

Determinación de anticuerpos antivirales de citomegalovirus y Epstein-Barr inmunoglobulina G y M en niños con hipoacusia neurosensorial

L Castro-Barrientos,* I Gutiérrez-Farfán,* L Alonso-Lujan,*
L Chamlati-Aguirre,* R Paniagua-Pérez,** L Sánchez-Chapul,** J Martínez-Castro,**
K Peñuelas-Romero,** C Zavala-Hernández,* S Reyes-Cadena**

RESUMEN

La infección congénita por citomegalovirus y virus Epstein-Barr puede ser una de las causas de hipoacusia neurosensorial. **Objetivo:** Determinar la presencia de citomegalovirus y Epstein-Barr como factor etiológico en niños con hipoacusia neurosensorial. **Material y métodos:** Se realizaron estudios audiológicos (audiometría, timpanometría y reflejos estapediales) para evaluar el grado de hipoacusia. Con tinción diferencial, citometría de flujo y ELISA se determinó la frecuencia de linfocitos T (CD3, CD4, CD8), anticuerpos antivirales de citomegalovirus y Epstein-Barr para IgG e IgM en 12 pacientes. **Resultados:** El examen audiológico de todos los niños mostró hipoacusia neurosensorial de severa a profunda. En 83% de los pacientes la timpanometría reportó curvas normales. El 100% de los casos no presentaron reflejos estapediales. La tomografía computada mostró atrofia cortical en 16% de los pacientes. La frecuencia de linfocitos T y linfocitos CD8+ mostró incremento ($p < 0.05$), los linfocitos CD4+ y la relación CD4/CD8 tuvieron disminución significativa ($p < 0.05$). Se identificó en el 100% de los pacientes los virus citomegalovirus y Epstein-Barr para IgG y para IgM el 16% en los pacientes. **Conclusiones:** La presencia de citomegalovirus y virus Epstein-Barr en la inmunoglobulina G nos indica que la información viral se encuentra en células de memoria (IgG) y posiblemente sea la causa de la alteración neurosensorial, aunque en alguno de los pacientes se identificaron los virus en la inmunoglobulina M, se hace necesario un mayor número de casos para determinar el posible mecanismo de lesión en el nervio auditivo para definir si es por el virus activo (lisis directa) o por mimetización celular.

Palabras clave: Hipoacusia neurosensorial, IgG, IgM, citomegalovirus, Epstein-Barr, linfocitos, CD3, CD4, CD8.

ABSTRACT

*Congenital infection by cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr (EB) can cause general sensorineural hearing loss. **Objective:** To determine the presence of CMV and EB among children as an etiologic factor in sensorineural hearing loss. **Methods:** We performed and audiological evaluation (audiometry, tympanometry, and stapedia reflexes) in order to determine the degree of hearing loss by ink differential, flow cytometry, and determined frequency of lymphocyte t, CD3, CD4, CD8, antiviral antibodies CMV, EB for IgG, and IgM in 12 patients. **Results:** We observed sensorineural hearing loss which was severe to profound, tympanography curves were reported as normal in 83% of the patients. Stapedia reflexes were absent in all patients. In 16% of the patients computer tomography imaging of cranium reported cortex atrophy. Frequency of lymphocyte B and lymphocyte CD8+ increase ($p < 0.05$). In 100% of the patients the presence of CMV and IgG was determined, and IgM in 16%. **Conclusions:** The results demonstrated the presence of CMV virus and EB for IgG which may be associated with internal hearing loss damage as possible etiology in sensorineural hearing loss.*

Key words: Sensorineural hearing loss, IgG, IgM, cytomegalovirus, Epstein-Barr, lymphocyte CD3, CD4, CD8.

INTRODUCCIÓN

La infección congénita por citomegalovirus (CMV) y Epstein-Barr (E-B) son de las infecciones virales más frecuentes transmitidas intrauterinamente. Las mujeres embarazadas que adquieren la primoinfección durante el primer trimestre de la gestación, constituyen un problema de salud pública, ya que 10% de sus recién nacidos pueden desarrollar alteraciones en el sistema ner-

* División de Audiología y Otoneurología, Instituto Nacional de Rehabilitación (INR).

** Laboratorio de Bioquímica Muscular, INR.

*** Centro de Investigación en Computo, Instituto Politécnico Nacional.

Recibido para publicación: 02/03/09. Aceptado: 17/07/09.

