



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN 2 NORESTE DEL DISTRITO FEDERAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO LA RAZA
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

DETERMINACIÓN DEL PERFIL DE INMUNOGLOBULINA G (IgG) PARA
RUBÉOLA Y/O CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON OTOSCLEROSIS, EN
EL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO
DE LA UMAE, HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

PRESENTA:

DRA. SHEREZADA MENDOZA BOURDON

ASESOR:

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO



MÉXICO, D.F. 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

ÍNDICE

RESUMEN

SUMMARY

INTRODUCCIÓN

JUSTIFICACIÓN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

OBJETIVOS

HIPÓTESIS

MATERIAL Y MÉTODOS

DEFINICIÓN DE VARIABLES

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

CONSIDERACIONES ÉTICAS

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

ANEXOS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

RESUMEN

DETERMINACIÓN DEL PERFIL DE INMUNOGLOBULINA G (IgG) SÉRICA PARA RUBÉOLA Y/O CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON OTOSCLEROSIS, EN EL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO DE LA UMAE, HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

Campos-Navarro LA, Mendoza-Bourdon S.

La otosclerosis es una enfermedad congénita de la cápsula ótica, exclusiva del ser humano, manifiesta en la 2ª o 3ª década de la vida, con predominio en mujeres relación 2:1.

La causa exacta es desconocida, algunos virus, sobre todo Sarampión, Rubéola y Citomegalovirus han sido aislados en focos otoscleróticos obtenidos en la cirugía. Estos virus pueden activar el gen desencadenante de la enfermedad.

Hasta el momento, estudios ultraestructurales e inmunohistoquímicos han revelado estructuras similares a cápsides virales y antígenos en lesiones activas de otosclerosis. Otros identificaron secuencias de DNA y RNA viral en especímenes de hueso temporal humano, lo que aporta una fuerte evidencia a favor de la posible etiología viral.

Publicaciones posteriores apoyaron más aun esta posible etiología, al encontrar niveles de IgG específica de antígenos del virus del sarampión en la perilinfá de pacientes con esta afección, aunado a predisposición hereditaria, podría contribuir al desarrollo de otosclerosis.

Mckenna (1986), demostró estructuras morfológicamente similares a nucleocápsides virales en lesiones otoscleróticas que mostraron secuencias RNA para Sarampión y Rubéola y en menor frecuencia Citomegalovirus.

El rol de estos virus en la génesis de la otosclerosis consiste en inflamación crónica, producción de factor de necrosis tumoral alfa, activación de osteoclastos y autoanticuerpos dirigidos contra el colágeno tipo II y IX, lo anterior unido a predisposición genética, genera grados variables de anquilosis y fijación ósica.

OBJETIVO: Determinar el perfil de IgG sérica para Rubéola y/o Citomegalovirus en pacientes con Otosclerosis.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo, de 30 pacientes con otosclerosis, entre 25 y 55 años, evaluando IgG sérica para Rubéola y/o Citomegalovirus por inmunofluorescencia directa, hemaglutinación y técnica de ELISA. El análisis estadístico utilizado fue estadística descriptiva, observando porcentajes para cada una de las variables, con la información capturada se realizó "Z" para proporciones.

RESULTADOS: Se obtuvo una muestra de 30 pacientes, 23 sexo femenino, 7 sexo masculino con un promedio de edad de 42.3 años. Se demostraron niveles positivos de IgG sérica en 28 de 30 pacientes (93.3%) lo que aporta una fuerte evidencia a favor de la etiología viral en el desarrollo de la enfermedad. De 30 pacientes 25 tenían otosclerosis bilateral (83%), 5 otosclerosis unilateral (17%), (3 izquierda y 2 derecha), encontrando una diferencia significativa al comparar la presentación bilateral versus unilateral ($p < 0.05$). De los 30 pacientes con otosclerosis, 23 con manifestación bilateral presentaron IgG sérica positiva a Rubéola (76%) y, 5 con unilateral (16.6%); al comparar estos 2 últimos datos mediante "Z" para proporciones se encontró una diferencia significativa $p < 0.05$. Finalmente en 23 de 30 pacientes se demostró IgG sérica positiva para Citomegalovirus (76%) en individuos con afección bilateral y 4 con afección unilateral (13.3%), con diferencia estadísticamente significativa en ésta relación $p < 0.05$.

CONCLUSIONES: De las variables analizadas se corroboró la prevalencia de otosclerosis mayor en sexo femenino y de los niveles positivos de IgG sérica para Rubéola y Citomegalovirus, siendo mayormente expresados estos anticuerpos en el suero de pacientes con manifestación bilateral. Por lo que sería conveniente realizar más estudios para determinar la relación de la positividad de estos anticuerpos con el grado de hipoacusia de los pacientes. Así mismo, realizar estudios más específicos

para demostrar que el factor viral forma parte de la etiología de la enfermedad, como por ejemplo, análisis histopatológico de estribos y/o platinas de pacientes posoperados.

Palabras clave: Otosclerosis, IgG, ELISA, inmunofluorescencia, Rubéola, Citomegalovirus.

SUMMARY

DETERMINATION THE IMMUNOGLOBULINE PROFILE G (IgG) SERICA FOR RUBELLA AND/OR CYTOMEGALOVIRUS IN PATIENTS WITH OTOSCLEROSIS, SERVICE OF OTORRINOLARINGOLOGY AND SURGERY OF HEAD AND NECK OF UNIT HIGH SPECIALTY, HOSPITAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" NATIONAL MEDICAL CENTER LA RAZA

Campos-Navarro L. A, Mendoza-Bourdon S.

Introduction: The otosclerosis is a congenital disease of the otic capsule, exclusive right of the human being, shows in 2^a or 3^a decade of the life, with predominance in women relation 2:1. The etiology is unknown, some virus, mainly Measles, Rubella and Cytomegalovirus has been isolated in obtained otosclerotics focus in the surgery. These virus can activate the gene triggering factor of the disease. Until the moment, ultrastructural and inmunohistochemistry studies are developing viral and antigen structures similar to capsides in active injuries of otosclerosis. Others identified sequences of viral DNA and RNA in specimens of human temporary bone, which contributes strong evidence in favor of the possible viral etiology. Later publications supported this possible etiology still more, when finding levels of specific IgG antigens of the virus of the measles in perilymph of patients with this affection, combined to hereditary predisposition, could contribute to the development otosclerosis. Mckenna (1986) morphologically demonstrated viral structures similar to capsides in otosclerotics injuries that showed to sequences RNA for Measles virus and Rubella and in smaller frequency Cytomegalovirus. The rol of these virus in the genesis of the otosclerosis consists of chronic inflammation, production of factor of tumorlike necrosis alpha, activation of osteoclasts and autoantibodies directed against collagen type II and IX, the previous thing together with genetic predisposition, generate degrees variable of anchylosis and fixation to osicular.

