

Universidad Nacional Autónoma de México

Instituto Nacional de Rehabilitación  
Comunicación Humana

Curso Universitario de Especialización en:

Comunicación, Audiología y Foniatría

Título

**“INCIDENCIA DE HIPOACUSIA EN PACIENTES  
CON OSTEÓGENESIS IMPERFECTA EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACION”**

Tesis Profesional

Para obtener el grado de especialista en:  
Comunicación, Audiología y Foniatría

Presenta:

Dra. María Catalina Cortéz Delgado

Asesores:

Dra. Nieves del R. Ocaña Planté

Dr. en C. M. V. Z. Emilio Arch Tirado  
Investigador en Ciencias Medicas

México. DF 2007



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.

## DEDICATORIA

A Edgar, mi apoyo incondicional, mi fortaleza, mi consuelo; que siempre me dio animo para continuar y ha tenido que soportar estos años de distancia.

A mi madre y familia, que son el mejor ejemplo de perseveración y lucha por la superación diaria, que siempre han estado y estarán a mi lado para apoyarme en todo.

A mis maestros por su tiempo y enseñanzas para mi formación y apoyo para la realización de este trabajo.

## INDICE

	Página
INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	3
Osteogénesis Imperfecta.....	3
Definición e historia.....	3
Prevalencia.....	4
Etiología.....	5
Clasificación.....	10
Manifestaciones clínicas.....	15
Diagnóstico.....	20
Diagnóstico diferencial.....	24
Tratamiento.....	28
JUSTIFICACION.....	42
OBJETIVO GENERAL.....	43
MATERIAL Y METODOS.....	44
RESULTADOS.....	52
DISCUSION.....	60
CONCLUSIONES.....	63
ANEXO 1.....	65
BIBLIOGRAFIA.....	66

## INTRODUCCION

La Osteogénesis Imperfecta es un desorden genético del tejido conectivo, caracterizado por disminución de la masa ósea, fragilidad y deformidad de los huesos, pérdida auditiva, fragilidad y decoloración dental (dentinogénesis imperfecta), escleras azules, hiperlaxitud de ligamentos y alteraciones de la piel (1).

Es causada por mutaciones en uno de los 2 genes que codifican la molécula de colágeno tipo I (COL1A1, 17q21.31-q22 y COL1A2, 7q22.1) (1, 8, 9, 10).

La clasificación más usada, es la de Sillence que data de 1979, dividida en 4 tipos mayores, esta clasificación ha sufrido diferentes modificaciones basándose en criterios clínicos, radiográficos y genéticos. (1, 3, 8). En la actualidad, se han propuesto otras clasificaciones (3,8).

La hipoacusia con evidencia clínica es rara en las dos primeras décadas de la vida, aun cuando se pueden detectar cambios sutiles en niños y adolescentes. Alrededor de la mitad de las personas con OI mayores de 50 años presentan hipoacusia (3). La tríada de fragilidad ósea, escleras azules y el deterioro de progresivo de audición fue descrito por Van der Hoeve y de Kleyn en 1917 (1). La osteogénesis Imperfecta Tipo 1, es la forma más común, a ella se asocian las escleras azules e hipoacusia en el 50% de los pacientes (7, 16, 17, 29, 37). La hipoacusia comúnmente ocurre en pacientes con el tipo 3 y ocurre en algunos pacientes con tipo 4. La hipoacusia es la característica menos constante de la Osteogénesis Imperfecta, con ocurrencia entre el 26% y el 60% (7, 16, 17, 29). En pacientes más jóvenes, la hipoacusia

es conductiva, mientras que en pacientes de mayor edad es de tipo mixto o sensorineural (19,45).

No hay tratamiento curativo para la osteogénesis imperfecta, el manejo debe ser multidisciplinario. La hipoacusia puede ser un problema importante para estos pacientes.

## **ANTECEDENTES**

### **OSTEOGENESIS IMPERFECTA (OI)**

#### **Definición e historia**

Se le ha definido como un grupo de trastornos de etiología genética con afectación de todo el tejido conectivo; aunque no hay una definición de OI que haya tenido consenso en toda la comunidad científica; para algunos la OI es una condición caracterizada por huesos frágiles al nacimiento, sin importar la causa genética; para otros es una condición secundaria a mutación de los genes del colágeno; lo cual provoca deficiencias en la síntesis de esta proteína (colágeno tipo 1) (1, 3, 6, 8, 9, 13, 14, 15, 28). Estos desórdenes tienen manifestaciones principalmente esqueléticas así como otras estructuras ricas en colágeno tipo 1 como son oídos, ojos, dientes, piel y ligamentos (14).