Correspondencia: María Susana Reyes Cadena

Calz. México Xochimilco 289, Col. Arenal de Guadalupe, 14389 México, D.F.

Tel: 01 55-5999-1000 ext. 19507. E-mail: reyescadena@yahoo.com

vioso central (SNC) y otras malformaciones neonatales. De estas alteraciones, 10 al 15% involucran hipoacusia neurosensorial, problemas de aprendizaje y retraso mental.¹ Estos problemas se identifican a partir de los seis a nueve meses de edad o más tardíamente después del año, hasta cinco años de vida, cuando ya nos es posible realizar el diagnóstico oportuno.²

El citomegalovirus y el virus Epstein-Barr son de la familia *Herpesviridae*; el citomegalovirus tiene un diámetro de 120 a 200 nm, el Epstein-Barr tiene un diámetro de 150 nm, ambos tienen doble cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN). La replicación de los virus se lleva a cabo en el huésped y lleva consigo la expresión de varios tipos de genes: inmediato-temprano, tempranos y tardíos.^{3,4} Una vez adquirida la infección viral, éstos pueden eliminarse durante meses o años a través de la orina o la saliva, lo que favorece su difusión; posteriormente se hace latente y podría reactivarse en situaciones de inmunodepresión.^{5,6} En la fase aguda las células infectadas son controladas por las células asesinas naturales (NK) y los linfocitos T que proliferan en gran cantidad, este incremento celular es el responsable del aumento de los ganglios linfáticos, bazo e hígado. Los virus tienen cuatro mecanismos de defensa para mantenerse latentes en el organismo: el primer mecanismo es cuando las personas inmunocompetentes mantienen a los virus en los linfocitos B como una infección crónica; durante esta etapa se expresan los antígenos EBNA (Epstein-Barr antígenos nucleares) y LPM2 (antígenos de superficie) (EBNA 1,2,3^a,3B,3C y las LPM relacionadas con la transformación celular 1,2A,2b). EBNA 1; esta expresión es necesaria para que se automantenga el ADN viral en los linfocitos que se activan y el antígeno LPM2 permite al virus permanecer latente, limitando la expresión de genes en la membrana. El segundo mecanismo de defensa del virus consiste en la expresión del gen BCRF1 que produce una proteína, EBV IL-10, similar en un 80% a la interleucina 10 (IL-10). La tercera manera de protección de ambos virus es la inhibición de la producción de interferón gamma y la síntesis de IL-1, IL-2 con la consiguiente alteración de la diferenciación de los linfocitos B. El cuarto meca-

nismo de defensa que pueden emplear ambos virus para persistir consiste en su capacidad para disminuir la producción y la expresión de HLA 1, así como también de proteínas transportadoras en las células infectadas, con lo que pueden inhibir el mecanismo de procesamiento de los antígenos virales. De esta forma se consigue una disminución de la expresión antigénica en las membranas celulares y una protección frente al poder de los linfocitos T CD8.^{7,8}

La incidencia de ambos virus es alta en la población mundial. Se cree que 70% de la población se infecta antes de los 30 años.^{9,10} De este grupo, aproximadamente 40% de las embarazadas son susceptibles y entre 1 a 4% presentarán una primoinfección, y de este grupo el 40% de las mujeres gestantes transmitirán los virus al feto. La forma sintomática grave tiene una prevalencia de 10,000 a 20,000 en recién nacidos de pretérmino o con bajo peso corporal. El cuadro clínico se presenta con ictericia, púrpura, esplenomegalia, insuficiencia respiratoria, exantema maculopapuloso, vómito, diarrea, convulsiones, microcefalia, coriorretinitis o atrofia óptica, hipoacusia neurosensorial, convulsiones y retraso psicomotor.¹¹⁻¹⁴ La infección congénita por citomegalovirus es de 40,000 por año en Estados Unidos, de los cuales de 10 a 15% presenta síntomas o secuelas, entre ellas la hipoacusia neurosensorial.^{15,16}

Se define como hipoacusia neurosensorial a los niveles de audición que se encuentran por debajo de 20 decibeles (dB), la medición se realiza por vía aérea y vía ósea de los niveles de audición.¹⁷ Para el diagnóstico de hipoacusia neurosensorial se hacen diferentes estudios, entre ellos: audiometría tonal, logaudiometría y timpanometría. El estudio del paciente se complementa con tomografía axial y resonancia magnética con gadolinio del oído; estas pruebas permiten detectar una lesión anatómica en el ángulo cerebelopontino y el canal auditivo interno, por inflamación, hemorragia o malformación congénita en el laberinto, cóclea y así determinar si la hipoacusia neurosensorial es por esta malformación congénita o por virus.¹⁸

Para realizar el diagnóstico de las hipoacusias neurosensoriales de etiología viral se hacen diversas pruebas de laboratorio.