Objetive: To determine the profile of IgG serum level for Rubella and/or Cytomegalovirus in patients with Otosclerosis.

Material and methods: retrospective, cross-sectional, observational and descriptive study, of 30 patients with otosclerosis, between 25 and 55 years, evaluating IgG serum level for Rubella and/or Cytomegalovirus by direct immunofluorescence, haemagglutination and ELISA. The used statistic analysis was statistical descriptive, observing percentage for each one of the variables, the captured information we used "Z" for proportions.

Results: 30 patients was obtained, 23 womens, 7 mens, with an average of age of 42,3 years demonstrated to positive levels of IgG serica in 28 of 30 patients (93,3%) what contributes a strong evidence in favor of infectious etiology in the development of the disease. Of 30 patients 25 they presented/displayed bilateral otosclerosis (83%), 5 patient unilateral otosclerosis (17%), of which 3 (left) and 2 (right), finding a significant difference when comparing the presentation of bilateral otosclerosis versus unilateral with a $p < 0.05$, statistically significant. Of 30 patients with otosclerosis, 23 presented/displayed positive IgG serum level to Rubella (76%) with bilateral otosclerosis and 5 with unilateral otosclerosis (16,6%), this data was analyze by of "Z" for proportions observed one is different very significant ($p < 0.05$). Finally in 23 of 30 patients for CMV serum level (76%) in individuals with bilateral affection was demonstrated to positive IgG and 4 with unilateral affection (13,3%), this relation was analyze by the "Z" for proportions observed one differentiates very significant ($p < 0.05$).

Conclusions: Of the variables that were analyzed in the study demonstrated to the high frequency of presentation of the disease in feminine sex and the positive levels of IgG serum level for Rubella and

Cytomegalovirus in the patients with the disease, mainly being expressed these antibodies in the serum of patients with bilateral otosclerosis, as previously mentioned serious advisable to do another study to determine the presence of positive IgG serum level and its relationship with the grade of hearing loss in these patients and more specific studies, for example, histopathology analyze of the footplate and/or stapes in postsurgical patients

Key words: Otosclerosis, IgG, immunofluorescence, Rubella, Cytomegalovirus.

INTRODUCCIÓN

OTOSCLEROSIS

La otosclerosis es una discrasia ósea de la cápsula ótica, exclusiva del ser humano, que se manifiesta en la 2ª o 3ª década de la vida, con predominio en mujeres relación 2:1, descrita por primera vez en 1704 por Valsalva. Toynbee en 1841, describe la fijación del estribo al margen de la ventana oval en 136 de 1000 disecciones del hueso temporal.¹

Los datos registrados en la Secretaría de Salud de México del 2004-2007 son de 4,389 casos de otosclerosis en el Distrito Federal, 659 hombres y 1385 mujeres. A nivel nacional en el 2007 se reportaron 1073 casos, 318 hombres y 755 mujeres; de los cuales 511 correspondieron a la ciudad de México, 156 hombres y 355 mujeres; situación que se ve reflejada en la UMAE del Centro Médico La Raza como la 9ª. causa de atención médica en la consulta externa y la 3ª en la especialidad de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello de ese mismo centro hospitalario. Con una incidencia en el 2008 de 1110 casos, de los cuales 912 (mujeres: 588, hombres: 324) predominan en el grupo etario de 30-59 años.^{2,3}

Se ha sugerido como causa la disfunción de las células óseas que conducen a la producción anormal de enzimas y matriz ósea, lo que incluye la colágena, algunos, han sugerido que la disfunción celular ósea conduce a metabolismo anormal del calcio, por último se han invocado cambios en la vascularidad como iniciadores del proceso, sin que los proponentes lleguen al acuerdo de si se trata de incremento o disminución de irrigación de las zonas afectadas, recientemente también se ha sugerido autoinmunidad a la colágena tipo II como una respuesta celular a la colágena.⁴

La enfermedad tiene dos etapas: una de osteoespongiosis, que se caracteriza por actividad lítica con resorción ósea y otra de otosclerosis, que es consecuencia de redepósito óseo alrededor de la ventana oval. Se ha descrito la presencia de focos otoscleróticos sin anquilosis del estribo y también la asociación de otosclerosis con atrofia laberíntica e hipoacusia neurosensorial. Estos y otros hallazgos han sugerido otros términos como "otitis metaplásica crónica" y "osteoespongiosis progresiva", a pesar de que sería un término más preciso, ha prevalecido en uso general el de otosclerosis. Cuando la enfermedad empieza a dar manifestaciones, se designa como otosclerosis clínica. Al producirse la fijación del estribo por cambios otoscleróticos a nivel de la ventana oval, el síntoma principal es la hipoacusia. Sin embargo, si los cambios óseos no producen manifestaciones clínicas, se le llama otosclerosis histológica.⁴

La manifestación inicial es la hipoacusia, siendo el síntoma central, suele ser bilateral y simétrica, de instalación lenta, progresiva y de varios años de evolución, se hace más profunda hacia el tercer decenio de la vida. Inicialmente es conductiva y puede cursar con periodos de estabilización. Cuando progresa la brecha o diferencia entre las curvas aérea y ósea puede llegar a los 50 o 60 decibeles (dB). La hipoacusia que al principio era puramente conductiva, puede hacerse mixta por daño neurosensorial variable.⁴

El acúfeno es también un síntoma frecuente, los síntomas vestibulares aparecen en 25% de los pacientes, manifestándose con vértigo o inestabilidad que generalmente no son constantes. El examen físico muestra tímpano íntegro y de características normales, en las diferentes series se

refiere el signo de Schwartz entre el 2 y 5%, la acumetría muestra Rinne negativo en el oído afectado sin componente neurosensorial. El estudio audiológico completo incluyendo timpanograma y reflejo estapedial complementa el diagnóstico. Estudios de gabinete como electronistagmografía y tomografía axial computarizada pueden ser de utilidad en algunos casos.⁴

La causa exacta es desconocida, algunos virus, sobre todo Sarampión, Rubéola y Citomegalovirus han sido aislados en muestras de focos otoscleróticos durante la cirugía. Estos virus pueden activar el gen desencadenante de la enfermedad.⁵

