



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**"RELACIÓN ENTRE NEUROPATÍA AUDITIVA E HIPERBILIRRUBINEMIA
EN EL CMN 20 DE NOVIEMBRE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ENTRE
0 A 6 MESES DE EDAD"**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NEUROFISIOLOGIA CLINICA**

P R E S E N T A:

DR. MARTIN ROBERTO VILLAGOMEZ VAZQUEZ

DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS:

DRA. JOSEFINA HERNANDEZ CERVANTES

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO, 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a Dios por haberme permitido culminar con éxito una parte más en mi formación profesional.

A la Dra. Josefina Hernández Cervantes por sus enseñanzas, consejos, amistad, experiencia y por alentarme a realizar este proyecto.

Al Dr. Jorge Varela Blanco por su apoyo, por sus enseñanzas, experiencia y amistad.

A mis padres por el gran apoyo que me han brindado a lo largo de este tiempo como estudiante, por los consejos y porque sin ellos no hubiese sido posible este sueño.

A Lizbette Jacinto Alba que me ha acompañado incondicionalmente todo este tiempo y por su gran cariño.

A mis compañeros Isela, Darío y Arturo por compartir excelentes momentos durante este tiempo.

A mis abuelos por tenerme siempre en sus oraciones y el gran apoyo que ha sido fundamental en todos estos años de formación.

A mis hermanos Luis Antonio y Víctor Eduardo por su apoyo y cariño.

Por último a la UNAM y al ISSSTE por formarme todos estos años.

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. JOSEFINA HERNANDEZ CERVANTES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y ASESOR DE TESIS

DR. MARTÍN ROBERTO VILLAGÓMEZ VÁZQUEZ
TESISTA

INDICE

INTRODUCCION	6
PLANTEAMIENTO DELPROBLEMA	28
JUSTIFICACION	29
PREGUNTA DE INVESTIGACION	31
HIPOTESIS	31
OBJETIVO GENERAL	31
OBJETIVOS ESPECIFICOS	31
DISEÑO	32
UNIVERSO	32
MUESTRA	32
MATERIAL Y METODOS	33
CRITERIOS DE INCLUSION	35
CRITERIOS DE EXCLUSION	35
CRITERIOS DE ELIMINACION	35
DESCRIPCION OPERACIONAL DE VARIABLES	36
ANALISIS ESTADISTICO	40
RESULTADOS	40
DISCUSION	45
CONCLUSIONES	48
BIBLIOGRAFIA	49
ANEXOS	54

ABREVIATURAS

AAP. Academia Americana de Pediatría

AVA. Acueducto vestibular amplio

BT. Bilirrubina total

BTC. Bilirrubina transcutánea

CCE. Células ciliadas externas

CCI. Células ciliadas internas

DNIH. Disfunción neurológica inducida por hiperbilirrubinemia

EG. Edad gestacional

EHA. Encefalopatía por hiperbilirrubinemia aguda

EOA. Emisiones otoacústicas

FM. Frecuencia modulada

G6PD. Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa

HNS. Hipoacusia neurosensorial

MC. Microfónico coclear

NA. Neuropatía auditiva

NSMH. Neuropatía sensitivo-motora hereditaria

PEATC. Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral

RMOM. Reflejos musculares del oído medio

RN. Recién nacido

ROCM. Reflejo olivococlear medial

TENA. Trastornos del espectro de neuropatía auditiva

UCIN. Unidad de cuidados intensivos neonatales

INTRODUCCION

La Neuropatía Auditiva (NA)¹, Neuropatía auditiva/disincronía², o más recientemente Trastornos del espectro de Neuropatía Auditiva (TENA) son términos empleados para describir un trastorno auditivo en pacientes de edades comprendidas desde la lactancia a la adultez.

Los trastornos del espectro de neuropatía auditiva (TENA) se caracterizan por el funcionamiento adecuado de las células ciliadas externas (CCE) demostrado por la presencia de emisiones otoacústicas (EOA) y/o microfónico coclear (MC) acompañándose de alteración en la respuesta del octavo nervio craneal, demostrado por anormalidad o ausencia en los potenciales auditivos de tallo cerebral³(PEATC). Una prueba más del funcionamiento neuronal anormal se demuestra por respuesta ausente de los reflejos musculares del oído medio (RMOM)⁴ y reflejo olivococlear medial anormal (ROCM)⁵. Aunque la comprensión del habla en un ambiente ruidoso es menor que la observada en la hipoacusia neurosensorial (HNS), el reconocimiento de palabras en silencio es muy variable, y los umbrales para tonos puros varían de normal a pérdida profunda. La mayoría de los pacientes muestran TENA bilateral, aunque se han documentado pacientes con TENA unilateral.

A pesar de los resultados bastante similares en las mediciones fisiológicas auditivas, los pacientes varían considerablemente en habilidades de comunicación funcional^{6, 7}. La presentación clínica incluye dificultad para escuchar con ruido,

esto incluye fluctuación de la capacidad auditiva; en el caso de lactantes y niños se manifiesta con retraso en el desarrollo del habla y del lenguaje. Los pacientes con TENA típicamente demuestran pobre resolución temporal⁸ y pueden tener déficits neuronales en otros sistemas.

Incidencia

Los TENA ocurren en aproximadamente el 7 al 15% de los individuos que tienen hipoacusia neurosensorial de severa a profunda en los PEATC. Esto se estima en base a datos de varias fuentes entre las que se incluyen la detección de más de 1000 niños inscritos en escuelas para sordos en América del Norte⁹, un estudio similar en menor escala en Hong Kong¹⁰, un estudio en el hospital de niños en Australia¹¹ así como un estudio multicéntrico en recién nacidos en Estados Unidos¹. Incluso se han llegado a reportar incidencias del 17,3% y 15,4% en niños detectados con hipoacusia mediante pruebas de tamizaje^{13,14}. En la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) se reportan tasas de 24% y 40% en niños en quienes los PEATC fueron anormales en uno o ambos oídos^{15,16}. En México se implementó en 2010 un programa de Tamizaje Auditivo sin embargo este tipo de tamizaje no es capaz de detectar pacientes en riesgo de presentar Neuropatía Auditiva.

Características Clínicas.

Las medidas fisiológicas que evalúan los procesos activos cocleares relacionados con las CCE, actividad mecánica y funcionamiento neuronal del octavo nervio craneal y las vías dentro del tallo cerebral describen de forma precisa a los pacientes con TENA. La función coclear se evidencia mediante la presencia de emisiones otoacústicas y microfónico coclear. Las pruebas clínicas sensibles para disfunción del nervio coclear son los potenciales auditivos de tallo cerebral, los reflejos musculares del oído medio y reflejo olivococlear medial. De estas medidas las EOA y los PEATC forman la combinación más sensible. Se han reportado diversas tasas de sensibilidad y especificidad para las EOA que oscilan entre 91-92% para la sensibilidad e incluso llegando a reportarse tasas del 100%, mientras que para los PEATC una revisión sistemática por Wolff et al., reporto resultados muy variables entre 50% a 100% para la sensibilidad y entre 49% a 97% para la especificidad. Con el empleo conjunto de ambas se estima una sensibilidad mayor al 90% y una especificidad mayor al 98%.

Las EOA proporcionan una medida de los procesos activos cocleares relacionados con la función de las células ciliadas externas y la mecánica coclear. La presencia de TENA típicamente se establece en base a la presencia de estas respuestas cuando las respuestas neuronales periféricas están ausentes o son significativamente reducidas. En ausencia de trastornos del oído medio, las emisiones otoacústicas están típicamente presentes en los TENA. Debido a que las emisiones otoacústicas son señales acústicas de baja amplitud, incluso

pequeños cambios en el oído medio pueden ser suficientes para reducir la amplitud de las EOA o impedir el registro de las mismas.

La función coclear también puede ser evaluada utilizando la microfónica coclear^{3, 11, 17}. Un factor clave en la distinción de MC de las respuestas neurales es la inversión de la respuesta eléctrica mediante el uso de estímulo de condensación frente a rarefacción.

Los potenciales auditivos de tallo cerebral a menudo están ausentes en pacientes con TENA aunque algunos demuestran alguna evidencia de sincronía neural para los estímulos de alto nivel. Starr et al.¹ informaron ausencia de los PEATC en 9 de 10 pacientes y un 1 paciente con PEATC anormal caracterizado por presencia únicamente de la onda V. Una revisión subsecuente de 186 pacientes con TENA indicaron que aproximadamente el 75% de los pacientes tenían ausencia de PEATC y el 25% mostró respuestas anormales caracterizadas por onda V de baja amplitud a niveles altos de estímulo (75-90 dB nHL). La ausencia o anormalidad de todos los componentes de los PEATC incluyendo la onda I sugiere que la porción distal del octavo nervio se ve afectada, ya sea directa o indirectamente. Esta característica distingue a los pacientes con TENA de los que tienen lesiones ocupantes de espacio en quienes está presente la onda I. Los estudios de imagen, resonancia magnética o tomografía computarizada, son característicamente normales en la neuropatía auditiva.

Los reflejos acústicos eferentes del oído medio ipsilateral y contralateral a menudo están ausentes en estos pacientes, aunque aproximadamente un 10% de

los pacientes pueden mostrar RMOM en niveles altos o en combinación con respuestas ausentes^{4, 18}. El reflejo olivococlear evalúa cambios en las emisiones otoacústicas cuando la vía neural olivococlear se activa.

Los umbrales de tonos puros y el reconocimiento de voz, sobre todo en silencio, son las mediciones que menos informan en la evaluación de pacientes con neuropatía auditiva. Los umbrales de tonos puros van de la normalidad a una hipoacusia severa a profunda^{1, 7, 19, 20}. Cuando están presentes las emisiones otoacústicas y los umbrales de tonos puros son más pobres de lo esperado para la presencia de las EOA, esta combinación puede proporcionar un indicio de la presencia de neuropatía auditiva u otro tipo de trastorno neuronal que requiere investigación adicional.