La infección congénita por citomegalovirus causa entre 15-20% de las hipoacusias neurosensoriales en niños.¹¹ El diagnóstico viral por laboratorio se realiza a través de las pruebas directas e indirectas. Las pruebas directas son las que evidencian al virus o algunos antígenos virales en tejidos o fluidos humanos. Las pruebas indirectas son las que se utilizan con mayor frecuencia y básicamente demuestran un contacto del huésped con el agente viral mediante la determinación de anticuerpos específicos contra el virus.¹⁹

La identificación del citomegalovirus se puede realizar de manera prenatal por medio de la confirmación de la presencia de anticuerpos antivirales de citomegalovirus y virus Epstein-Barr para el tipo IgM e IgG o por reacción de la polimerasa (PCR) para identificar el virus.^{20,21}

El objetivo de este estudio fue determinar la presencia de anticuerpos antivirales de citomegalovirus y virus Epstein-Barr, IgG e IgM, y su relación con la concentración de CD3, CD4 y CD8 en niños con diagnóstico de hipoacusia neurosensorial de etiología no determinada que son atendidos en el Servicio de Audiología del Instituto Nacional de Rehabilitación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal, descriptivo y observacional. Fueron incluidos 12 pacientes con edades de dos a 14 años (promedio de seis años), cinco hombres y siete mujeres, con diagnóstico de hipoacusia de etiología no determinada atendidos en el Servicio de Audiología del Instituto Nacional de Rehabilitación durante el periodo comprendido entre el año 2005 y el 2008.

Los criterios de exclusión fueron: antecedentes de hipoacusia familiar en primer grado, patología infecciosa de oído medio, fractura del hueso temporal, antecedentes quirúrgicos de oído y factores adversos al nacimiento.

El protocolo fue evaluado para su aceptación y realización por los Comités de Investigación y de Ética. Se revisaron 260 expedientes de los años 2005 al 2008, de los cuales 61 casos tenían diagnóstico de hipoacusia de etiología no determinada; sin embargo, sólo 12 pacientes concluyeron el

protocolo. A todos los pacientes se les citó para ver su evolución, informarles del protocolo de investigación e invitarlos a participar. Previa información de que el protocolo no provoca alteración a nivel orgánico en los menores, se solicitó a los padres o tutores su consentimiento firmado para determinar la evolución clínica y realizar estudios audiológicos y de laboratorio clínico.

Evolución clínica. Se determinó con base en el desarrollo psicomotor y psicointelectual.

Estudios audiológicos. Incluyeron:

1. Audiometría tonal convencional de vía aérea y vía ósea. Con audiómetro calibrado marca Madsen modelo Orbiter 922, se determinaron los umbrales en las frecuencias de: 125 Hz a 8 KHz. Tomando en consideración los siguientes parámetros: a) *Hipoacusia superficial*: de 20 a 40 dB, b) *Hipoacusia media*: de 41 a 60 dB, c) *Hipoacusia severa*: de 61 a 80 dB, d) *Hipoacusia profunda*: < 81 dB.¹⁷

2. Logaudiometría con audiómetro calibrado marca Madsen modelo Orbiter 922.

3. Impedanciometría (timpanometría de 226 Hz y reflejos estapediales) con un impedanciómetro GSI Grasen-Stadler.

4. Tomografía computada de oídos con tomógrafo General Electric lighth speed VCT de 64 cortes.

Estudios de laboratorio clínico. A todos los pacientes, con consentimiento de sus padres o tutores y sin que las pruebas que se les realizaron tuvieran algún riesgo de vida, se les tomó una muestra de sangre periférica para determinar:

a) Frecuencia de leucocitos totales y linfocitos totales, a través de la técnica manual de extensión de sangre teñida con colorante Wright, para cuenta diferencial de leucocitos y linfocitos totales/100 células, en un microscopio de luz marca Olympus, objetivo 100X. Los valores de referencia de leucocitos son 5,000 a 10,000/mm³.