Se ha retomado la posible etiología viral en el desarrollo de otosclerosis, artículos recientes demostraron la presencia por medio de microscopía electrónica en focos de otosclerosis, estructuras similares a cápsides virales, principalmente Rubéola, Sarampión y Citomegalovirus, también demostrados por inmunohistoquímica y reacción en cadena de la polimerasa, antígenos de estos virus en focos activos otoscleróticos y en la perilinfa de estos pacientes. Existen estudios internacionales que apoyan la teoría de una etiología infecciosa, principalmente por Sarampión, Rubéola y Citomegalovirus identificada por radioinmunoanálisis y análisis enzimático, en suero de pacientes afectados.⁶

La investigación de una posible etiología viral se inicio al encontrar similitudes tanto clínicas como histopatológicas de la enfermedad de Paget y la Otosclerosis. Hasta el momento estudios ultraestructurales e inmunohistoquímicos han revelado estructuras similares a cápsides virales y antígenos en lesiones activas de otosclerosis.⁴ Investigadores han aislado e identificado secuencias de DNA y RNA viral en especímenes de hueso temporal humano, usando la reacción en cadena de la polimerasa, con el uso de esta técnica, 115 pares de bases de genes de nucleocápside de virus del sarampión fueron identificadas en muestras de hueso temporal con evidencia histológica de otosclerosis, por lo que la asociación entre la presencia de nucleocápside del virus del sarampión en ese estudio realizado fue estadísticamente significativa y apporto una fuerte evidencia a favor de la posible etiología del virus del sarampión en la etiología de la otosclerosis.⁶

Publicaciones posteriores apoyaron más aún esta posible etiología, al encontrar niveles de IgG sérica específica de antígenos del virus del sarampión en la perilinfa de pacientes con esta afección, los resultados de estos estudios sugieren que una infección persistente por este virus asociada a predisposición hereditaria puede contribuir en el desarrollo de otosclerosis.⁷

Lolov y colaboradores demostraron que en el suero de los pacientes con otosclerosis los niveles de inmunoglobulina G sérica contra el virus del sarampión eran más bajos comparado con la población sana, lo que sugiere que a nivel local la respuesta inmune es deficiente, lo que perpetua una infección crónica y a su vez alteraciones en el colágeno tipo II y IX, que generan las alteraciones estructurales en la otosclerosis.⁷

La respuesta inmune humoral de los pacientes con otosclerosis puede permitir la recurrente replicación viral porque los niveles de inmunoglobulina G se encuentran significativamente disminuidos en el suero de estos pacientes. Es inverosímil que la infección persistente por el virus del sarampión puede inducir al decremento de la respuesta inmune humana, la vacunación contra el virus del sarampión podría disminuir la incidencia de casos de otosclerosis asociados a virus en el futuro.⁸

Los resultados publicados por diversos autores apoyan la teoría infecciosa en el desarrollo de la enfermedad, la combinación de niveles bajos de IgG sérica y la pérdida auditiva conductiva es un factor de importancia en la evaluación preoperatoria de fijación de la cadena osicular por otosclerosis, niveles bajos de IgG sérica anti sarampión indican otosclerosis, niveles altos sugieren fijación de la cadena osicular no otosclerótica.⁹

El remodelado óseo iniciado por el incremento en la resorción ósea con numerosos focos espongióticos es mediada por un incremento en la expresión del factor de necrosis tumoral alfa, que resulta en una extensa activación de los osteoclastos y osteólisis en pacientes con determinación positiva para virus del sarampión.^{10,11}

Mckenna en 1986, demostró la presencia de estructuras filamentosas morfológicamente similares a nucleocápsides virales en lesiones otoscleróticas en 2 pacientes, esto dio la pauta para la posterior realización de más estudios que mostraron efectivamente secuencias RNA para Sarampión y Rubéola y en menor frecuencia Citomegalovirus, se usó la transcriptasa reversa de la reacción en cadena de la polimerasa y el análisis inmunoenzimático para la demostración de partículas virales. El rol de dichos virus en la génesis de la otosclerosis consiste en una inflamación crónica, producción de factor de necrosis tumoral alfa, activación de osteoclastos y autoanticuerpos dirigidos contra el colágeno tipo II y IX presentes en la cápsula ótica aunado a predisposición genética, generando grados variables de anquilosis y fijación de la cadena osicular.¹²

Cabe mencionar que las inmunoglobulinas (Igs) son un grupo de glicoproteínas séricas de movilidad electroforética variable, aunque la mayoría se concentran en la fracción de las globulinas, se caracterizan por su capacidad de unirse a un antígeno y son sintetizadas por células de estirpe B y secretadas al medio interno tras la diferenciación del linfocito B a célula plasmática, cuando este entra en contacto con un antígeno lo hace a través de su receptor específico (inmunoglobulina), tras esta interacción sufre una expansión a célula plasmática secretora de inmunoglobulinas en forma soluble (anticuerpos), moléculas que son los principales efectores de la respuesta inmune humoral, entre las funciones que realizan destacan las siguientes: neutralización, opsonización, activación del complemento y citotoxicidad mediada por anticuerpos. Existen 5 clases IgA, IgE, IgD, IgG, e IgM, diferenciándose por su estructura molecular, en el tipo de cadena pesada y en el contenido de hidratos de carbono.¹³

La inmunoglobulina G constituye el 75% del total de las Igs en suero, con una concentración aproximada de 1500 mg/dl, su estructura molecular es la de un monómero con un peso molecular de 146 kd y un coeficiente de sedimentación de 7S, las cadenas pesadas están construidas por cuatro dominios CH1 y CH2, existen 4 subclases de IgG que se diferencian en la cadena pesada y el número de puentes disulfuro. Es la principal en la respuesta secundaria (de alta afinidad tras un segundo contacto con el antígeno), y se encuentra distribuida tanto en espacios intra como extravasculares. Respecto a su función, es la única Ig capaz de atravesar la placenta (con menor eficiencia en el caso de la IgG2) y por tanto confiere inmunidad al recién nacido. También es capaz de fijar el complemento por la vía clásica, al unirse el C1q al dominio CH2 (más fácilmente en el caso de IgG1 e IgG3), o por la vía alternativa. Los macrófagos y neutrófilos poseen receptores en su membrana para la *región Fc* (con mayor afinidad por los de IgG1 e IgG3) y su unión al complejo antígeno-anticuerpo favorece la fagocitosis del antígeno en cuestión. Este proceso se conoce como *opsonización*. Una función similar a la opsonización es la *citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC)*, en la cual, la unión de los receptores para Fc de la célula citotóxica (natural killer,

macrófagos y neutrófilos) con los anticuerpos unidos a la célula diana, provoca la activación de la célula citotóxica y la consiguiente destrucción de la célula diana.¹³