El reconocimiento de voz en estos pacientes es más pobre de lo esperado sobre la base de los umbrales de tonos puros^{1, 8}. Algunos de estos pacientes tienen la capacidad de reconocer palabras en silencio en rangos similares a las personas con hipoacusia neurosensorial, mientras que la capacidad de reconocimiento de palabras en el ruido es claramente inferior a la esperada en hipoacusia neurosensorial^{1, 7, 21}.

Clasificación^{18, 60}.

De acuerdo a los subtipos de Trastornos de Neuropatía Auditiva utilizados por el Centro Médico Nacional de Tokio desde el 2013 se muestran a continuación:

I desarrollo de cambios a normalizar de audición	I-a I-b	PEATC ausentes con normalización Normalización de Onda I y II
II desarrollo de cambios a hipoacusia profunda		Desaparición de EOA y cambio a hipoacusia profunda. CANDIDATO A IMPLANTE COCLEAR
III Neuropatía auditiva congénita	III-a III-b	Verdadera neuropatía auditiva Pobre percepción auditiva CANDIDATO A IMPLANTE COCLEAR Pseudo-neuropatía auditiva No es candidato a implante coclear

Fisiopatología.

El conjunto de resultados de las pruebas clínicas en pacientes con NA puede ocurrir como resultado de ausencia o interrupción de la actividad de las células ciliadas internas (CCI), trastornos del nervio auditivo o anomalías en las

sinapsis de las células ciliadas internas y el nervio auditivo. Las anomalías de las CCI podrían ser el resultado de poco desarrollo, traumatismo o pérdida en el tiempo; la pérdida selectiva de ellas se ha observado en prematuros en quienes los PEATC son anormales²². Otra posible explicación al daño de las células ciliadas internas son la hipoxia e insultos tóxicos^{23, 24}. Neuropatías periféricas como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, Ataxia de Friedreich, síndrome de Mohr-Tranebjaerg presentan características de neuropatía auditiva²⁵.

Los vínculos entre TENA y mutaciones genéticas están bien documentados con evidencia de patrones de herencia recesiva, dominante, y mitocondrial y la aparición de hipoacusia sindrómica y no sindrómica. Un ejemplo es el gen OTOF que codifica la otoferlina, cuyas mutaciones están asociadas con TENA no sindrómico recesivo ²⁹⁻³¹. La otoferlina juega un papel en la liberación de neurotransmisores en la sinapsis entre las células ciliadas internas y el nervio auditivo. Algunos reportes señalan mutaciones genéticas en el gen OTOF y otros mecanismos, posiblemente trastornos autoinmunes, por lo que la función auditiva varía con cambios en la temperatura ^{19,32,33} otros factores de riesgo reportados en niños son la hipoxia e hiperbilirrubinemia^{7, 11, 15}.

Diagnóstico Diferencial

Aunque los protocolos necesarios para diagnosticar neuropatía auditiva están bien establecidos, la disfunción de las células ciliadas internas y sus sinapsis puede llevar a un trastorno auditivo que es difícil de distinguir

clínicamente de un trastorno del nervio auditivo, por lo que resulta útil identificar neuropatías periféricas o anomalías radiológicas que ayuden a hacer distinción entre varias condiciones.

Varios problemas neurológicos son identificados en pacientes con TENA, incluyendo neuropatía sensitivo-motora hereditaria (NSMH), enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, ataxia de Friedreich, Síndrome de Mohr-Tranebjaerg, ataxia de la marcha, pérdida de los reflejos tendinosos profundos, o trastornos del sistema de motor ^{1,7,34}. El sistema neural motor puede ser afectado sin el acompañamiento de problemas sensoriales que implican el sistema auditivo. Cuando el sistema auditivo es afectado, características tales como PEATC ausentes o anormales con EOA conservadas proporcionan evidencia consistente con TENA.

- Deficiencia nervio coclear.

La ausencia o hipoplasia de nervios auditivos no son infrecuentes ³⁵ y estas condiciones semejan neuropatía auditiva cuando las respuestas de las células ciliadas externas están presentes ^{36,37}. El manejo en estos pacientes es problemático debido a que el implante coclear no puede funcionar cuando el nervio está ausente, y podría no funcionar bien cuando el nervio coclear es hipoplásico ³⁸.

- Acueducto vestibular amplio.

Los pacientes con un acueducto vestibular amplio (AVA) se presentan con una amplia variedad de umbrales audiométricos y resultados fisiológicos, y pueden demostrar las características clínicas de TENA^{39,40}. Se asocia con hipoacusia neurosensorial, un inicio desde el nacimiento hasta la adolescencia, progresión, fluctuación, posibilidad de otras anomalías congénitas del oído.

Diagnóstico.

La neuropatía auditiva varía en edad de inicio, presencia o ausencia de alteraciones neurológicas asociadas, etiología, progresión o variación en el tiempo así como en involucro unilateral vs bilateral. Además, algunos pacientes, independientemente de su edad, no tienen factores de riesgo conocidos o trastornos neurológicos asociados. El empeoramiento progresivo de la capacidad auditiva se observa en algunos pacientes y puede implicar factores tales como la pérdida de EOA y MC con el tiempo en los recién nacidos y lactantes y descenso progresivo en el reconocimiento de voz o la sensibilidad auditiva en relación con la naturaleza progresiva de algunas neuropatías sensitivo-motoras hereditarias.

Berlín y et al.⁷ describen una serie continua de capacidad funcional de comunicación entre los pacientes con TENA. Pocos pacientes no presentan retraso en el desarrollo del lenguaje o problemas auditivos hasta la edad adulta, o hasta que se evalúan primero con RMOM o PEATC. Estos pacientes

generalmente demuestran mayor capacidad residual de reconocimiento de voz en silencio con dificultades para hacerlo en el ruido. En el otro extremo se encuentran los pacientes con neuropatía auditiva que exhiben una falta total de conciencia al sonido. El mayor grupo de pacientes se encuentra entre estos 2 extremos y pueden presentar respuestas auditivas inconsistentes, mejor en silencio que en ruido.

- Trastorno del Espectro neuropatía auditiva en lactantes

Con la implementación universal de programas de tamizaje auditivo neonatal, se pueden identificar recién nacidos (RN) con características de neuropatía auditiva en aquellos programas que utilizan los PEATC como herramienta de detección. Los programas que utilizan las EOA como herramienta de detección pueden perder RN con neuropatía auditiva, los cuales se identifican más tarde, cuando surge preocupación de los padres sobre el retraso en el habla y desarrollo del lenguaje. Para abordar esta cuestión, la Comisión Mixta de Audición Infantil ⁴¹ emitió una recomendación para los protocolos de PEATC en la UCIN donde existe la población de mayor riesgo para TENA. El creciente número de recién nacidos con TENA pone de manifiesto la heterogeneidad de esta población. Numerosas causas (hereditarias, infecciosas, y metabólicas) y factores de riesgo (hipoxia e hiperbilirrubinemia, entre otros) se han asociado con neuropatía auditiva. Sin embargo, al menos a la mitad de los pacientes no se les puede determinar una causa y no parecen presentar trastornos concomitantes.

Los RN que son sometidos a tamizaje con PEATC y son ausentes o anormales y posteriormente EOA presentes deben ser considerados de alto riesgo para neuropatía auditiva. El dilema aquí es que los PEATC continúan madurando de los 12 a 18 meses de edad. Algunos recién nacidos que muestran características de neuropatía auditiva al nacer desarrollan adecuados PEATC en el primer año de vida sin embargo es la minoría^{42,43}. Una consideración adicional es si teniendo PEATC ausentes o deficientes al nacer coloca al RN en riesgo de problemas auditivos posteriores. Por lo que se requiere más información para entender adecuadamente las razones de una mala sincronía y los factores que pueden contribuir al desarrollo posterior de respuestas adecuadas del tallo cerebral, mientras tanto es importante vigilar de cerca a los RN y lactantes al menos en el primer año de vida ambos con PEATC y otros índices de desarrollo auditivo.

- Trastorno del Espectro neuropatía auditiva unilateral

Aunque la mayoría de los pacientes con neuropatía auditiva es bilateral y a menudo asimétrica, algunos lo presentan de forma unilateral por la que el patrón de resultados de la prueba es consistente con TENA sólo en un oído. Algunos pacientes con la forma unilateral se encuentra que tienen displasia del nervio coclear en los estudios de imagen⁴⁴. La función auditiva en el otro oído se extiende de audición normal a diversos grados de pérdida auditiva coclear. Funcionalmente estos pacientes con ANSD unilateral pueden tener algunas de las mismas dificultades de audición que los pacientes con otros tipos de pérdida auditiva

unilateral, aunque algunos pacientes informan de interferencia de sonido en el oído con neuropatía.

- Trastorno del procesamiento auditivo central

Los individuos con trastorno del procesamiento auditivo central pueden detectar tonos puros y discurso en silencio, pero no pueden oír bien en presencia de ruido de fondo o compitiendo con otros discursos ⁴⁵. Estos pacientes tienen típicamente RMOM y PEATC normales.

Manejo.

La variación en la presentación clínica entre los individuos con TENA dicta la necesidad de manejo individual junto con la capacidad para refinar estos enfoques sobre la base de cambios en la función y las necesidades auditivas de un individuo. La información visual, a través de sistemas de comunicación como la palabra complementada o el lenguaje de signos, facilita el desarrollo del lenguaje en recién nacidos y niños ⁴⁶. El uso de la información visual es crítica en ausencia de señales auditivas claras. Muchos pacientes son capaces de utilizar la información auditiva como su método de comunicación primaria después del implante coclear, pero puede seguir usando información visual en situaciones en el que se les dificulte escuchar.