Los huesos de una momia egipcia del año 1000 a.c. muestran evidencia de OI (Gray, 1970). En la novena centuria se reporta el primer caso de la enfermedad en el vikingo Ragnar Lodbrock y su descendencia. La primera descripción escrita fue en 1674 por Malebranche. La primera descripción científica fue publicada por Ekmann en 1778 (35). La tríada de: fragilidad ósea, escleras azules y deterioro de progresivo de audición fue descrito por Van der Hoeve y de Kleyn en 1917 y así fue nombrado síndrome de Van der Hoeve-de Kleyn (1, 14, 15).

El síndrome de Van der Hoeve se considera una osteodisplasia de la cápsula laberíntica que se halla encuadrada en otra entidad patológica mas amplia denominada OI o enfermedad de Lobstein, siendo una de sus manifestaciones clínicas la hipoacusia se inicio en la adolescencia o la juventud (19).

Recientemente se ha propuesto que se considere como OI a aquellas condiciones que tienen su origen en mutaciones de los genes del colágeno, cursando con fragilidad ósea desde el nacimiento; no osteoporosis ni baja densidad ósea, que son normales al nacimiento pero al no aumentar la densitometría con el tiempo, se vuelven anormales (1, 3, 8).

La otra condición son los síndromes semejantes a OI (SSOI) (3,8). Que tienen la característica de fragilidad ósea desde el nacimiento, pero reúnen otras condiciones: 1) no son causadas por mutaciones de genes de colágeno, 2) tienen otra característica que los diferencia de la OI (callos redundantes después de fracturas, la llamada OI tipo V), ceguera en varias formas de SSOI, mala osificación de los huesos (la llamada OI tipo VI), brazos cortos (la llamada OI VII), ojos saltones (el síndrome de Cole Carpenter), etc. En el SSOI con brazos cortos (detectados en nativos de Québec, Canadá) el defecto está en el cromosoma 3 y en el grupo que presenta ceguera, está en el cromosoma 11, en esos cromosomas no hay genes del colágeno. En pacientes que tienen OI con contracturas esta en el cromosoma 17, en otra parte que no codifica para el colágeno.

### **Prevalencia**

La prevalencia en población general es desconocida. Se cree que en EE.UU. existen entre 20.000 y 50.000 afectados. Los estudios en Dinamarca dan una frecuencia de 10.6 por cada 100.000 rnv. y la frecuencia estimada en Canadá en el 2003 es 1/10.000 rnv. (7, 9, 12).



## **Etiología**

Hay dos pares de genes que producen colágeno y están en el cromosoma 7 y el 17. La OI es causada por mutaciones en estos genes que codifican la molécula de colágeno tipo I (COL1A1, 17q21.31-q22 y COL1A2, 7q22.1) (1, 9, 10, 11, 14, 17, 18, 34). La cantidad de mutaciones descritas es de más de 250 (Human Mutation 2004), pero esto no ha aclarado todas las presentaciones clínicas (9, 18)

El colágeno tipo I es una proteína presente en todos los tejidos de sostén, especialmente en el hueso, donde es el principal componente de la matriz orgánica, piel, tendones, ligamentos, fascias, córnea, esclera, dentina y vasos sanguíneos. Se han identificado 20 tipos distintos de colágeno (18).

El colágeno tipo I es una molécula formada por 3 cadenas polipeptídicas: 2 $\alpha$ 1 (alfa 1) y 1 $\alpha$ 11 (alfa 2), con estructura tri-helicoidal, esta estructura le da un aspecto de cuerda de 3 hilos que si están forma correcta es muy fuerte, pero si no están dispuestos correctamente se torna débil, que es lo que sucede en la mayoría de veces en la OI. Para que las moléculas de colágeno interrelacionen correctamente tienen que tener un residuo de glicina en cada posición 3 (punto con más frecuencia de mutaciones). Dependiendo de la cadena que esté afectada, la posición de la triple hélice en donde se encuentre la sustitución y del aminoácido que haya sido sustituido, aparecerán las distintas presentaciones clínicas. De manera que las personas con OI tienen menos colágeno de lo normal o un colágeno de baja calidad. Otras consecuencias de la mutación de colágeno tipo I a otros niveles son: hiperlaxitud de ligamentos y tendones, fragilidad vascular, disminución de la fuerza muscular, escleras azules y alteración de la dentinogénesis (3, 8, 9, 17, 18).