INTRODUCCIÓN

OTOSCLEROSIS

La otosclerosis es una discrasia ósea de la cápsula ótica, exclusiva del ser humano, que se manifiesta en la 2ª o 3ª década de la vida, con predominio en mujeres relación 2:1, descrita por primera vez en 1704 por Valsalva. Toynbee en 1841, describe la fijación del estribo al margen de la ventana oval en 136 de 1000 disecciones del hueso temporal.¹

Los datos registrados en la Secretaría de Salud de México del 2004-2007 son de 4,389 casos de otosclerosis en el Distrito Federal, 659 hombres y 1385 mujeres. A nivel nacional en el 2007 se reportaron 1073 casos, 318 hombres y 755 mujeres; de los cuales 511 correspondieron a la ciudad de México, 156 hombres y 355 mujeres; situación que se ve reflejada en la UMAE del Centro Médico La Raza como la 9ª. causa de atención médica en la consulta externa y la 3ª en la especialidad de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello de ese mismo centro hospitalario. Con una incidencia en el 2008 de 1110 casos, de los cuales 912 (mujeres: 588, hombres: 324) predominan en el grupo etario de 30-59 años.^{2,3}

Se ha sugerido como causa la disfunción de las células óseas que conducen a la producción anormal de enzimas y matriz ósea, lo que incluye la colágena, algunos, han sugerido que la disfunción celular ósea conduce a metabolismo anormal del calcio, por último se han invocado cambios en la vascularidad como iniciadores del proceso, sin que los proponentes lleguen al acuerdo de si se trata de incremento o disminución de irrigación de las zonas afectadas, recientemente también se ha sugerido autoinmunidad a la colágena tipo II como una respuesta celular a la colágena.⁴

La enfermedad tiene dos etapas: una de osteoespongiosis, que se caracteriza por actividad lítica con resorción ósea y otra de otosclerosis, que es consecuencia de redepósito óseo alrededor de la ventana oval. Se ha descrito la presencia de focos otoscleróticos sin anquilosis del estribo y también la asociación de otosclerosis con atrofia laberíntica e hipoacusia neurosensorial. Estos y otros hallazgos han sugerido otros términos como "otitis metaplásica crónica" y "osteoespongiosis progresiva", a pesar de que sería un término más preciso, ha prevalecido en uso general el de otosclerosis. Cuando la enfermedad empieza a dar manifestaciones, se designa como otosclerosis clínica. Al producirse la fijación del estribo por cambios otoscleróticos a nivel de la ventana oval, el síntoma principal es la hipoacusia. Sin embargo, si los cambios óseos no producen manifestaciones clínicas, se le llama otosclerosis histológica.⁴

La manifestación inicial es la hipoacusia, siendo el síntoma central, suele ser bilateral y simétrica, de instalación lenta, progresiva y de varios años de evolución, se hace más profunda hacia el tercer decenio de la vida. Inicialmente es conductiva y puede cursar con periodos de estabilización. Cuando progresa la brecha o diferencia entre las curvas aérea y ósea puede llegar a los 50 o 60 decibeles (dB). La hipoacusia que al principio era puramente conductiva, puede hacerse mixta por daño neurosensorial variable.⁴

El acúfeno es también un síntoma frecuente, los síntomas vestibulares aparecen en 25% de los pacientes, manifestándose con vértigo o inestabilidad que generalmente no son constantes. El examen físico muestra tímpano íntegro y de características normales, en las diferentes series se

refiere el signo de Schwartz entre el 2 y 5%, la acumetría muestra Rinne negativo en el oído afectado sin componente neurosensorial. El estudio audiológico completo incluyendo timpanograma y reflejo estapedial complementa el diagnóstico. Estudios de gabinete como electronistagmografía y tomografía axial computarizada pueden ser de utilidad en algunos casos.⁴

La causa exacta es desconocida, algunos virus, sobre todo Sarampión, Rubéola y Citomegalovirus han sido aislados en muestras de focos otoscleróticos durante la cirugía. Estos virus pueden activar el gen desencadenante de la enfermedad.⁵

Se ha retomado la posible etiología viral en el desarrollo de otosclerosis, artículos recientes demostraron la presencia por medio de microscopía electrónica en focos de otosclerosis, estructuras similares a cápsides virales, principalmente Rubéola, Sarampión y Citomegalovirus, también demostrados por inmunohistoquímica y reacción en cadena de la polimerasa, antígenos de estos virus en focos activos otoscleróticos y en la perilinfa de estos pacientes. Existen estudios internacionales que apoyan la teoría de una etiología infecciosa, principalmente por Sarampión, Rubéola y Citomegalovirus identificada por radioinmunoanálisis y análisis enzimático, en suero de pacientes afectados.⁶

La investigación de una posible etiología viral se inicio al encontrar similitudes tanto clínicas como histopatológicas de la enfermedad de Paget y la Otosclerosis. Hasta el momento estudios ultraestructurales e inmunohistoquímicos han revelado estructuras similares a cápsides virales y antígenos en lesiones activas de otosclerosis.⁴ Investigadores han aislado e identificado secuencias de DNA y RNA viral en especímenes de hueso temporal humano, usando la reacción en cadena de la polimerasa, con el uso de esta técnica, 115 pares de bases de genes de nucleocápside de virus del sarampión fueron identificadas en muestras de hueso temporal con evidencia histológica de otosclerosis, por lo que la asociación entre la presencia de nucleocápside del virus del sarampión en ese estudio realizado fue estadísticamente significativa y apporto una fuerte evidencia a favor de la posible etiología del virus del sarampión en la etiología de la otosclerosis.⁶

Publicaciones posteriores apoyaron más aún esta posible etiología, al encontrar niveles de IgG sérica específica de antígenos del virus del sarampión en la perilinfa de pacientes con esta afección, los resultados de estos estudios sugieren que una infección persistente por este virus asociada a predisposición hereditaria puede contribuir en el desarrollo de otosclerosis.⁷

Lolov y colaboradores demostraron que en el suero de los pacientes con otosclerosis los niveles de inmunoglobulina G sérica contra el virus del sarampión eran más bajos comparado con la población sana, lo que sugiere que a nivel local la respuesta inmune es deficiente, lo que perpetua una infección crónica y a su vez alteraciones en el colágeno tipo II y IX, que generan las alteraciones estructurales en la otosclerosis.⁷