b) Determinación de las concentraciones de CD3, CD4 y CD8 y su relación CD4/CD8 mediante citometría de flujo, para lo cual se emplearon los siguientes anticuerpos conjugados con alofocianina, clorofilina peridinina proteína, ficoeritrinina o fluoresceína se usó en el citómetro de flujo con

los anticuerpos: anti-CD3 (clon SK7), anti-CD4 (clon SK3), anti-CD8 (clon SK1). Para el análisis de las moléculas de superficie se leyeron 100,000 células mononucleares que contenían los anticuerpos; se lavaron, se fijaron con 1% de paraformaldehído. El proceso de las muestras se realizó en un citómetro de flujo FacsCalibur equipado con CellQuest 3.1 software (Becton Dickinson). Los valores de referencia de linfocitos CD3 son de 50 a 90%, del CD4 de 38 a 53% y de CD8 de 25 a 35% y la relación CD4/CD8 es de 1.3 a 1.7, de CD19 (linf. B) es de 5 a 15%.

c) Determinación de anticuerpos antivirales de citomegalovirus clase IgG, IgM a través de la técnica de ELISA. A los 12 pacientes se les extrajeron 5 mL de sangre periférica, de la cual se separó el suero y se congeló a -70°C hasta el momento de su procesamiento, por un periodo no mayor de tres meses, para proceder a la cuantificación de inmunoglobulinas G y M anticitomegalovirus (CMV) y antivirales Epstein-Barr por técnicas de ELISA (World Diagnostic, Inc. Lab. Systems). Los valores de referencia utilizados fueron: CMV-G: Negativo: índice de densidad óptica (D.O) a 450 nm < 0.9 ; y CMV-M: Positivo: índice de densidad óptica a 450 nm > 1.0 .^{22,23}

El análisis de datos se realizó en un programa estadístico de InStat-3 con Kruskal- Wallis y ANOVA prueba no paramétrica para muestras no pareadas

RESULTADOS

Evolución psicomotora y psicointelectual:

El 16% (dos pacientes) en el examen clínico presentaron anomalías en el desarrollo psicomotor; el 8% (1 paciente) mostró alteración en el desarrollo psicointelectual.

Estudios audiológicos:

1. Audiometría tonal convencional y clasificación de la hipoacusia neurosensorial. Los resultados de audiometría del oído derecho mostraron que un caso se diagnosticó como hipoacusia superficial, tres como hipoacusia media y ocho como hipoacusia profunda; el promedio de los resultados para el oído derecho mostró un umbral de 79.49 dB, interpretándose como hipoacusia neurosensorial severa (*Cuadro I*).

Los resultados del oído izquierdo mostraron que un paciente tuvo diagnóstico de hipoacusia super-

Cuadro I. Audiometría tonal convencional de oído derecho a 125 Hz hasta 8 kHz de niños con hipoacusia neurosensorial.

Paciente número	Edad (años)	125 Hz	250 Hz	500 Hz	1 kHz	2 kHz	4 kHz	8 kHz	Promedio Hz
1	5	110	110	110	110	110	110	110	110.00 ^d
2	7	35	30	35	30	45	55	70	42.85 ^b
3	3	110	110	110	110	110	110	110	110.00 ^d
4	2	90	90	80	90	90	90	90	88.57 ^d
5	2	55	70	75	80	85	115	100	82.85 ^d
6	6	20	20	20	20	20	20	20	20.00 ^a
7	14	25	50	55	75	65	65	60	56.42 ^b
8	8	110	110	110	110	110	110	110	110.00 ^d
9	9	75	95	90	95	95	115	100	95.00 ^d
10	3	90	90	90	90	90	90	90	90.00 ^d
11	11	35	40	50	65	70	60	45	52.14 ^b
12	4	110	110	110	110	110	110	110	110.00 ^d
Promedio	6	72.08 ^c	77.08 ^c	77.91 ^c	82.08 ^d	83.33 ^d	87.5 ^d	76.5 ^c	79.49 ^c

Promedio de los datos de la audiometría tonal e interpretación de la escala de grados de hipoacusia neurosensorial:

a) Hipoacusia superficial: 20 a 40 dB. b) Hipoacusia media: 41 a 60 dB. c) Hipoacusia severa: 61 a 80 dB. d) Hipoacusia profunda: < 81 dB.¹⁷

Cuadro II. Audiometría tonal convencional de oído izquierdo a 125 Hz hasta 8 kHz de niños con hipoacusia neurosensorial.