- Amplificación (auxiliar auditivo)

Dada la variación reportada en el beneficio de la amplificación se lleva a cabo un ensayo de amplificación. Existen retos en la determinación del umbral de sensibilidad en los niños pequeños porque las pruebas de umbral de comportamiento son difíciles de realizar en menores de 5 a 6 meses de edad, y los médicos normalmente se basan en los datos de PEATC en este grupo de edad. Estudios recientes utilizando respuestas corticales muestran ser prometedores^{47,48}. Una clave para la evaluación de los beneficios implica mejoría en la discriminación de sonido necesario para facilitar el habla y desarrollo del lenguaje y para apoyar la comunicación auditiva. Existen reportes que solo algunos pacientes con se benefician con este método^{50,51}.

- Frecuencia sistemas de modulación

El uso de un sistema de frecuencia modulada (FM) (sólo o con otros dispositivos) es útil en entornos ruidosos, como un salón de clases, el coche, o en el restaurante. Da una señal más clara al que no lo puede hacer en presencia de ruido como en los pacientes con TENA, por lo que resulta útil en aquellos pacientes con algún reconocimiento residual de la palabra.

- Implante coclear

Los implantes cocleares tanto los niños como los adultos con neuropatía auditiva demuestran una mejor percepción del habla y un beneficio significativo⁵⁴⁻⁵⁸. La mejoría es en relación a la sensibilidad, percepción del habla en silencio y en ruido, además de evidencia de sincronía en respuestas neuronales en los PEATC. Pacientes con pérdida de las CCI o sus sinapsis puede tener una función neuronal más intacta y podrían obtener beneficios de los implantes cocleares. Algunos pacientes con enfermedad desmielinizante también han recibido el beneficio de los implantes cocleares. Como era de esperarse se han obtenido resultados más favorables en la percepción del habla después de la implantación coclear en pacientes con nervios cocleares intactos en comparación con aquellos que presentan alteraciones en ellos^{35, 59}.

Hiperbilirrubinemia⁶¹

La bilirrubina sérica total es la combinación de bilirrubina conjugada y no conjugada, en los neonatos la bilirrubina total sérica está casi totalmente compuesta por bilirrubina indirecta o no conjugada y unida a proteínas de la sangre particularmente a la albúmina. La bilirrubina no conjugada entra al encéfalo como bilirrubina libre cuando se excede la capacidad fijadora de la sangre o bien por competencia de otros compuestos por los sitios de unión. En algunos casos puede atravesar la barrera hematoencefálica unida a la albúmina o en condiciones de ruptura de dicha barrera por diversas circunstancias como en la prematuridad

extrema, acidosis, sepsis, etc., favoreciendo la presencia de encefalopatía por hiperbilirrubinemia.

Casi todos los recién nacidos desarrollan niveles de plasmáticos de bilirrubina total (BT) mayores a 1 mg / dL (17,1 micromol / L), que es el límite superior de lo normal para adultos. A medida que aumenta el nivel de bilirrubina total clínicamente se manifiesta con ictericia, coloración amarillenta de la piel y / o la conjuntiva causada por la deposición de bilirrubina. Los recién nacidos con hiperbilirrubinemia severa (definida como la $BT > 25$ mg / dl [428 micromoles / L]) están en riesgo de disfunción neurológica inducida por bilirrubina (DNIH), que ocurre cuando la bilirrubina cruza la barrera hematoencefálica y se une al tejido cerebral.

Definiciones

- Hiperbilirrubinemia neonatal en RN ≥ 35 semanas de edad gestacional (EG). Se define como bilirrubina total en suero o plasma totales > 95 percentil de por hora de vida de acuerdo al nomograma de Bhutani.
- Hiperbilirrubinemia neonatal severa. Se define como una $BT > 25$ mg / dl (428 micromol / L). Se asocia a mayor riesgo disfunción neurológica inducida por bilirrubina (DNIH).

- Encefalopatía por hiperbilirrubinemia aguda (EHA) se utiliza para describir las manifestaciones agudas de disfunción neurológica inducida por bilirrubina.
- Kernicterus. Se utiliza para describir las secuelas crónicas y permanentes de DNIH.

Epidemiología.

En el recién nacido, los valores de BT varían sustancialmente entre las instituciones debido a diferencias en la composición racial, condiciones hemolíticas o las prácticas de lactancia.

Estos factores pueden contribuir a las variaciones globales observadas en la incidencia de hiperbilirrubinemia. En estudios de recién nacidos a término o prematuros tardíos de una gran organización para el mantenimiento de la salud del norte de California, se reportaron las siguientes incidencias de hiperbilirrubinemia severa a diferentes valores de BT desde el nacimiento entre 1995 y 1998:

- BT > 20 mg / dl (342 micromol / L): 2 por ciento
- BT > 25 mg / dl (428 micromol / L): 0,14 por ciento
- BT > 30 mg / dl (513 micromol / L): 0,01 por ciento

El riesgo de BT > 20 mg / dl (342 micromoles / L) fue más baja en RN hijos de madres afro-americanas que en RN de madres caucásicas (0,9 frente a 1,5 por

ciento, el riesgo relativo 0,62; IC del 95% 0.560.69). Sin embargo, el riesgo de hiperbilirrubinemia grave, definida como BT > 30 mg / dl (513 micromol / L), fue en hijos de madres afroamericanas (0,13 frente a 0,03 por ciento, RR 4,2; IC del 95% 1.3313.2).

En una cohorte de recién nacidos de la misma organización entre 1995 y 2011 (n = 525.409), 47 neonatos se identificaron con hiperbilirrubinemia severa que resulta en una incidencia de 8,6 por cada 100.000 nacidos. La etiología no se identificó en 33 pacientes y 10 de 25 pacientes presentaron deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD). Cuatro pacientes presentaron encefalopatía por hiperbilirrubinemia, de estos tres con deficiencia de G6PD con niveles de BT > 40 mg / dL (684 micromoles / L), en los cuales las secuelas fueron parálisis cerebral e hipoacusia neurosensorial en dos pacientes, y en un solo paciente HNS.

Factores De Riesgo

En la Guía de la Academia Americana de Pediatría (AAP) de 2004, se identificaron factores de riesgo para hiperbilirrubinemia severa y disfunción neurológica inducida por bilirrubina, los cuales son:

- Bilirrubina sérica total (BT) o bilirrubina transcutánea (BTC) en zona de alto riesgo zona definida > 95 percentil para la edad. El riesgo de hiperbilirrubinemia grave y el umbral para la intervención se basa en el nomograma basado en hora específica

- Ictericia en las primeras 24 horas de vida.
- Enfermedad hemolítica debido a hemólisis debido a isoimmunidad debido a incompatibilidad de grupo sanguíneo o deficiencia enzimática o defectos de la membrana del eritrocito (por ejemplo, G6PD). Además, la evidencia de hemólisis es un importante factor de riesgo para hiperbilirrubinemia severa.
- Edad gestacional de 35 a 36 semanas
- Hermano previo que recibió fototerapia
- Cefalohematoma o trauma significativo al nacimiento
- Lactancia materna exclusiva, pérdida de peso excesivo (> 12 por ciento de
- Peso bajo al nacer
- Raza del este asiático.

Factores de riesgo menores incluyeron

- BT en un rango alto-intermedio (> percentil 75 y \leq 95th para edad en horas)
- Ictericia observada antes del alta médica
- RN macrosómico hijo de madre diabética
- Policitemia
- Sexo masculino
- La edad materna \geq 25 años

Los factores asociados con un menor riesgo de hiperbilirrubinemia severa incluyen:

- Edad gestacional ≥ 41 semanas
- Alimentación exclusiva con biberón
- Alta hospitalaria después de 72 horas
- Raza afroamericana, aunque parece que hay un subgrupo de hombres afroamericanos con G6PD permanecen en situación de riesgo

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la hiperbilirrubinemia se deben al depósito de bilirrubina en la piel (ictericia) y/o el cerebro (disfunción neurológica inducida por bilirrubina).

La presencia de ictericia no es un método fiable para evaluar la bilirrubina total o plasmática especialmente en recién nacidos con piel oscura. El examen para la ictericia se debe realizar con adecuada luz ambiente o bajo luz fluorescente de luz del día. Al pulsar sobre la piel con un dedo reduce la perfusión cutánea local y facilita la detección de la ictericia.

La ictericia por lo general avanza en una dirección céfalo-caudal, que aparece por primera vez en la cara con los niveles de BT de 4 a 8 mg / dl (68 a 137 micromol / L). A nivel de palmas y plantas, puede aparecer ictericia con BT > 15 mg / dl (257 micromol / L) [40]. En un estudio observacional de 240 recién

nacidos a término o prematuros tardíos, la mayoría de los RN con ictericia conjuntival tenía BT ≥ 15 mg / dl (257 micromoles / L) y todos los niños con este hallazgo tenían niveles de BT > 75 percentil .

Las manifestaciones neurológicas se deben gracias a que la bilirrubina es una neurotoxina potencial y los RN a término y prematuros tardíos están en riesgo de presentar alteraciones neurológicas, cuando las concentraciones de BT son ≥ 25 mg / dL (428 micromol / L), esto es debido a que la bilirrubina no conjugada (también conocida como "libre"), pueden entrar en el cerebro y causar muerte celular por apoptosis / o necrosis.

La disfunción neurológica inducida por bilirrubina es un espectro de hallazgos neurológicos sutiles y secuelas, que puede manifestarse como trastornos en la visión, audición, marcha, cognición, habla y lenguaje.