**Mecanismo de la osteopenia en OI.** Los genes son los responsables de determinar la forma, función o actividad en todo el organismo humano. Así, los genes determinan el número, la forma y la estructura de cada uno de los huesos, su masa, modelación, tasa de formación y resorción ósea, etc. Los genes también afectan al esqueleto en forma indirecta, determinando la edad de la menarca, el número de folículos, la concentración ovárica y sanguínea de estrógeno, la edad de la menopausia, etc., lo que a su vez afecta al hueso. La salud o la patología ósea dependerán entonces, de múltiples genes (etiología poli-genética y multifactorial). Hay estudios que han sugerido que la variabilidad de la masa ósea está determinada mayoritariamente por factores genéticos (80%) y minoritariamente por factores medio-ambientales (20%) (6, 8).

Todos formamos y resorbemos constantemente hueso, eso es lo que los mantiene en forma, esto lo realizan los osteoblastos y los osteoclastos. En un adulto que no tiene problemas, dada la resorción, los osteoblastos rellenan el defecto. En una persona que está creciendo los osteoclastos hacen agujeros y los osteoblastos rellenan más de lo que se reabsorbió, por eso el hueso crece. Hay dos situaciones donde se puede tener osteoporosis o problemas de baja masa ósea: ya sea porque los osteoblastos no rellenan lo suficiente o porque los osteoclastos reabsorben demasiado. En la OI el concepto actual es que las personas no están fabricando todo el hueso que deberían y cuando se fabrica es defectuoso (3, 8).

**Herencia.** Se trata de un grupo de enfermedades con marcada heterogeneidad genética que quiere decir que no existe ninguna mutación prevalente. La misma mutación puede corresponder a distintas presentaciones clínicas, incluso dentro de la misma familia. Hay más de 250 mutaciones conocidas en

ambos genes (9,10).

En la OI puede haber un déficit cualitativo o cuantitativo de colágeno y dependiendo del tipo de defecto y en que parte de la molécula del colágeno este situado, aparecerán los diferentes tipos clínicos (10).

Puede ser una enfermedad con un patrón de segregación autosómico dominante o debida a mutación de novo. Las mutaciones de novo se presentan con una frecuencia estimada del 25%, implican un cambio patogénico (causante de enfermedad) en la molécula de ADN; los padres no presentan esta mutación y se da al azar con una frecuencia de  $10^{-6}$ ; el riesgo de recurrencia para los padres es el mismo que para la población general (9, 10). Si uno de los progenitores está afectado el riesgo de recurrencia es del 50% en cada gestación. En familias con más de un individuo afectado se había postulado la existencia de un patrón de segregación autosómico recesivo; padres portadores asintomáticos. Hace años que se postuló la posible existencia de un mosaicismo germinal, que significa que existen personas que presentan dos tipos de células reproductoras, unas normales y otras portadoras de una mutación dominante en uno de los genes del colágeno I. En la OI tipo II, el mosaicismo germinal se estima en un 2-4% de las familias con más de un afectado. En la actualidad se cree que sólo el tipo VII de Rauch (comunidad de Québec) presenta un patrón autosómico recesivo (8, 9,10).

**Histopatología y bioquímica en OI.** Los cambios patológicos de la OI caracterizados por huesos delgados y desmineralización en el esqueleto son similares en el hueso temporal. El hueso es deficiente indicado por la presencia de espacios vasculares largos, causando mastoides frágiles (28, 30, 38, 39).

En diferentes estudios de pacientes con OI a quienes se les realizo diferentes cirugías de oído, como parte del tratamiento, los hallazgos fueron: en oído medio, mucosa delgada y vascular con tendencia al sangrado; platina delgada, fijada u obliterada; crura estapedial elástica, fracturada o atrófica también es común; yunque frágil y deficiente; osículos cortos también han sido reportados (7, 15, 18, 25, 35, 36). Platina dura en algunos casos y en otros de consistencia blanda, con focos otoespongíóticos, en cabeza o crura, en contraste con hueso denso y duro en otoesclerosis (27).