La respuesta inmune humoral de los pacientes con otosclerosis puede permitir la recurrente replicación viral porque los niveles de inmunoglobulina G se encuentran significativamente disminuidos en el suero de estos pacientes. Es inverosímil que la infección persistente por el virus del sarampión puede inducir al decremento de la respuesta inmune humana, la vacunación contra el virus del sarampión podría disminuir la incidencia de casos de otosclerosis asociados a virus en el futuro.⁸

Los resultados publicados por diversos autores apoyan la teoría infecciosa en el desarrollo de la enfermedad, la combinación de niveles bajos de IgG sérica y la pérdida auditiva conductiva es un factor de importancia en la evaluación preoperatoria de fijación de la cadena osicular por otosclerosis, niveles bajos de IgG sérica anti sarampión indican otosclerosis, niveles altos sugieren fijación de la cadena osicular no otosclerótica.⁹

El remodelado óseo iniciado por el incremento en la resorción ósea con numerosos focos espongióticos es mediada por un incremento en la expresión del factor de necrosis tumoral alfa, que resulta en una extensa activación de los osteoclastos y osteólisis en pacientes con determinación positiva para virus del sarampión.^{10,11}

Mckenna en 1986, demostró la presencia de estructuras filamentosas morfológicamente similares a nucleocápsides virales en lesiones otoscleróticas en 2 pacientes, esto dio la pauta para la posterior realización de más estudios que mostraron efectivamente secuencias RNA para Sarampión y Rubéola y en menor frecuencia Citomegalovirus, se usó la transcriptasa reversa de la reacción en cadena de la polimerasa y el análisis inmunoenzimático para la demostración de partículas virales. El rol de dichos virus en la génesis de la otosclerosis consiste en una inflamación crónica, producción de factor de necrosis tumoral alfa, activación de osteoclastos y autoanticuerpos dirigidos contra el colágeno tipo II y IX presentes en la cápsula ótica aunado a predisposición genética, generando grados variables de anquilosis y fijación de la cadena osicular.¹²

Cabe mencionar que las inmunoglobulinas (Igs) son un grupo de glicoproteínas séricas de movilidad electroforética variable, aunque la mayoría se concentran en la fracción de las globulinas, se caracterizan por su capacidad de unirse a un antígeno y son sintetizadas por células de estirpe B y secretadas al medio interno tras la diferenciación del linfocito B a célula plasmática, cuando este entra en contacto con un antígeno lo hace a través de su receptor específico (inmunoglobulina), tras esta interacción sufre una expansión a célula plasmática secretora de inmunoglobulinas en forma soluble (anticuerpos), moléculas que son los principales efectores de la respuesta inmune humoral, entre las funciones que realizan destacan las siguientes: neutralización, opsonización, activación del complemento y citotoxicidad mediada por anticuerpos. Existen 5 clases IgA, IgE, IgD, IgG, e IgM, diferenciándose por su estructura molecular, en el tipo de cadena pesada y en el contenido de hidratos de carbono.¹³

La inmunoglobulina G constituye el 75% del total de las Igs en suero, con una concentración aproximada de 1500 mg/dl, su estructura molecular es la de un monómero con un peso molecular de 146 kd y un coeficiente de sedimentación de 7S, las cadenas pesadas están construidas por cuatro dominios CH1 y CH2, existen 4 subclases de IgG que se diferencian en la cadena pesada y el número de puentes disulfuro. Es la principal en la respuesta secundaria (de alta afinidad tras un segundo contacto con el antígeno), y se encuentra distribuida tanto en espacios intra como extravasculares. Respecto a su función, es la única Ig capaz de atravesar la placenta (con menor eficiencia en el caso de la IgG2) y por tanto confiere inmunidad al recién nacido. También es capaz de fijar el complemento por la vía clásica, al unirse el C1q al dominio CH2 (más fácilmente en el caso de IgG1 e IgG3), o por la vía alternativa. Los macrófagos y neutrófilos poseen receptores en su membrana para la *región Fc* (con mayor afinidad por los de IgG1 e IgG3) y su unión al complejo antígeno-anticuerpo favorece la fagocitosis del antígeno en cuestión. Este proceso se conoce como *opsonización*. Una función similar a la opsonización es la *citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC)*, en la cual, la unión de los receptores para Fc de la célula citotóxica (natural killer,

macrófagos y neutrófilos) con los anticuerpos unidos a la célula diana, provoca la activación de la célula citotóxica y la consiguiente destrucción de la célula diana.¹³

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con el objeto de aclarar el posible papel desempeñado por el virus de la Rubéola y Citomegalovirus en la patogénesis de la otosclerosis, y al no haber trabajos de investigación previos a nivel nacional, se determinó mediante la realización de inmunofluorescencia directa con anticuerpos monoclonales y técnica de ELISA, incluidos en el perfil de TORCH, los niveles de IgG sérica total y específica para estos virus en pacientes con ésta enfermedad.

Ya que en estudios previos se sugiere que la infección persistente por estos virus, junto con la predisposición hereditaria subyacente puede llevar al desarrollo de la otosclerosis clínica.

Desconocemos si el contar con titulaciones positivas de IgG sérica para los virus mencionados juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad o si está relacionado con la severidad de la anquilosis, hipoacusia, etc., o si es factible realizar medidas preventivas como la inmunización en pacientes con carga genética positiva para esta enfermedad.

Por lo que planteamos lo siguiente:

¿Cuáles son los niveles séricos de IgG para Rubéola y/o Citomegalovirus, en los pacientes con Otosclerosis del servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza ?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar el perfil de IgG sérica para Rubéola y/o Citomegalovirus en pacientes con Otosclerosis en el servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Centro Médico Nacional La Raza.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar los niveles de IgG sérica para Rubéola por técnica de ELISA, inmunofluorescencia, hemaglutinación y anticuerpos monoclonales incluidos en el perfil TORCH en individuos con Otosclerosis en el servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Centro Médico Nacional La Raza.

- Determinar los niveles de IgG sérica para Citomegalovirus por técnica de ELISA, inmunofluorescencia, hemaglutinación y anticuerpos monoclonales incluidos en el perfil TORCH en individuos con Otosclerosis en el servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Centro Médico Nacional La Raza.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico de Otosclerosis, a quienes se les había realizado la determinación de IgG sérica para Rubéola y/o Citomegalovirus captados en la consulta externa del servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital General del CMN La Raza, de Enero a Junio del 2009.