La encefalopatía por hiperbilirrubinemia aguda (EBA) puede ser reversible o resultar en disfunción neurológica permanente e irreversible (Kernicterus). Las regiones del cerebro afectadas con más frecuencia incluyen los ganglios basales y los núcleos del tronco cerebral para el III y VIII nervios craneales.

La encefalopatía por hiperbilirrubinemia aguda progresa a través de tres fases:

- En la primera fase, los signos clínicos pueden ser sutiles. El RN está somnoliento pero despierto, y leve hipotonía y un llanto de tono alto.
- Si no hay intervención, la fase intermedia evoluciona con la progresión y la persistencia de hiperbilirrubinemia. El RN puede estar febril, aletargado, succión deficiente, irritable, llanto puede ser agudo y es difícil de consolar, presenta leve a moderada hipertonía manifestándose con arqueo hacia atrás del cuello (retrocolis) y del tronco (opistótonos) con la estimulación. La exsanguinotrasfusión urgente en esta etapa podría prevenir la disfunción permanente.
- La fase avanzada se caracteriza por apnea, incapacidad para alimentarse, fiebre, convulsiones, y un estado semicomatoso que progresa a coma. La hipertonía se presenta como retrocolis persistentes y opistótonos con movimientos tipo bicicleta de manos y pies. El llanto es inconsolable, o puede ser débil o ausente. La muerte es debido a insuficiencia respiratoria o convulsiones intratables.

Los potenciales auditivos de tallo cerebral se pueden utilizar para detectar los efectos neurológicos de la hiperbilirrubinemia. En un estudio, el incremento de BT correlaciono con tiempo de conducción del tallo cerebral prolongado. Los cambios en los PEATC también se han asociado con niveles elevados de bilirrubina libre. Los bebés que están en mayor riesgo de EHA son aquellos menores a 37 semanas de EG, fueron amamantados, tienen enfermedad hemolítica, y son dados de alta antes de las 48 horas.

El kernicterus se desarrolla durante el primer año de vida. La función cognitiva por lo general está conservada. Las principales características del kernicterus incluyen:

- Parálisis cerebral coreoatetósica
- Hipoacusia neurosensorial comúnmente manifestada como neuropatía auditiva. En un estudio de cohorte retrospectivo de un sistema de salud multicéntrico, la hipoacusia neurosensorial se observó con mayor frecuencia en pacientes que tenían BT ≥ 10 mg / dl (171 micromoles / L) por encima de los valores recomendados por la Academia Americana de Pediatría (AAP) para iniciar exsanguinotrasfusión [63].
- Alteración en la mirada hacia arriba
- Displasia del esmalte dental.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neuropatía auditiva es un trastorno caracterizado por alteración en la función de las células ciliadas internas y/o el nervio auditivo con función preservada de las células ciliadas externas. Para determinar el adecuado funcionamiento de las estructuras mencionadas y poder llegar al diagnóstico se emplean estudios tales como las emisiones otoacústicas y las respuestas evocadas o potenciales evocados auditivos de tallo cerebral. La presencia de Neuropatía Auditiva se establece en base en la presencia de emisiones otoacústicas y con ausencia de respuesta auditiva del tallo cerebral. De acuerdo a la literatura este trastorno es de reciente descubrimiento y es asociado a un gran número de condiciones médicas entre las que se mencionan la hiperbilirrubinemia neonatal la cual clínicamente se manifiesta como ictericia y una de sus complicaciones reportadas es la afección a sistema nervioso central manifestándose por afección en la visión, cognición, lenguaje y audición ,esto último debido a que uno de los blancos principales de la bilirrubina libre es el núcleo del VIII nervio craneal. En el CMN 20 de noviembre nacen al año 220 pacientes y se ha observado que un 40% de esta población desarrolla hiperbilirrubinemia misma que estaría en riesgo de presentar neuropatía auditiva por lo que esto nos llevó a plantearnos la pregunta de investigación.

JUSTIFICACION

La hipoacusia es un trastorno común al nacer ocurriendo en 1 a 2 de cada 1000 recién nacidos vivos, siendo una causa principalmente de retraso en el lenguaje, alteraciones en el comportamiento y pobre rendimiento académico, cursando la gran mayoría con hipoacusia neurosensorial. Por otra parte se tiene el conocimiento que está incrementando el número de recién nacidos con neuropatía auditiva (subtipo de la hipoacusia neurosensorial), la cual tiene asociación con numerosas causas (hereditarias, infecciosas, y metabólicas) y factores de riesgo (hiperbilirrubinemia, entre otro). Sin embargo, al menos la mitad de los pacientes no se les puede asignar una causa y no parecen presentar ningún trastorno concomitante. En México se implementó durante el año 2010 un programa de tamizaje auditivo neonatal mediante el cual no es posible la identificación de recién nacidos con características de neuropatía auditiva ya que dentro de dicho programa se emplean únicamente las emisiones otoacústicas y con el empleo solo de las emisiones otoacústicas existe la posibilidad de perder pacientes con este diagnóstico, por lo que dentro de dichos programas de tamizaje se deben emplear ya sea de forma conjunta o de forma inicial los potenciales auditivos de tallo cerebral, detectando de forma más precisa a estos pacientes, incrementando así la sensibilidad mayor al 90% y una especificidad mayor al 98%. Por otra parte los PEATC maduran dentro de los primeros 12 a 18 meses de vida sin embargo se ha reportado en la literatura que aquellos recién nacidos en quienes se reporta alguna alteración en ellos solo una minoría de ellos logra desarrollar adecuada respuestas

en el primer año de vida por lo que es imperativo monitorizar a estos pacientes al menos dentro del primer año de vida^{42, 43}.

Dentro de la población infantil del CMN 20 de noviembre no se conoce la relación que existe entre hiperbilirrubinemia y neuropatía auditiva además de que no se lleva a cabo algún programa de tamizaje que no ayude a su detección y al ser las emisiones otoacústicas y los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral pruebas no invasivas, de fácil realización, rápida obtención así como un recurso con el que cuenta nuestra institución y por otra parte la neuropatía auditiva es una patología de reciente diagnóstico en la que está incrementando la prevalencia de la misma es necesario su conocimiento con la finalidad de detectar y tratar de forma oportuna y eficaz aquellos pacientes con presencia de neuropatía auditiva y dar seguimiento aquellos que estén en riesgo de presentarla para favorecer un adecuado desarrollo de lenguaje y de otras funciones cognitivas así como establecer un programa de tamizaje de rutina en nuestra institución.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la relación entre hiperbilirrubinemia y neuropatía auditiva en la edad pediátrica entre 0 a 6 meses de edad cronológica del CMN 20 de noviembre?

HIPOTESIS

- Ho. No existe relación entre hiperbilirrubinemia y neuropatía auditiva
- H1. Si existe relación entre hiperbilirrubinemia y neuropatía auditiva.

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la relación entre Neuropatía Auditiva e Hiperbilirrubinemia en nuestra institución en pacientes pediátricos entre 0 a 6 meses de edad

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir los presencia de hiperbilirrubinemia en la población de estudio
- Describir el número de PEATC anormales en la población de estudio
- Describir los tipos de anormalidades en los PEATC de la población de estudio
- Describir el tipo de hipoacusia encontrada en la población de estudio

DISEÑO

- Es un estudio observacional, descriptivo, transversal prolectivo

UNIVERSO

- Pacientes pediátricos de 0 a 6 meses de edad cronológica que hayan cursado con hiperbilirrubinemia neonatal de cualquier etiología nacidos en el CMN 20 de noviembre.

MUESTRA

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos. De acuerdo a los casos identificados como posibles candidatos a ingresar al estudio durante el periodo comprendido de noviembre de 2015 y mayo de 2016 y que cumplieran los criterios de selección. Se calcula el tamaño de la muestra de acuerdo a la fórmula para muestras finitas de proporciones por lo que se incluiremos como mínimo 37 pacientes para que la n sea significativa en este trabajo.

MATERIAL Y METODOS

Se revisó el registro de egresos de pacientes del área de neonatología durante el periodo comprendido entre noviembre de 2015 y mayo de 2016, en especial atención a aquellos que hayan cursado con hiperbilirrubinemia. De esta forma se les contacto vía telefónica y se les solicitó su correo electrónico para enviarles el consentimiento informado. Una vez aceptado y firmado el consentimiento informado se les dio cita para la realización de los Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral y las Emisiones Otoacústicas. Asimismo se revisó el expediente de los pacientes para corroborar los datos proporcionados por los padres.

Las emisiones otoacústicas se realizaron con el equipo Otoport (Emisiones otoacústicas por productos de distorsión) obteniendo el resultado como positivo para aquellos en quienes estaban presentes y negativo para aquellos en quienes eran ausentes. Los Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral se realizaron, empleando el equipo de la marca Viking, en su fase neurológica y auditiva. Para la estimulación auditiva se emplearon audífonos, utilizando estímulos tipo click, frecuencia de 11.1 Hz para la fase neurológica y 33.1 Hz para la fase audiológica, ventana de análisis de 1 ms para la fase neurológica y de 2 ms para la audiológica, se emplearon 1500 promedios en ambas fases, se utilizó un nivel de intensidad entre 70 y 90 dB nHL de acuerdo a la obtención de los componentes de la vía con el nivel menor de intensidad para la fase neurológica y

la fase audiológica se exploró a 80, 70, 60, 50, 40, 30 y 20 dB nHL, se emplearon las polaridades rarefacción y/o alternante en la fase neurológica y condensación para la audiológica, se obtuvieron dos replicas o más si en su caso la segunda replica no resultaba de la misma morfología a la primera en la fase neurológica.