Paciente número	Edad (años)	125 Hz	250 Hz	500 Hz	1 kHz	2 kHz	4 kHz	8 kHz	Promedio Hz
1	5	110	110	110	110	110	110	110	110.00 ^d
2	7	30	45	30	35	45	50	70	43.57 ^b
3	3	110	110	110	110	110	110	110	110.00 ^d
4	2	90	80	80	90	85	90	90	97.00 ^d
5	2	55	70	75	70	85	110	100	80.71 ^c
6	6	20	20	20	25	20	20	20	20.71 ^a
7	14	45	50	60	75	70	65	60	60.71 ^c
8	8	110	110	110	105	110	110	110	109.28 ^d
9	9	75	95	90	95	110	115	100	97.14 ^d
10	3	90	90	85	90	90	90	90	89.28 ^d
11	11	40	45	55	65	70	60	50	55.00 ^b
12	4	110	110	110	110	110	110	110	110.00 ^d
Promedio	6	73.75 ^c	77.91 ^c	77.91 ^c	81.66 ^d	84.58 ^d	86.66 ^d	85.0 ^d	81.65 ^d

ficial, dos de hipoacusia media, dos de hipoacusia severa y siete de hipoacusia profunda. El promedio de la frecuencia tonal de los 12 pacientes fue de 81.65 dB, siendo un diagnóstico de hipoacusia profunda (*Cuadro II*).

2. Logoaudiometría. El promedio de la logoaudiometría del oído derecho fue de 50% de discriminación a 100 dB, para el oído izquierdo fue de 70% a 100 dB; tomando en cuenta que 100 dB es la máxima intensidad que proporciona el equipo. Lo cual significa que pudieron repetir correctamente 5 de 10 monosílabos que escuchaban en el oído derecho, y de 7 a 10 monosílabos en el oído izquierdo a 100 dB.

Los reflejos estapediales, tanto los ipsilaterales como los contralaterales estuvieron ausentes en todos los pacientes en las frecuencias evaluadas (500 Hz, 1, 2 y 4 kHz), estimulando con 110 dB.

3. Timpanometría. El 83% de los pacientes tuvieron curvas tipo A de Jerger tanto para oído derecho como para oído izquierdo, lo que excluye patología de oído medio.

4. Tomografía computada. La tomografía computada (TC) de oídos descartó malformación de oído interno en todos los pacientes. La tomografía de cráneo reportó en un caso de atrofia cortical. El resto de los pacientes tuvieron tomografía de cráneo normal.

Estudios de laboratorio clínico:

Frecuencia de linfocitos T y B totales. Para la determinación de: la frecuencia de leucocitos totales, linfocitos T totales, linfocitos B o CD19+, linfocitos T subtipo CD3+, linfocitos T subtipo CD4+ y linfocitos T subtipo CD8+ se promediaron los resultados obtenidos en los 12 pacientes para su mejor interpretación.

Frecuencia de leucocitos totales, linfocitos T totales y linfocitos B totales. La frecuencia normal de los leucocitos totales es de 5,000 a 10,000/mm³; el promedio de todos pacientes fue 6,059 ± 1,139, lo cual indica que no hay cambios significativos. El rango de frecuencia de los linfocitos T totales es de 1,500 a 3,000, el promedio que se obtuvo en los pacientes fue 1,728 ± 310, los valores se encuentran dentro de los límites normales. La frecuencia normal de los linfocitos B (CD19+) se encuentra entre los rangos de 5 a 15% del total de los linfocitos, el promedio de los resultados obtenido 18.4 ± 2.21 muestra un incremento significativo (p < 0.05) (*Cuadro III*).

Frecuencia de linfocitos T subtipos CD3+, CD4+, CD8+ y su relación CD4/CD8. Los linfocitos T subtipo CD3+ su frecuencia normal es de 50 a 90%; el 8.33% de los pacientes mostraron disminución significativa (p < 0.05) como se

muestra en el *cuadro III*. El resto de los resultados mostraron un promedio de 73.6 ± 22.4 , datos que se encuentran dentro de los límites normales. La frecuencia normal de los linfocitos T subtipo CD4+ es de 38 a 53%, los pacientes tuvieron un promedio de 33.83 ± 4.8 , estos valores se encuentran disminuidos significativamente ($p < 0.05$) (*Cuadro III*).