Las muestras fueron analizadas por inmunofluorescencia, hemaglutinación (Inmunoblott) y ELISA. Los criterios para la realización del estudio fueron los siguientes:

Criterios de selección:

Inclusión.

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de la enfermedad por historia clínica y exploración otorrinolaringológica, acumetría y estudio audiológico
- Sexo masculino o femenino
- Edad entre 25 y 55 años
- Resultados de IgG sérica para Rubéola y/o Citomegalovirus realizados por inmunofluorescencia, ELISA y anticuerpos monoclonales incluidos en el perfil TORCH
- Expediente clínico completo

No inclusión

- Expediente clínico incompleto.
- Sin resultado de IgG sérica para Rubéola y Citomegalovirus.
- Expedientes de paciente con infección por éstos virus en la infancia.

Para la determinación de IgG serica se usaron las siguientes técnicas:

ELISA (*"Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay"* *Ensayo por inmuoabsorción ligado a enzimas*) que se usó para determinar niveles séricos de IgG se basa en la detección de un antígeno inmovilizado sobre una fase sólida mediante anticuerpos que directa o indirectamente producen una reacción cuyo producto, por ejemplo un colorante, puede ser medido espectrofotométricamente. Consta de 4 fases:

1. **Conjugación del anticuerpo o del antígeno con un enzima** (peroxidasa, fosfatasa alcalina,...). El anticuerpo conjugado a la enzima se emplea en los ensayos directos e indirectos, sándwich, etc. El antígeno marcado se emplea en ensayos de competición de antígeno.
2. **Unión del antígeno (o del anticuerpo) a los pocillos.** La unión de anticuerpos o antígenos se realiza con facilidad a la superficie de plásticos tratados que tienen gran afinidad por proteínas.
3. **Formación de una o más capas de inmunocomplejos.** En el caso del antígeno unido a la placa se puede detectar mediante un anticuerpo anti-antígeno marcado (ELISA directo) o empleando un anticuerpo primario anti-antígeno y un secundario anti primario marcado (ELISA indirecto). Este segundo método permite la amplificación de la señal al poderse unir uno o más anticuerpos secundarios a cada anticuerpo primario. En el caso del anticuerpo unido a la placa se incubaba con una mezcla de antígeno y antígeno marcado. Se ensayan diferentes relaciones de antígeno frío frente a una cantidad fija de antígeno marcado. Es el ensayo de competición del antígeno.

4. **Revelado de la reacción enzimática.** Después de un lavado para eliminar todas las moléculas marcadas no fijadas en forma de inmunocomplejos se añade el sustrato enzimático en solución. Se deja reaccionar y se lee la densidad óptica (D.O.) mediante espectrofotometría.

La Inmunofluorescencia indirecta se realiza con anticuerpos monoclonales que reconocen a los virus Rubéola y CMV, que son anticuerpos obtenidos por purificación y en ocasiones por tecnología recombinante. Las muestras son analizadas en duplicado junto con los controles positivo y negativo proveídos por el kit. La lectura se realiza con microscopio de epifluorescencia Nikon con lámpara de halógeno. Se consideran positivas aquellas células que presenten fluorescencia compatible con la biología del virus identificado.

Hemaglutinación

Método de laboratorio el cual se realiza siguiendo el principio de agregación en partículas de látex, representando una reacción antígeno-anticuerpo visible, se opone suero del paciente aproximadamente 0.5 ml sobre una superficie que contiene los antígenos purificados u obtenidos por tecnología recombinante, se considera positivo si al exponerse las 2 soluciones hay agregación de partículas, en el caso de ser negativo dicha reacción no se lleva a cabo.

Se integró un grupo de 30 individuos, con afección bilateral y unilateral. Se tomaron en cuenta las siguientes variables:

- Otosclerosis
- Inmunoglobulina G sérica para Rubéola
- Inmunoglobulina G sérica para Citomegalovirus

Una vez recopilada la información se procedió al vaciado de los datos a las hojas de recolección para posteriormente realizar el análisis estadístico de los resultados.

El análisis estadístico utilizado fue estadística descriptiva, observando porcentajes para cada una de las variables, con la información capturada se realizó "Z" para proporciones.

RESULTADOS

En el estudio realizado se demostraron niveles positivos de IgG sérica en 28 de 30 pacientes (93.3%) lo que aporta una fuerte evidencia a favor de la etiología infecciosa viral en el desarrollo de la enfermedad. (*Grafico I*).

Se obtuvo una muestra de 30 pacientes con diagnóstico de otosclerosis, distribuidos de la siguiente forma: 23 del sexo femenino y 7 del sexo masculino (*Grafico II*), con un promedio de edad de 42.3 años, que oscila entre 28 y 53 años, con un rango de 42 años. Desviación estándar ± 8 . Se encontró lo siguiente:

De los 30 pacientes, 25 tenían otosclerosis bilateral (83%) y 5 otosclerosis unilateral (17%); 3 afectación izquierda y 2 derecha. (*Grafico III*).

De 30 pacientes con otosclerosis, 23 presentaron IgG sérica positiva a Rubéola (76%) con otosclerosis bilateral y 5 con otosclerosis unilateral (16.6%). (*Grafico IV*). Mediante "Z" para proporciones se encontró una diferencia estadísticamente significativa al comparar los niveles séricos de IgG positiva para Rubéola en afección bilateral versus unilateral con $p < 0.05$.

Finalmente en 23 de 30 pacientes se demostró IgG sérica positiva para Citomegalovirus (76%) en individuos con afección bilateral y únicamente 4 se asociaron a afección unilateral (13.3%) (*Grafico V*). La "Z" para proporciones demostró una diferencia estadísticamente significativa al comparar los niveles de niveles séricos IgG sérica positiva para Citomegalovirus en manifestación bilateral versus unilateral con $p < 0.05$.

CONCLUSIONES

De las variables que se analizaron en el estudio se demostró la prevalencia de la enfermedad en el sexo femenino y los niveles positivos de IgG sérica para Rubéola y Citomegalovirus en los pacientes con la enfermedad, siendo mayormente expresados los anticuerpos para estos virus en el suero de pacientes con manifestación bilateral.

Como se menciono anteriormente, se propone que en un estudio posterior se relacione el grado de hipoacusia con la determinación sérica positiva de IgG para estos virus en individuos portadores de otosclerosis.