El estudio se ajustó a los lineamientos establecidos en la Declaración de Helsinki y por la institución en materia de investigación clínica. El estudio se consideró de riesgo mínimo debido a que se realizaron registros de datos por medio de dos procedimientos diagnósticos del servicio de neurofisiología (emisiones otoacústicas y potenciales evocados auditivos de tallo cerebral) y que dichos estudios ocasionan un impacto muy pequeño y pasajero sobre el confort del paciente. Ante esto, se solicitó un Consentimiento Informado. El estudio se apegó a los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes pediátricos de 0 a 6 meses que hayan cursado con hiperbilirrubinemia neonatal de cualquier etiología nacidos en el CMN 20 de Noviembre.
- Paciente de cualquier género, de edad entre 0 a 6 meses de edad cronológica
- Pacientes que hayan desarrollado ictericia en la primeras 24 horas de vida

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes que hayan cursado con ventilación mecánica y/o asfixia perinatal
- Pacientes a quienes se le hayan administrado drogas ototóxicas (extra o intrauterina)
- Pacientes que hayan presentado hiperbilirrubinemia menor al percentil 75 del nomograma de Buthani
- Pacientes que hayan cursado con hiperbilirrubinemia neonatal y que al momento de la obtención de los datos sean mayores a 6 meses 1 día

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes que sus madres decidan no aceptar incluirlos en el estudio

- Pacientes a quienes se les realicen emisiones otoacústicas y no acudan a realización de potenciales auditivos de tallo cerebral
- Pacientes con emisiones otoacústicas ausentes
- Pacientes con PEATC normal

DESCRIPCION OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES.

- **Hiperbilirrubinemia.** Niveles de bilirrubina total que excedan el percentil 95% de acuerdo a la edad posnatal en horas. Cuantitativa numérica
- **Prematuro.** Niño nacido antes de las 37 semanas de gestación. Nominal
- **Recién nacido.** Niño entre 0 y 28 días de vida extrauterina. Nominal
- **Lactante.** Niño entre 1 mes y 24 meses de edad. Nominal
- **Ictericia.** Coloración amarilla de la piel. Nominal.

VARIABLES DEPENDIENTES

- **Neuropatía auditiva.** Tipo de hipoacusia neurosensorial manifestada por la presencia de emisiones otoacústicas y anormalidad o ausencia de respuesta en potenciales evocados auditivos de tallo cerebral. Nominal
- **Hipoacusia.** Medición del umbral auditivo en decibeles (dB) a varias frecuencias
 - Normal 0 a 20 dB
 - Leve. 21-40 dB
 - Moderada. 41-60 dB
 - Severa 61-90 dB
 - Profunda. >90 dB
 - Conductiva. Causada generalmente por anormalidades del oído externo o medio, lo que limita el acceso de sonido externo al oído interno.
 - Neurosensorial. Alteración a nivel de la cóclea o vía auditiva. Nominal.
- **Emisiones otoacústicas.** Sonidos de baja intensidad producidos por las células ciliadas externas que pueden medirse rápidamente con un micrófono sensible situado en el conducto auditivo externo. Nominal

- **Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral.** Es la respuesta bioeléctrica obtenida por la estimulación acústica al sistema auditivo generada por respuesta del VIII nervio craneal, tallo cerebral y estructuras subcorticales
 - Normal. Presencia de la vía auditiva en forma de los componentes I, III y V e intervalos interpico I-III, III-V y I-V en parámetros normales
 - Anormal. Ausencia de algún componente de la vía auditiva, ausencia total o alteración en algún intervalo interpico. Nominal

- **Vía auditiva.** Morfología obtenida por la estimulación acústica del sistema auditivo. Nominal

- **Intervalo interpico.** Distancia que existe entre el pico máximo de la deflexión de una onda y el pico máximo de la deflexión de otra onda. Nominal.

- **Morfología.** Presencia de las ondas I, III y V de la vía auditiva, obtenidas tras el paso del estímulo a través del nervio auditivo, médula oblongada-puente y mesencéfalo respectivamente. Nominal.

- **Replicabilidad.** Obtención de la misma morfología de la vía auditiva tras un segundo estímulo. Nominal.

- **Relación V/I.** Relación que guardan entre sí las ondas V y la onda I, la cual cambia de acuerdo a la edad cronológica siendo así una relación $V/I < 1$ antes de los 3 meses de edad lo que significa onda V de menor voltaje que la onda I, relación $V/I = 1$ el voltaje entre ambas ondas es igual de los 3 a los 6 meses de edad cronológica, relación $V/I \geq 1$ de los 6 meses hasta el año de edad y conservándose así hasta la edad adulta.
- **Amplitud.** Voltaje expresado en microvolts de las ondas de la vía auditiva.

VARIABLES DEMOGRAFICAS

- **Edad cronológica.** Número de años cumplidos desde la fecha de nacimiento a la hora de registro en el estudio. Cuantitativa numérica
- **Género.** Adjetivo descriptivo acerca del tipo de genitales internos y externos que posee un ser humano. Nominal.

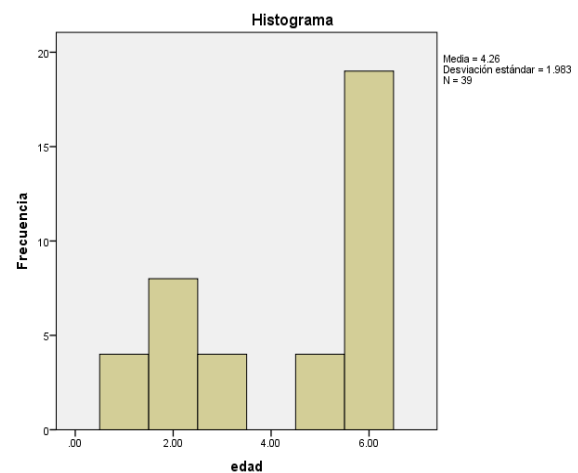
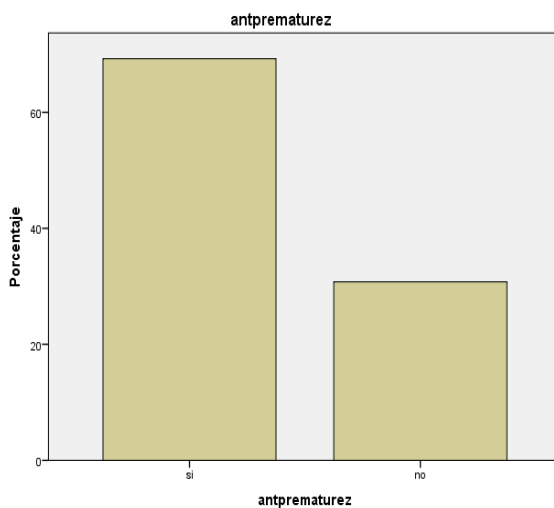
ANALISIS ESTADISTICO.

Para la estadística descriptiva se realizó tabla de frecuencias absolutas para las variables demográficas, así como medidas de tendencia central tal como media, también se describen medidas de dispersión como la desviación estándar, para las proporciones de las variables en estudio se representaron en gráficos.

Para la estadística inferencial se utilizaron pruebas paramétrica para la edad. Para las variables nominales se utilizó prueba de Chi cuadrada.

RESULTADOS

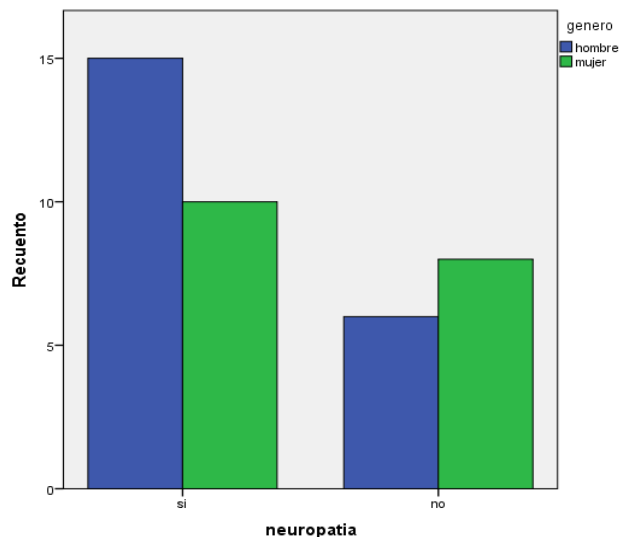
De 39 pacientes evaluados 21 fueron niños (56,8%) y 18 niñas (43,2%) de edad promedio de 4.26 meses DE ± 1.98 . Se encontró antecedente de prematurez en 69,2% de los cuales 15 eran niños y 12 niñas.



