde, D. Scott Schmid and Michael J. Cannon. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. Rev. Med. Virol. 2010; 20: 311–326.(3)
4. Stuart P. Adler and Giovanni Nigro, Prevention of Maternal-Fetal Transmission of Cytomegalovirus, Clinical Infectious diseases 2013: 57 (Suppl 4) (4)
5. Lisa B. Rivera, Suresh B. Boppana, Karen B. Fowler, William J. Britt, Sergio Stagno, et al. Predictors of Hearing Loss in Children With Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection PEDIATRICS - 2002 , 110 (4) 762 - 767(5)
6. Julie Goderis, Els De Leenheer, Koenraad Smets, Helen Van Hoecke, Annelies Keymeulen and Ingeborg Dhooge. Hearing Loss and Congenital CMV Infection: A Systematic Review. Pediatrics - 2014;134 (5); 972 – 982 (6)
7. Mayo Clinic Laboratories. Rochester 2021 Interpretive Handbook. Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER). 2021 p. 814-815 (7)
8. Elecsys CMV IgG IgM cobas. Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse. 2018. P 1- 5 (8)
9. Allison M. Evaluation and management of cytomegalovirus associated congenital hearing loss. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg Octubre 2017, volumen 25, numero 5, p 390–395 (9)
10. Peñalosa Lopez Y, Garcia Pedroza F y Castillo maya G. Edad de progenitores e hipoacusiasordera prelingual. AN ORL MEX 2005 Volumen. 50, No. 2, p 40- 48 (10)

11. Aileen Kenneson¹ and Michael J. Cannon, Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection, *Rev. Med. Virol.* 2007; volume 17: p 253–276. (11)
12. Socorro Peña Alejandro, Alejandra Itzel Contreras Rivas², Prevalencia de hipoacusia en recién nacidos sanos en un hospital de tercer nivel de atención. Detección mediante tamiz auditivo neonatal, *Rev Mex Pediatr* 2018; 85 (4); 130-134 (12)
13. Donald N. Medearis et al. Viral Infections during pregnancy and abnormal human development. *Ann J. Obst & Gynecol* -1964(6) 90 1140 – 1148 (13)
14. The Joint Committee on Infant Hearing. Year 2019 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *The Journal of Early Hearing Detection and Intervention* 2019; vol 4 No (2), p 1-44 (14)
15. Rita Delia, Ireri García, Marcela Espinoza, Jorge Alberto García, Guía de Práctica Clínica Prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por citomegalovirus en la edad pediátrica. México: Instituto Mexicano del Seguro Social. 2013 (15)
16. S. Palma¹, M.F. Roversi², M. Bettini³ et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection: an 11-year retrospective study based on laboratory database of a tertiary paediatric Hospital *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 2019;vol 39: p 40-45 (16)