Así mismo, podrían realizarse estudios más específicos, como por ejemplo, revisión histopatológico de las platinas y/o estribos de pacientes posoperados en búsqueda de cápsides virales similares a las de virus como Sarampión, Rubéolas y Citomegalovirus, para corroborar de una manera más evidente, que el factor viral es parte de la etiología de la enfermedad.

TABLAS Y GRAFICAS

GRAFICO I. IgG SÉRICA POSITIVA EN PACIENTES CON OTOSCLEROSIS

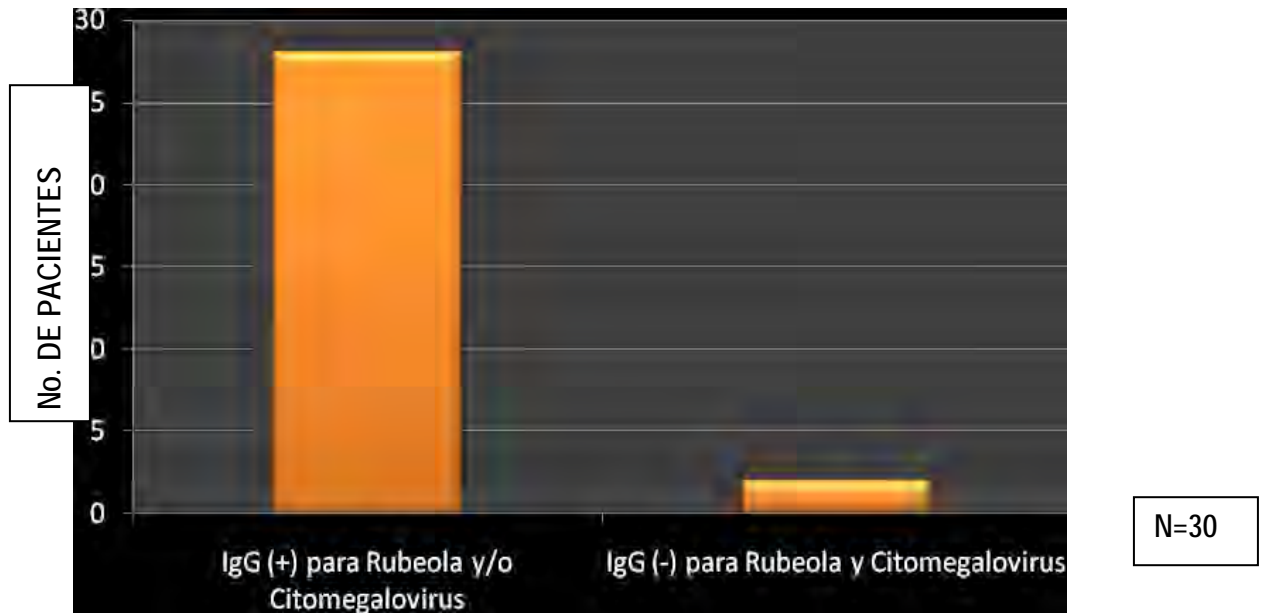


GRAFICO II. DISTRIBUCIÓN POR SEXO EN PACIENTES CON OTOSCLEROSIS

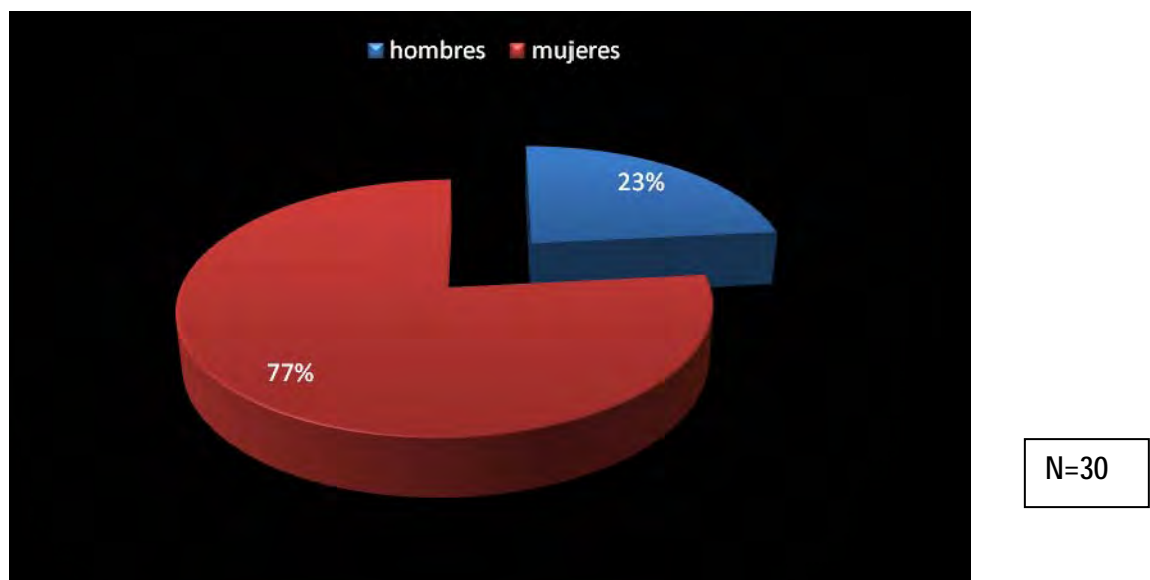
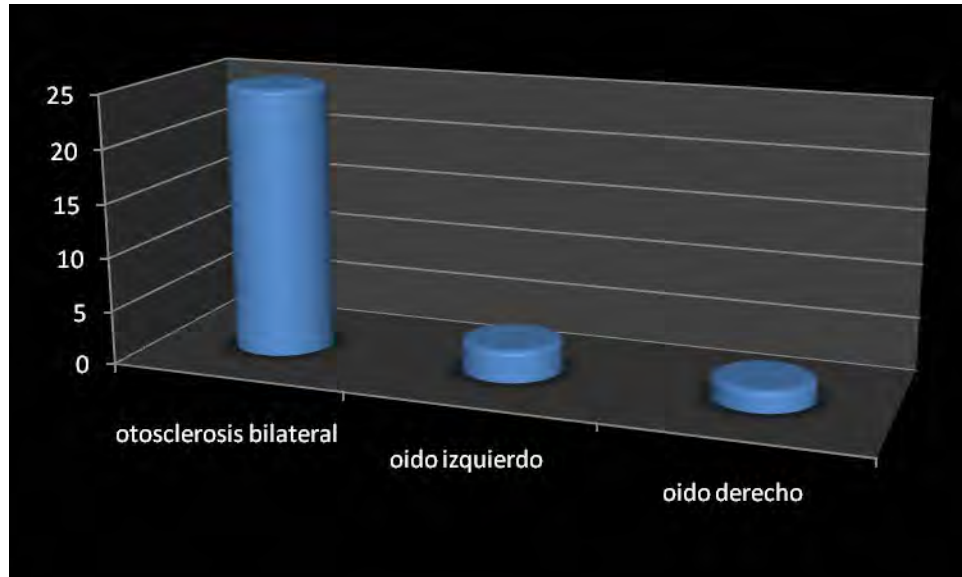