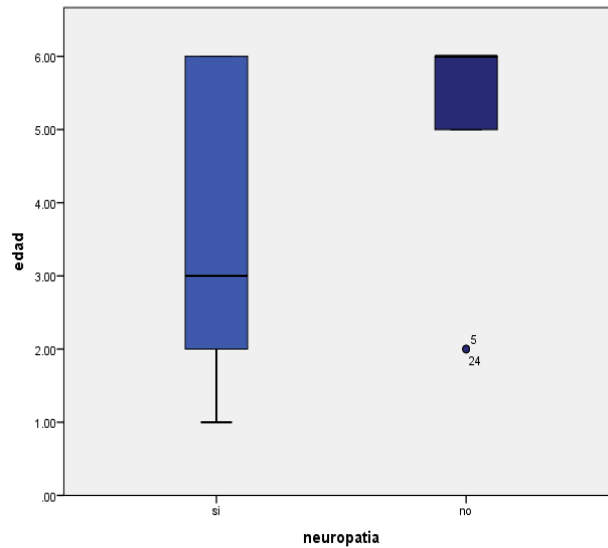
Se presentó ictericia clínica en 48.7% de la población, 11 eran niños y 8 niñas; trece eran prematuros con un porcentaje de 68,42%, no hubo diferencia significativa entre los pacientes con antecedente de prematurez e ictericia versus pacientes con prematurez sin ictérica $p = 0.91$

		ictericia	
		si	no
		Recuento	Recuento
Antecedente de prematurez	de si	13	14
	no	6	6

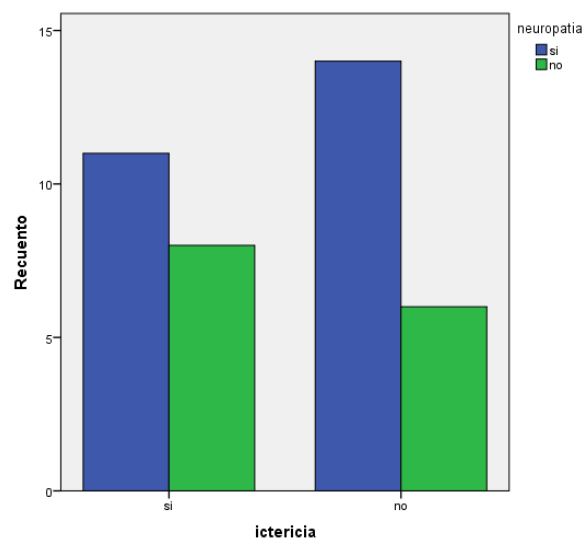
De 39 pacientes evaluados 25 (64,1%) presentaron Neuropatía Auditiva, 15 eran niños (60%) y 10 eran niñas (40%), el 100% de ellos presentó emisiones otoacústicas normales y PEATC anormales cumpliendo así con el criterio diagnóstico de NA.



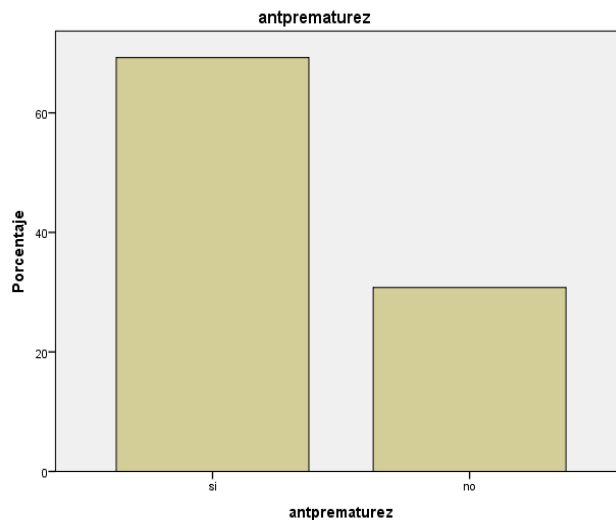
La edad media entre los que presentaron neuropatía auditiva fue de 3.68 meses DE \pm 2.03 versus fue de 5.28 meses DE \pm 1.43 con una $p = 0.007$.



De los 25 pacientes que presentaron neuropatía auditiva 11 presentaron ictericia (44%) versus 14 (66%) que no la presentaron con una $p = 0.41$.

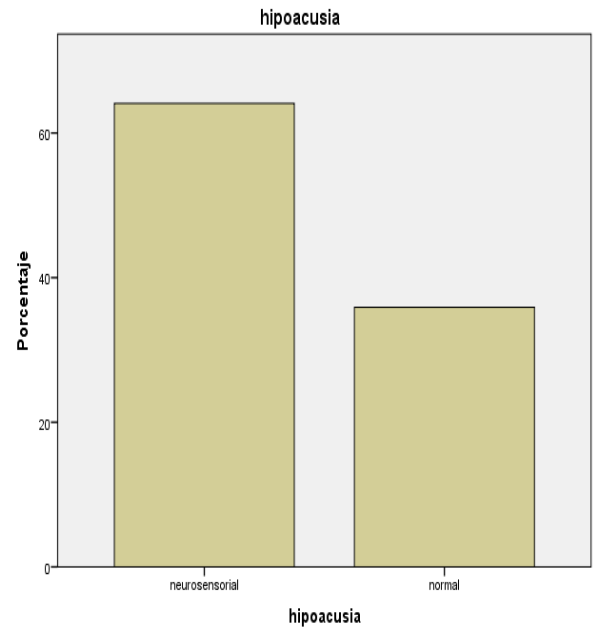
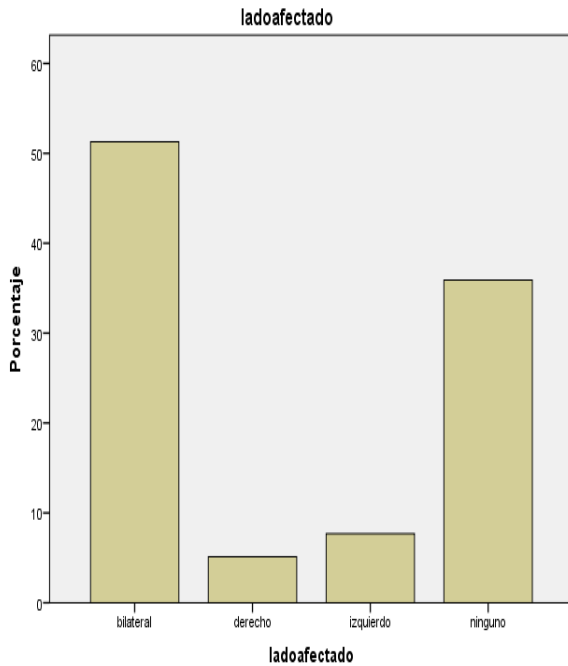


De los 25 pacientes con neuropatía auditiva 19 (76%) tenían antecedente de prematurez versus que no la presentaron (24%) con una $p = 0.22$.

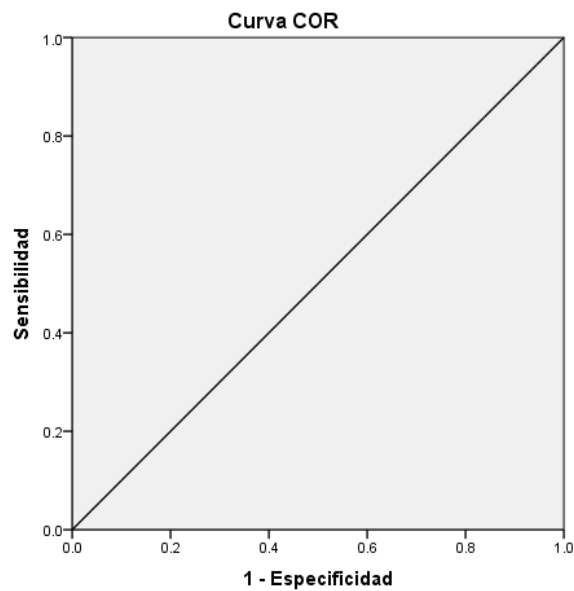


Las anomalías en los PEATC para la onda I se encontraron en 4 pacientes (10,3%) con una $p = 0.11$, para la onda III en 7 pacientes (17,9%) con una $p = 0.02$, para la onda V en 12 pacientes (30,8%) con una $p = 0.002$, para el intervalo interonda I-III en 12 pacientes (30,8%) con una $p = 0.002$, para el intervalo III-V en 12 pacientes (30,8%) con una $p = 0.002$, para el intervalo I-V en 14 pacientes (35,9%) con una $p = 0.000$. La replicabilidad se observó anormal en 12 pacientes (30,8%) con una $p = 0.005$, la morfología en 17 pacientes (43,6%) con una $p = 0.006$, la amplitud en 5 pacientes (12,8%) con una $p = 0.839$, para la relación V/I en 8 pacientes (20,5%) con una $p = 0.471$.

El tipo de hipoacusia encontrado fue neurosensorial en los 25 pacientes con NA (100%) y la afección fue bilateral en 20 pacientes (51,3%) con una $p = 0.000$, lado izquierdo en 3 pacientes (7,7%) y lado derecho en 2 pacientes (5,1%)



Se analizó un análisis ROC acerca de la certeza diagnóstica de las emisiones otoacústicas como instrumento para detectar NA en paciente con hiperbilirrubinemia utilizando los hallazgos antes descritos en este trabajo, teniendo una proporción de falsos negativos del 50%.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

DISCUSION

Los TENA o Neuropatía Auditiva se caracterizan por el funcionamiento adecuado de las células ciliadas externas demostrado por la presencia de emisiones otoacústicas y/o microfónico coclear acompañándose de alteración en la respuesta del octavo nervio craneal, demostrado por anormalidad o ausencia en los potenciales auditivos de tallo cerebral³. Starr et al.¹ informaron ausencia de los PEATC en 9 de 10 pacientes y un 1 paciente con PEATC anormal caracterizado por presencia únicamente de la onda V. Una revisión subsecuente de 186 pacientes con TENA indicaron que aproximadamente el 75% de los pacientes tenían ausencia de PEATC y el 25% mostró respuestas anormales caracterizadas por onda V de baja amplitud a niveles altos de estímulo (75-90 dB nHL). La ausencia o anormalidad de todos los componentes de los PEATC incluyendo la onda I sugiere que la porción distal del octavo nervio se ve afectada, ya sea directa o indirectamente. Sin embargo se encontró en este trabajo que la onda I (10,3%) que corresponde al VIII nervio craneal no presentó afección de forma significativa, mientras que las ondas III (17,9%) y V (30,8%) así como los intervalos interonda I-III (30,8%), III-V (30,8%) y I-V (35,9%) se vieron afectados de forma significativa, lo que traduce que en la hiperbilirrubinemia la porción que se ve más afectada es la porción central de la vía auditiva (tallo cerebral).

Se describe en la literatura que los pacientes que presentan NA lo presentan de forma bilateral³, concordando con estos reportes se encontró que la mitad de nuestra población con NA la presentó de forma bilateral.