En los linfocitos T subtipo CD8+ la frecuencia normal es de 25 a 35%, el promedio de los 12 pacientes fue de 49.2 ± 14.9 . Estos resultados muestran un incremento significativo ($p < 0.05$) (*Cuadro III*).

La relación de CD4+/CD8+ normalmente es de 1.3 a 1.7, la relación CD4/CD8 en los pacientes fue de 0.85 ± 0.1 . Se observó que la frecuencia de CD4+ y CD8+ disminuyó porque los valores de CD8+ se encuentran aumentados comparados con los rangos normales (*Cuadro III*).

Determinación de anticuerpos antivirales de citomegalovirus y virus Epstein-Barr para IgG e IgM. Para la interpretación de los anticuerpos antivirales de citomegalovirus y Epstein-Barr para IgG e IgM se debe tomar en cuenta que se expresan sus

unidades en densidad óptica (DO); lo cual quiere decir que un resultados negativo es cuando el índice DO a 450 nm es < 0.9 . Un resultado es positivo cuando el índice DO es ≥ 1.0 tanto para IgG como para IgM.

Los resultados de la determinación de los anticuerpos de citomegalovirus para IgG mostraron que los 12 pacientes presentaron una concentración promedio de 3.15 ± 0.20 , datos que indican que todos los pacientes presentaron una primoinfección durante la gestación o en el transcurso de su vida, ya que el virus se encuentra en células de memoria. Para la concentración de los anticuerpos de citomegalovirus para IgM sólo un paciente resultó positivo (3.37 DO), observándose que el viral se encuentra activo.

Para la detección del virus de Epstein-Barr se observó que 66.6% de los anticuerpos antivirales de los pacientes fue positivo significativamente con un valor de 2.93 ± 0.61 ($p < 0.05$) para célula de memoria (IgG), comparados con los niveles normales que es de 0.9 DO, lo cual indica que en el transcurso de la gestación o de la vida de los pacientes tuvieron una primoinfección. En el 16.6%

Cuadro III. Determinación de la frecuencia de leucocitos totales, linfocitos T totales, linfocitos T subtipo CD3+, CD4+, CD8+ y su relación CD4/CD8, linfocitos B totales.

Paciente número	Leucocitos totales	Linfocitos T totales	Linfocitos CD3+	Linfocitos CD4+	Linfocitos CD8+	Relación CD4/CD8	Linfocitos B totales
1	4,500	1,755	89	32	68	0.47	29
2	5,100	1,683	74	65	35	1.86	26
3	5,700	2,223	90	27	46	0.58	25
4	6,200	1,736	85	41	39	1.56	19
5	4,300	1,157	66	28	56	1.56	18
6	7,500	2,025	70	21	79	0.26	30
7	5,100	1,778	89	38	60	0.63	11
8	7,210	2,010	78	25	60	0.41	10
9	6,881	1,775	57	24	35	0.68	13
10	7,502	1,720	11	39	41	0.95	12
11	5,900	1,711	87	24	39	0.61	13
12	6,810	1,170	88	22	33	0.66	15
Promedio \pm EE	$6,058 \pm 328.6$	$1,728 \pm 89.5$	73.6 ± 6.48	$32.1 \pm 3.5^*$	$49.2 \pm 0.32^*$	$0.85 \pm 0.15^*$	18.4 ± 2.1

* Significancia estadística: Kruskal-Wallis y ANOVA ($p < 0.05$). EE = Error estándar.

Cuadro IV. Incidencia de anticuerpos antivirales de citomegalovirus y Epstein-Barr para IgG e IgM en niños con diagnóstico de hipoacusia neurosensorial.

<i>Paciente número</i>	<i>CMV-IgG (DO)</i>	<i>CMV-IgM (DO)</i>	<i>EB-IgG (DO)</i>	<i>EB-IgM (DO)</i>
1	3.53*	3.37*	3.86*	0.25
2	2.58*	0.80	2.43*	1.20*
3	3.49*	0.48	0.65	3.20*
4	4.72*	0.83	0.30	0.41
5	3.40*	0.24	4.10*	0.44
6	3.18*	0.82	4.60*	0.57
7	2.89*	0.15	4.80*	0.32
8	2.13*	0.65	0.41	0.27
9	3.03*	0.67	0.42	0.37
10	2.03*	0.65	5.30*	0.27
11	3.47*	0.91	6.10*	0.41
12	3.41*	0.16	2.20*	0.30
Promedio \pm EE	3.15 \pm 0.20*	0.81 \pm 0.2	2.93 \pm 0.61*	0.66 \pm 0.24

* Significancia estadística: Kruskal- Wallis y ANOVA ($p < 0.05$). *Abreviaturas:* OD = Índice de densidad óptica.