GRAFICO III. DISTRIBUCIÓN DE AFECCIÓN OTOSCLERÓTICA EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO



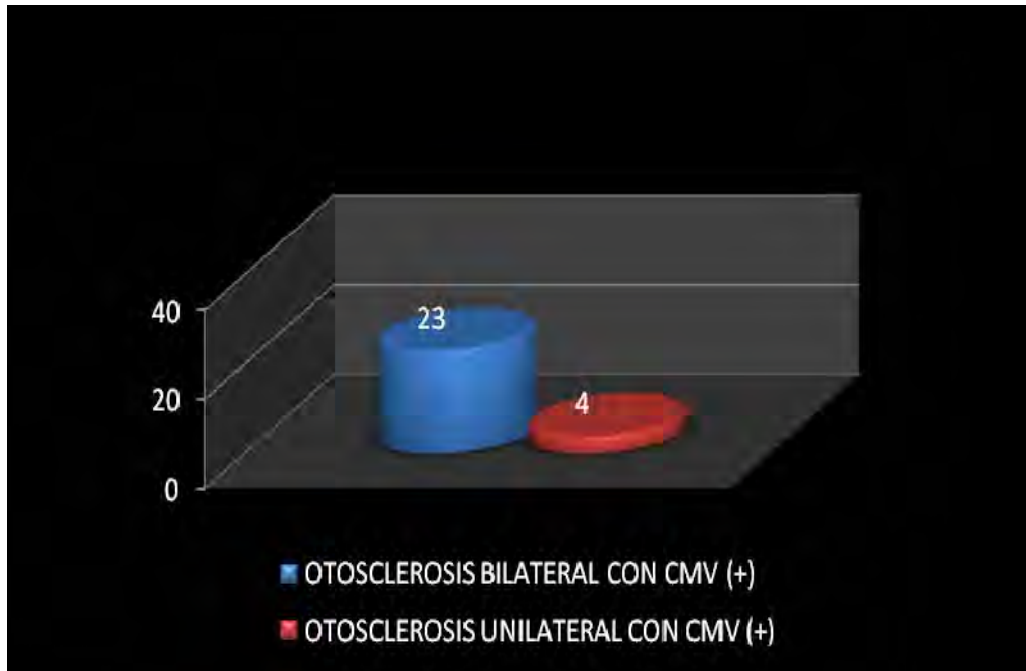
N=30

GRAFICO IV. DISTRIBUCION DE AFECCIÓN OTOSCLERÓTICA CON IgG SÉRICA POSITIVA PARA RUBEOLA



N=30

GRAFICO V. DISTRIBUCIÓN DE AFECCIÓN OTOSCLERÓTICA CON IgG POSITIVA PARA CITOMEGALOVIRUS



DETERMINACIÓN DE IgG SÉRICA

Número Paciente	VALOR(-) RUBÉOLA	VALOR(+) RUBÉOLA	VALOR(-) CITOMEGALOVIRUS	VALOR(+) CITOMEGALOVIRUS
1		122		76
2		77		44
3	1.1			>250
4		77		43
5		39		>400
6		160	4	
7		319		73
8		53		128
9		267		145
10		71.5		153
11	2			68
12		245		74
13		52		144
14		145		101
15		57		<250
16		154	4.3	
17		30		53
18		72.7		91.5
19		96		178
20		48		77
21		78		83
22		215		184
23		>400		50
24		113		30
25		141	4	
26		283		58
27		136		47
28		88		97
29		116		109
30		148		33

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Toynbee J. Pathological and surgical observations of the diseases of the ear. *Trans Med Chir Soc Lond* 1841;24:190-196
2. www.sinais.salud.gob.mx
3. Diagnóstico epidemiológico de los procesos generales de atención médica 2009 de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" Centro Médico Nacional La Raza
4. Levi S, Mandujano V. *Otorrinolaringología Pediátrica*. Mc. Graw Hill 1996; 265-279.
5. Karosi T, Konya J, Histologic Otosclerosis Is Associated with the Presence of Measles Virus in the Stapes Footplate, *Otol Neuro* 2005; 26: 1128-1133.
6. McKenna JM, Kristiansen GA. Polymerase Chain Reaction Amplification of Measles Virus Sequence from Human Temporal Bone Sections with Active Otosclerosis. *Am J Otol* 1996; 17: 827-830.
7. Lolov SR, Vessela I, Encheva S. Antimeasles Immunoglobulin G in Sera of Patients with Otosclerosis is Lower than that in Healthy People. *Otol Neuro* 2001; 27: 766-770.
8. Cole RA, McKenna JM. Pathophysiology of Otosclerosis. *Otol Neuro* 2001; 22: 249-257.
9. Karosi T, Konya J. Measles Virus Prevalence in Otosclerotic Stapes Footplate Samples. *Otol Neuro* 2004; 25: 451-456.
10. Karosi T, Konya J. Antimeasles Immunoglobulin G for Serologic Diagnosis of Otosclerotic Hearing Loss. *Laryngoscope* 2006; 116: 488-493.
11. Karosi T, Jokay I. Detection of Osteoprotegerin and TNF-alpha mRNA in Ankylosed Stapes Footplates in Connection With Measles Virus Positivity. *Laryngoscope* 2006; 116: 1427-1433.
12. McKenna MJ, Mills BG. Filamentous structures morphologically similar to viral nucleocapsides in otosclerotic lesions in two patients. *Am J Otol* 1986; 7:25-28.
13. Pruzanski JJ. *Mecanismos celulares en la hipersensibilidad inmediata*. Ediciones CEA S.A 1998.
14. Wayne WD. *Bioestadística para el Análisis de las Ciencias de la Salud*. Limusa Wiley 2006.
15. Bokemeyer C. EORTC guidelines for use ELISA, haemagglutination and PCR in detection viral diseases 2006 Update. *Sem Hematol* 2006; 4(1): 23-29