Se ha reportado una incidencia del 7% al 15% de hipoacusia neurosensorial en pacientes con NA⁹, en este trabajo se encontró que el 100% de los pacientes a quienes se les realizó PEATC y EOA y que presentaron NA tuvieron hipoacusia neurosensorial, tomando en cuenta que en nuestra población se incluyeron únicamente pacientes con hiperbilirrubinemia y que en los reportes de la literatura se ha incluido a pacientes con diversos factores de riesgo.

Las pruebas clínicas sensibles para disfunción del nervio coclear son los potenciales auditivos de tallo cerebral, los reflejos musculares del oído medio y reflejo olivococlear medial, sin embargo las EOA y los PEATC forman la combinación más sensible. Se han reportado diversas tasas de sensibilidad y especificidad para las EOA que oscilan entre 91-92% para la sensibilidad e incluso llegando a reportarse tasas del 100%, mientras que para los PEATC una revisión sistemática por Wolff et al., reporto resultados muy variables entre 50% a 100% para la sensibilidad y entre 49% a 97% para la especificidad. Con el empleo conjunto de ambas se estima una sensibilidad mayor al 90% y una especificidad mayor al 98%. Se encontró que las emisiones otoacústicas tiene una sensibilidad del 50% para detección de NA en pacientes con hiperbilirrubinemia

El 64,1% de nuestra población con NA presentó hiperbilirrubinemia, y la hiperbilirrubinemia^{7, 11, 15} se ha reportado como factor de riesgo para desarrollar neuropatía auditiva.

Con la implementación universal de programas de tamizaje auditivo neonatal, se pueden identificar recién nacidos (RN) con características de neuropatía auditiva en aquellos programas que utilizan los PEATC como herramienta de detección. Los programas que utilizan las EOA como herramienta de detección pueden perder RN con neuropatía auditiva, los cuales se identifican más tarde, cuando surge preocupación de los padres sobre el retraso en el habla y desarrollo del lenguaje. Para abordar esta cuestión, la Comisión Mixta de Audición Infantil ⁴¹ emitió una recomendación para los protocolos de PEATC en la UCIN donde existe la población de mayor riesgo para TENA. Para los niños que nacen dentro del CMN 20 de noviembre no se cuenta con ningún tipo de tamizaje auditivo establecido, es de utilidad como lo demuestra este trabajo contar con él, ya que sin ello se estarían perdiendo un gran número de pacientes con trastornos del espectro de neuropatía auditiva.

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en este trabajo encontramos que en esta población de pacientes que presentó hiperbilirrubinemia la mayoría presentó neuropatía auditiva. Por otra parte se encontró que a menor edad hay mayor proporción con significancia estadística de neuropatía auditiva.

La presencia de ictericia y el antecedente de prematurez no tuvieron relación significativa con la presencia de Neuropatía auditiva.

Las anomalías en los PEATC que tuvieron relación significativa en los pacientes con NA se encontraron a nivel de onda III, onda V, intervalos interonda I-III, III-V y I-V así como la morfología y replicabilidad de la vía auditiva. No hubo diferencia significativa para la anomalía en la onda I, amplitud y relación V/I.

Las emisiones otoacústicas tuvieron una sensibilidad y una especificidad del 50% para la detección de NA en pacientes con hiperbilirrubinemia.

BIBLIOGRAFIA

1. Starr A, Picton TW, Sininger Y, et al. Auditory neuropathy. *Brain* 1996;119:741–53.
2. Berlin C, Hood L, Rose K. On renaming auditory neuropathy as auditory dyssynchrony: implications for a clearer understanding of the underlying mechanisms and management options. *Audiology Today* 2001;13:15–7.
3. Berlin CI, Bordelon J, St John P, et al. Reversing click polarity may uncover auditory neuropathy in infants. *Ear Hear* 1998;19:37–47.
4. Berlin CI, Hood LJ, Morlet T, et al. Absent or elevated middle ear muscle reflexes in the presence of normal otoacoustic emissions: a universal finding in 136 cases of auditory neuropathy/dys-synchrony. *J Am Acad Audiol* 2005;16:546–53.
5. Hood LJ, Berlin CI, Bordelon J, et al. Patients with auditory neuropathy/dyssynchrony lack efferent suppression of transient evoked otoacoustic emissions. *J Am Acad Audiol* 2003;14:302–13.
6. Starr A, Sininger YS, Pratt H. The varieties of auditory neuropathy. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2000;11:215–30.
7. Berlin CI, Hood LJ, Morlet T, et al. Multi-site diagnosis and management of 260 patients with auditory neuropathy/dys-synchrony (auditory neuropathy spectrum disorder). *Int J Audiol* 2010;49:30–43.
8. Zeng FG, Oba S, Garde S, et al. Temporal and speech processing deficits in auditory neuropathy. *Neuroreport* 1999;10:3429–35.
9. Berlin CI, Hood LJ, Morlet T, et al. The search for auditory neuropathy patients and connexin 26 patients in schools for the Deaf. *ARO Abstr* 2000;23:23.
10. Lee JS, McPherson B, Yuen KC, et al. Screening for auditory neuropathy in a school for hearing impaired children. *Int J Pediatr Otolaryngol* 2001;61:39–46
11. Rance G, Beer DE, Cone-Wesson B, et al. Clinical findings for a group of infants and young children with auditory neuropathy. *Ear Hear* 1999;20:238–52.
12. Sininger YS. Auditory neuropathy in infants and children: implications for early hearing detection and intervention programs. *Audiology Today* 2002;14:16–21.
13. Ngo RY, Tan HK, Balakrishnan A, et al. Auditory neuropathy/auditory dyssynchrony detected by universal newborn hearing screening. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:1299–306.
14. Kirkim G, Serbetcioglu B, Erdag TK, et al. The frequency of auditory neuropathy

- detected by universal newborn hearing screening program. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:1461–9.
15. Berg AL, Spitzer SB, Towers HM, et al. Newborn hearing screening in the NICU: profile of failed auditory brainstem response/passed otoacoustic emission. *Pediatrics* 2005;116:933–8.
16. Rea PA, Gibson WP. Evidence for surviving outer hair cell function in congenitally deaf ears. *Laryngoscope* 2003;113:2030–4.
17. Santarelli R, Arslan E. Electrocochleography in auditory neuropathy. *Hear Res* 2002;170:32–47.
18. Stein LK, Tremblay K, Pasternak J, et al. Auditory brainstem neuropathy and elevated bilirubin levels. *Sem Hear* 1996;17:197–213.
19. Gorga MP, Stelmachowicz PG, Barlow SM, et al. Case of recurrent, reversible, sudden sensorineural hearing loss in a child. *J Am Acad Audiol* 1995;6:163–72.
20. Kaga K, Nakamura M, Shinogami M, et al. Auditory nerve disease of both ears revealed by auditory brainstem responses, electrocochleography and otoacoustic emissions. *Scand Audiol* 1996;25:233–8.
21. Rance G, Barker E, Mok M, et al. Speech perception in noise for children with auditory neuropathy/dys-synchrony type hearing loss. *Ear Hear* 2007;28:351–60.
22. Amatuzzi MG, Northrop C, Liberman MC, et al. Selective inner hair cell loss in premature infants and cochlea pathological patterns from neonatal intensive care unit autopsies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:629–36.
23. Shirane M, Harrison RV. The effects of hypoxia on sensory cells of the cochlea in the chinchilla. *Scanning Microsc* 1987;1:1175–83.
24. Takeno S, Harrison RV, Mount RJ, et al. Induction of selective inner hair cell damage by carboplatin. *Scanning Microsc* 1994;8:97–106.
25. Merchant SN, McKenna MJ, Nadol JB Jr, et al. Temporal bone histopathologic and genetic studies in Mohr-Tranebjaerg syndrome (DFN-1). *Otol Neurotol* 2001;22:506–11.
26. Santarelli R. Information from cochlear potentials and genetic mutations helps localize the lesion site in auditory neuropathy. *Genome Med* 2010;2:91–100.
27. McMahon CM, Patuzzi RB, Gibson WP, et al. Frequency-specific electrocochleography indicates that presynaptic and postsynaptic mechanisms of auditory

- neuropathy exist. *Ear Hear* 2008;29:314–25.
28. Stuermer KJ, Beutner D, Foerst A, et al. Electrocochleography in children with auditory synaptopathy/neuropathy: diagnostic findings and characteristic parameters. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79:139–45.
29. Yasunaga S, Grati M, Cohen-Salmon M, et al. A mutation in OTOF, encoding otoferlin, A FER-1-like protein, causes DFNB9, a nonsyndromic form of deafness. *Nat Genet* 1999;21:362–9.
30. Varga R, Kelley PM, Keats BJ, et al. Non-syndromic recessive auditory neuropathy is the results of mutations in the otoferlin (OTOF) gene. *J Med Genet* 2003;40:45–50.
31. Rodríguez-Ballesteros M, Reynoso R, Olarte M, et al. A multicenter study on the prevalence and spectrum of mutations in the otoferlin gene (OTOF) in subjects with nonsyndromic hearing impairment and auditory neuropathy. *Hum Mut* 2008;29:823–31.
32. Starr A, Sininger Y, Winter M, et al. Transient deafness due to temperaturesensitive auditory neuropathy. *Ear Hear* 1998;19:169–79.
33. Marlin S, Feldmann D, Nguyen Y, et al. Temperature-sensitive auditory neuropathy associated with an otoferlin mutation: deafening fever! *Biochem Biophys Res Commun* 2010;394:737–42.
34. Butinar D, Zidar J, Leonardis L, et al. Hereditary auditory, vestibular, motor, and sensory neuropathy in a Slovenian Roma (Gypsy) kindred. *Ann Neurol* 1999;46:36–44.
35. Buchman CA, Roush PA, Teagle HF, et al. Auditory neuropathy characteristics in children with cochlear nerve deficiency. *Ear Hear* 2006;27:399–408.
36. Roche JP, Huang BY, Castillo M, et al. Imaging characteristics of children with auditory neuropathy spectrum disorder. *Otol Neurotol* 2010;31:780–8.
37. Levi J, Ames J, Bacik K, et al. Clinical characteristics of children with cochlear nerve dysplasias. *Laryngoscope* 2013;123:752–6.
38. Teagle HF, Roush PA, Woodard JS, et al. Cochlear implantation in children with auditory neuropathy spectrum disorder. *Ear Hear* 2010;31:325–35.