CMV-IgG = Anticuerpos antivirales de citomegalovirus para inmunoglobulina G. CMV-IgM = Anticuerpos antivirales de citomegalovirus para inmunoglobulina M. EB-IgG = Anticuerpos antivirales de virus Epstein-Barr para inmunoglobulina G. EB-IgM = Anticuerpos antivirales de virus Epstein-Barr para inmunoglobulina M.

de los casos observamos una concentración de 2.2 DO positivo para la inmunoglobulina M (IgM) (*Cuadro IV*).

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio de audiometría, de la logaudiometría, de los reflejos estapediales y de la timpanometría muestran que en los niños con diagnóstico previo de hipoacusia neurosensorial de etiología no determinada se estableció hipoacusia neurosensorial de severa a profunda. Posiblemente la causa se deba a la presencia de los dos virus: citomegalovirus y Epstein-Barr, ya que en el 100% de los pacientes está presente el citomegalovirus y 66.6% de los casos fue positivo para los anticuerpos antivirales de Epstein-Barr para IgG. Además, cuatro de estos pacientes presentaron alteraciones en el desarrollo psicomotor y psicointelectual. Resultados similares obtuvieron Stagno (1995) y Hicks (1993) en la búsqueda de un perfil clínico-serológico por entidades patológicas que conforman la enfermedad inmunomediada aislada del oído interno que llevan a hipoacusia neurosensorial^{14,24-26} y en su estudio sobre la prevención de citomegalovirus en pacientes de seis

a 19 años de edad con diagnóstico de hipoacusia neurosensorial. Los autores mostraron que la seropositividad de citomegalovirus en embarazadas indica que la presencia de este virus puede causar malformaciones en los recién nacidos y alteraciones en el desarrollo psicomotor, psicointelectual.

Aunque en la literatura son pocos los estudios sobre la prevalencia del virus Epstein-Barr en pacientes con hipoacusia neurosensorial, existen estudios como los de Linderholm (1994)⁷ y Sumaya (1985)⁹ que muestran que el virus Epstein-Barr podría tener una influencia en este tipo de patologías.⁷ Aunado a las alteraciones que observamos en las frecuencias de los linfocitos totales B y en el incremento de los linfocitos T subtipo CD3+ y linfocitos T subtipo CD8+; como una disminución en la concentración de los linfocitos T subtipo CD4+. Estos resultados indican que la presencia de los virus y las alteraciones inmunológicas en la hipoacusia neurosensorial podría tener dos mecanismos de lesión: a) un efecto de lisis celular directa por la presencia del virus y b) por mimetización celular por la presencia de ambos virus como anticuerpos antivirales en células de memoria (IgG). Tal vez los dos sistemas, tanto de lisis como de mimetiza-

ción celular, activen el sistema inmunológico, el cual incrementa la secreción de linfocinas proinflamatorias o de inflamación, lo que posiblemente aumente y participe en la lesión del oído interno, produciendo hipoacusia neurosensorial.

Aunque en la literatura no existen estudios en la hipoacusia neurosensorial, sobre la correlación de la frecuencia de linfocitos T subtipos CD3+, CD4+, CD8+ y los linfocitos B (CD19), nuestro equipo de trabajo propone:

1. Incrementar la muestra para correlacionar la presencia de citomegalovirus, virus Epstein-Barr y otros que se encuentren relacionados con la enfermedad inmunomediada de oído.

2. Valorar la síntesis de linfocinas producidas por el linfocito T CD4+ y la determinación de la concentración de los subtipos Th1 y Th2 para establecer el mecanismo de lesión del oído interno que causa hipoacusia neurosensorial.