39. Morlet T, O'Reilly R, Morlet S. Enlarged vestibular aqueduct in infants and children:
what is the appropriate test battery? NHS meeting. Como (Italy), June 19–21, 2008.
40. Ahmmed A, Brockbank C, Adshead J. Cochlear microphonics in sensorineural hearing loss: lesson from newborn hearing screening. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:1281–5.
41. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 2007;120:898–921.
42. Attias J, Raveh E. Transient deafness in young candidates for cochlear implants. *Audiol Neurotol* 2007;12:325–33.
43. Dowley AC, Whitehouse WP, Mason SM, et al. Auditory neuropathy: unexpectedly common in a screening newborn population. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:642–6.
44. Mohammadi A, Walker P, Gardner-Berry K. Unilateral auditory neuropathy spectrum disorder: retrocochlear lesion in disguise? *J Laryngol Otol* 2015;129:S38–44.
45. Chermak GD. Deciphering auditory processing disorders in children. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35:733–49.
46. Berlin CI, Li L, Hood LJ, et al. Auditory neuropathy/dys-synchrony: after the diagnosis, then what? *Sem Hear* 2002;23:209–14.
47. Gardner-Berry K, Purdy SC, Ching TYC, et al. The audiological journey and early outcomes of twelve infants with auditory neuropathy spectrum disorder from birth to two years of age. *Int J Audiol* 2015;54:524–35.
48. He S, Grose JH, Teagle HF, et al. Acoustically evoked auditory change complex in children with auditory neuropathy spectrum disorder: a potential objective tool for identifying cochlear implant candidates. *Ear Hear* 2015;36:289–301.
49. Raveh E, Buller N, Badrana O, et al. Auditory neuropathy: clinical characteristics and therapeutic approach. *Am J Otol* 2007;28:302–8.
50. Rance G, Barker EJ. Speech and language outcomes in children with auditory

- neuropathy/dys-synchrony managed with either cochlear implants or hearing aids. *Int J Audiol* 2009;48:313–20
- Ching TY, Day J, Dillon H, et al. Impact of the presence of auditory neuropathy spectrum disorder (ANSO) on outcomes of children at three years of age. *Int J Audiol* 2013;52:S55–64.
52. Roush P, Frymark T, Venediktov R, et al. Audiologic management of auditory neuropathy spectrum disorder in children: a systematic review of the literature. *Am J Audiol* 2011;20:159–70.
53. Hood LJ, Wilensky D, Li L, et al. The role of FM technology in the management of patients with auditory neuropathy/dys-synchrony. Chicago: Proc Int Conf FM Technology; 2004.
54. Trautwein P, Sininger Y, Nelson R. Cochlear implantation of auditory neuropathy. *J Am Acad Audiol* 2000;11:309–15.
55. Peterson A, Shallop J, Driscoll C, et al. Outcomes of cochlear implantation in children with auditory neuropathy. *J Am Acad Audiol* 2003;14:188–201.
56. Zeng FG, Liu S. Speech perception in individuals with auditory neuropathy. *J Speech Lang Hear Res* 2006;49:367–80.
57. Breneman AI, Gifford RH, Dejong MD. Cochlear implantation in children with auditory neuropathy spectrum disorder: long-term outcomes. *J Am Acad Audiol* 2012;23:5–17.
58. Budenz CL, Starr K, Arnedt C, et al. Speech and language outcomes of cochlear implantation in children with isolated auditory neuropathy versus cochlear hearing loss. *Otol Neurotol* 2013;34:1615–21.
59. Walton J, Gibson WP, Sanli H, et al. Predicting cochlear implant outcomes in children with auditory neuropathy. *Otol Neurotol* 2008;29:302–9.
- 1040 Hood
60. Kaga K. Auditory nerve disease and auditory neuropathy spectrum disorders. *Auris Nasus Larynx* 2015.
61. http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=22

ANEXOS.

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

NOMBRE DEL ESTUDIO: RELACIÓN ENTRE NEUROPATÍA AUDITIVA E HIPERBILIRRUBINEMIA EN EL CMN 20 DE NOVIEMBRE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ENTRE 0 A 6 MESES DE EDAD

Lugar y fecha.

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado Señor: _____,
se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN “20 de Noviembre”, cuyo objetivo será *conocer la relación que existe en neuropatía auditiva e hiperbilirrubinemia*. Lo anterior con la finalidad de identificar *de forma temprana y oportuna la presencia de Neuropatía Auditiva que pudiera presentar su niño como consecuencia de haber presentado hiperbilirrubinemia en la etapa neonatal*.

Su participación en el estudio consiste en *la realización de emisiones otoacústicas las cuales se realizan mediante la inserción de audífonos en el oído externo y aplicando un estímulo de tipo “bip” para la obtención de dichas emisiones así como la realización de potenciales evocados auditivos de tallo cerebral los cuales se realizan con el empleo de audífonos los cuales se colocan sobre ambos pabellones auriculares y se emplea un estímulo “click” con lo que se obtienen las ondas correspondientes a estos potenciales. El estudio tiene una duración aproximada de 30 minutos*.

BENEFICIOS: *el beneficio que recibirá su niño consiste en la identificación de Neuropatía Auditiva que pudiera presentar como consecuencia de haber presentado hiperbilirrubinemia y que en el caso de presentarla hacer las intervenciones necesarias para evitar futuras complicaciones en el desarrollo de lenguaje. Gracias a su participación altruista se puede beneficiar a pacientes con el mismo problema al establecer una nueva forma de atención temprana en esta enfermedad.*

RIESGOS: Su participación no conlleva a riesgo alguno y no presenta efectos adversos, *solo un leve discomfort en el paciente.*

DISPONIBILIDAD DE TRATAMIENTO MEDICO Y/O INDEMINIZACIÓN EN SU CASO: Esta estudio no conlleva a riesgo alguno, sin embargo *los investigadores y el CMN “20 de Noviembre” nos comprometemos a dar seguimiento a su caso y ofrecer opciones de tratamiento de acuerdo a su caso.*

PARTICIPACIÓN

Su participación es VOLUNTARIA, usted puede decidir libremente participar o no, esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el CMN “20 de Noviembre”, si participa, puede retirarse del estudio en el momento en que lo desee sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital para su enfermedad de base.

MANEJO DE LA INFORMACION.

En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley (art. 6): Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. ***Su nombre no será usado en ninguno de los estudios, no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican su información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad***”.

Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.

PARTICIPANTE.

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

Así mismo manifiesto que se ha obtenido el ASENTIMIENTO del menor a mi custodia, para participar voluntariamente en el proyecto de investigación.

Nombre y firma del Participante o Representante legal.

Parentesco: _____

Domicilio.

TESTIGOS:

(1) Nombre y firma

Parentesco: _____

Domicilio. _____

Domicilio. _____

(2) Nombre y firma

Parentesco: _____

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA: **Dr. Martín Roberto Villagómez Vázquez**. Le he explicado al Sr (a) _____, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas, y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apego a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo.

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

Dr. Martín Roberto Villagómez Vázquez

Nombre y firma

Teléfono de contacto: 52-00-50-03 Ext 14214, teléfono directo 52 00 35 47

El documento se expide por duplicado, entregando una copia al participante.

AVISO DE PRIVACIDAD

TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: RELACIÓN ENTRE NEUROPATÍA AUDITIVA E HIPERBILIRRUBINEMIA EN EL CMN 20 DE NOVIEMBRE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ENTRE 0 A 6 MESES DE EDAD

Número de registro: 214

El presente Aviso de Privacidad tiene como objeto informarles sobre el tratamiento que se le dará a sus datos personales cuando los mismos son recabados, utilizados y almacenados.

Investigador responsable de recabar sus datos personales, de su uso y protección:

Nombre: Dr. Martín Roberto Villagómez Vázquez

Domicilio: en CMN 20 de Noviembre, ubicado en Av. Félix Cuevas 540, Delegación Benito Juárez, CP. 03100 en Ciudad de México

Teléfono: 52-00-50-03 Ext 14214

Correo electrónico: mrvv11@gmail.com

Su información personal será utilizada con la finalidad de **proporcionar información sobre exámenes practicados así como información sobre su padecimiento**, para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: **nombre completo y fecha de nacimiento de su niño, semanas de gestación al nacimiento, número de expediente, la información vertida en la hoja de recolección de datos necesaria para el desarrollo de este protocolo, teléfono particular y correo electrónico**, estos datos son considerados como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted serán tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomaran para ello serán: **utilizar códigos** y se almacenaran en **archivo electrónico a cargo del investigador principal**.

Los datos que usted nos proporcione no serán compartidos con otras instancias o instituciones y únicamente serán usados por el equipo de investigadores para este proyecto.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida a el/ la investigador responsable Dr. Martín Roberto Villagómez Vázquez, o con la Presidente del Comité de Ética en Investigación del CMN "20 de Noviembre", Dra. Zoé Gloria Sondón García. Tel. 52003544.

DECLARACION DE CONFORMIDAD: Manifiesto estar de acuerdo con el tratamiento que se dará a mis datos personales

Nombre y firma del sujeto de investigación o paciente: _____

Fecha: _____