3. Determinar un perfil de virus (Torch) en niños y adolescentes con diagnóstico de hipoacusia neurosensorial de etiología no determinada y madres para lograr un diagnóstico oportuno y de prevención por la infección congénita por citomegalovirus, así como llevar un tratamiento oportuno y reducir el número de casos con hipoacusia neurosensorial

BIBLIOGRAFÍA

- Gil-Carcedo L. Otolología. España: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 263-281.
- López-Pisón J, Rubio-Rubio R, Ureña-Hornos T, Omeñaca M, Sans A, Cabrerizo de Diago R, Peña-Segura JL. Diagnóstico retrospectivo de infección congénita por CMV en un caso clínico infantil. *Rev Neurol* 2005; 40 (12): 733-736.
- Boeckh M, Boivin G. Quantitation of cytomegalovirus: methodologic aspects and clinical applications. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 533-554.
- Yamamoto M, Kimura H, Hironaka T, Hirai K, Hasegawa S, Kusushima K, Shibata M, Morishima T. Detection and quantification of virus DNA in plasma of patients with Epstein-Barr virus associated diseases. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1765-1768.
- Goodhill V. El oído. España: Salvat; 1986. p. 635-647.
- Report and Recommendations: NIDCD (National Institute on Deafness other Communication Disorders) workshop on Congenital Cytomegalovirus Infection and Hearing Loss Marzo 2002 Maryland <http://www.nidcd.nih.gov/funding/programs/hb/cmvwrkshop.asp>
- Linderholm M, Boman J, Juto P, Linde A. Comparative evaluation of nine kits for rapid diagnosis of infectious mononucleosis and Epstein-Barr specific serology. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 259-261.
- Hodinka RL. Human cytomegalovirus. In: Murria PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). *Manual of Clinical Microbiology*, 7th ed. Washington DC: ASM Press; 1999. p. 888-899.
- Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. I. Clinical and general laboratory findings. *Pediatrics* 1985; 75: 1003-1010.
- El Nawawy E. Maternal and neonatal prevalence of toxoplasma and cytomegalovirus antibodies and hepatitis B antigens in an Egyptian rural area. *J Trop Pediatrics* 1996; 154-157.
- Screening for Congenital Cytomegalovirus (CMV) Infection and Hearing Loss as an Adjunct to EHDI Programs <http://www.infantheating.org/meeting/ehdi2007/presentations/S6-Grosse.pdf> Marzo 2007 Atlanta Estados Unidos
- Fowler K, Stagno S, Robert P. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 2003; 289: 1008-1011.
- Niskar A, Kieszak S, Holmes A, Esteban E, Rubin C, Brody D. Prevalence of hearing loss among children 6 to 19 years of age. The third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 1998; 279: 1071-1075.
- Wreghitt T, Teare E, Sule O, Devi R, Rice P. Cytomegalovirus Infection in immunocompetent Patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1603-1606.
- Lisa B Rivera, Surech B. Boppana, Karen B Fowler, William J. Britt, Sergio Stagno, Robert F. Pass. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2002; 110 (4).
- Caballero A. Citomegalovirus Congénito. <http://www.elportaldelasalud.com>
- Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. Las personas con discapacidad en México: una visión censal. www.inegi.gob.mx
- Martínez MR. La salud del niño y del adolescente. 4a ed. México; Manual Moderno; 2002. p. 248-261.
- Atmar R, Englund J. Laboratory methods for the diagnosis of viral diseases. In: Evans E, Kaslow R (eds). *Viral infections of humans*. 4th ed. New York: Plenum Publishing; 1997. p. 229-251.
- Boeckh M, Boivin G. Quantitation of cytomegalovirus: Methodologic aspects and clinical applications. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 533-554.
- De Ory F, Antonaya J, Fernández MV, Echevarria JM. Application of low avidity immunoglobulin G studies to diagnosis Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1669-1671.
- Nishimura N, Kimura H, Yabuta Y, Tanaka N, Ishikawa K, Suzuki C, Morishima T. Prevalence of maternal cytomegalovirus antibody and detection of CMV DNA in amniotic fluid. *Microbiol Immunol* 1999; 43 (8): 781-784.
- Crespo MP. El Diagnóstico viral por el laboratorio. *Colombia Médica* 2000; 31: 135-150.
- Stagno S. Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JO (eds). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1995. p. 312-353.
- Hicks T, Fowler K, Richardson M, Dahle A, Adams L, Pass R. Congenital cytomegalovirus infection and neonatal auditory screening. *J Pediatric* 1993; 123: 779-782.
- Niskar A, Kieszak S, Holmes A, Esteban E, Rubin C, Brody D. Prevalence of hearing loss among children 6 to 19 years of age. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 1998; 279: 1071-1075