Especímenes postmortem de huesos temporales de pacientes con OI congénita, demostraron osificación deficiente y retrasada en las tres capas de la cápsula ótica. Microfracturas, deformidades y la dehiscencia de los huecesillos de la cadena osicular, la cápsula ótica y oído medio. Los nervios y células ganglionares cocleares y vestibulares aparecen normales (16, 28). La hipoacusia conductiva en estos pacientes es principalmente debido a las fracturas, que conducen a la discontinuidad de la cadena osicular e implican comúnmente al estribo o el mango del martillo. También puede ser debida a la fijación por anquilosis del martillo a la pared intermedia del ático; o ser resultado de la fijación de la platina de estribo secundaria a la otosclerosis y con menor frecuencia, de fractura de la crura estapedial.

Los informes de OI tipo 1 son escasos puesto que depende la disponibilidad de especímenes por autopsias o quirúrgicos. Sin embargo, algunos informes del tipo 1 y OI tipo 4 demuestran implicación al laberinto óseo por focos otoescleróticos o espongióticos que pueden afectar todas las partes de la cápsula ótica, incluyendo vestíbulo y canales semicirculares. Una porosidad marcada puede también verse en los huecesillos y, por lo menos en

un caso, confinando al conducto auditivo interno. Los focos espongíoticos adicionales con implicación de la cápsula coclear y del promontorio y destrucción endocondral del hueso coclear y vestibular, alternadamente, contribuirá a pérdida de oído sensorineural y progresiva. Frecuentemente, la otoesclerosis se puede encontrar simultáneamente con OI, y la hipoacusia puede ser debida a la otosclerosis, OI o ambos (16).

El tipo de hipoacusia depende del grado y del sitio de implicación de la displasia otoesclerótica del hueso.

La otoesclerosis y el síndrome de Van der Hoeve se habían considerado como la misma enfermedad, sin embargo, estudios posteriores han concluido que ambas patologías son diferentes, la OI presenta mayor desorganización estructural con extensas áreas avasculares. En la otoesclerosis se han encontrado grupos sulfidrilo que no se encuentran en osteogénesis imperfecta (19). Los estribos de pacientes con síndrome de Van der Hoeve, se encuentran con un aspecto poroso, sin el patrón fibrilar encontrado en los normales, tomando un aspecto amorfo con depresiones y relieves irregulares. La composición mineral, la relación de Ca/P es más baja, diferente a la hidroxiapatita de estribos normales y se denomina brushita y hace más frágil al hueso, al alterarse sus características elásticas y mecánicas. La concentración de proteínas y la actividad lactato deshidrogenasa, fosfofructokinasa y fosfohidrolasa están anormalmente elevados en huesos afectados de OI (36).

## **Clasificación**

Es necesario clasificar para poder predecir y asesorar a las familias, se

prefiere utilizar la clasificación basada en las formas clínicas. El tipo de OI de una persona puede cambiar a lo largo de su vida y en una misma familia pueden darse distintas formas de OI, en función de la severidad. (3, 8). Se sabe que por lo menos hay 4 tipos de OI, de acuerdo a la clasificación más usada, que es la de Sillence, que data de 1979 y es la siguiente (8, 14, 15, 19, 21, 31,32):

Tipo I Forma con escleróticas azules. Autosómica Dominante (benigna)

Tipo A: sin dentinogénesis imperfecta

Tipo B: presencia de dentinogénesis imperfecta

Tipo II Forma perinatal letal. Autosómica Dominante

Tipo III Forma deformante progresiva con escleróticas normales. Probablemente Autosómica Recesiva (severa con deformidades progresivas)

Tipo IV Forma intermedia con esclerótica normal. Autosómica dominante. (intermedia entre I y III)

Esta clasificación ha sido modificada en muchas ocasiones reemplazando por completo la inicial que solo era congénita y tardía (7). En la actualidad existe una ampliación de la clasificación de Sillence (7, 11, 19, 22, 31) se muestra en la siguiente tabla:

TIPO DE OI	CARACTERISTICAS CLINICAS	HERENCIA
I A	Fragilidad ósea de media a severa, estatura normal o ligeramente corta, escleras azules, hipoacusia presenil, dientes normales	AD
I B	Fragilidad ósea de media a severa, estatura normal o	AD

	ligeramente corta, escleras azules, hipoacusia presenil, dentinogénesis imperfecta	
II	Fragilidad ósea extremadamente severa. Letal	AD
III	Fragilidad ósea severa en la infancia variable con deformidades esqueléticas progresivas, estatura corta, escleras azules, anomalías dentales variables	AD
IV A	Fragilidad ósea con deformidad media a severa, estatura corta, escleras normales, dentinogénesis imperfecta	AD
IV B	Fragilidad ósea con deformidad media a severa, estatura corta, escleras normales, dentinogénesis imperfecta	AD
V	Por lo menos un episodio de formación de callos hiperplásicos, fragilidad de moderada a severa en huesos largos y cuerpos vertebrales, limitación de la pronación y supinación de antebrazos, laxitud de ligamentos, dientes normales.	AD
VI	Fracturas vertebrales por compresión, moderada a severa fragilidad, escleras blancas o ligeramente azules, dientes normales.	¿
Otros tipos	<p>OI tipo Cole-Carpenter</p> <p>OI tipo Bruces</p> <p>OI de Norteamérica</p> <p>Síndrome de Osteoporosis-pseudoglioma</p> <p>Tipos adicionales indefinidos</p>	<p>AD</p> <p>AR</p> <p>AR</p> <p>AR</p>

	AD = (autosómica dominante)	
	AR = (autosómica recesiva)	

La clasificación más actual se basa en criterios clínicos, radiográficos y genéticos. (Rauch y Glorieux, 2004 y Niyibizi et al. 2004)(8).

- Tipo I Osteoporosis, escleróticas azules, deformidades esqueléticas medias, talla media, no dentinogénesis imperfecta. Pérdida auditiva.  
Mutaciones de codon stop (non-sense o cambio de pauta de lectura) en COL1A1. Autosómica Dominante
- Tipo II Forma letal perinatal, severas deformidades esqueléticas, fracturas en útero.  
Sustituciones de Glicina en COL1A1 ó COL1A2. Autosómica Dominante, con alta frecuencia de mutaciones de novo.
- Tipo III Deformidades esqueléticas progresivas, dentinogénesis imperfecta, fragilidad ósea severa, pérdida auditiva en menor medida y talla baja. Sustituciones de Glicina en COL1A1 ó COL1A2. Autosómica Dominante.
- Tipo IV Deformidades óseas variables, dentinogénesis imperfecta, esclerótica blanca o grisácea, escoliosis media/moderada y talla baja. Algunos casos cursan con hipoacusia. Sustituciones de Glicina en COL1A1 ó COL1A2. Autosómica Dominante.
- Tipo V Talla baja moderada/media, dislocación de la cabeza del



radio, membrana interósea mineralizada, callo hiperplásico, esclerótica blanca, no dentinogénesis imperfecta.

Autosómica Dominante. Mutaciones desconocidas.

Tipo VI Defectos de la mineralización, osteopenia, fragilidad ósea, escoliosis, esclerótica blanca, no dentinogénesis imperfecta.

Tipo de herencia desconocido. Mutaciones desconocidas.

Tipo VII Fracturas óseas moderadas/severas al nacimiento, deformidades tempranas, coxa vara, rizomelia, osteopenia, escleróticas azules, no dentinogénesis imperfecta.

Autosómica recesiva: sólo descrita en una comunidad, americanos nativos, norte de Québec. Mutaciones desconocidas. Locus 3p22-24.1

El Dr. Horacio Plotkin (Children´s Hospital, Omaha Nebraska) propone la siguiente clasificación (3, 8):

- OI leve con estatura normal. En general, si la estatura es normal, se puede pensar que la OI es leve. Si un paciente tiene una OI moderada y sigue un tratamiento, esta puede convertirse en leve.
- OI moderada con baja estatura. Es la zona gris donde podemos comparar con el tipo IV. Tienen estatura baja y algunas fracturas, pero no tienen la típica cara triangular de los afectados por el tipo III.
- OI severa con cara triangular.
- OI letal. El tipo II se Sillence. Se llama así porque se supone que los bebés

afectados no sobreviven. El Dr. Plotkin habla de un paciente que tiene 12 años.

Esta clasificación da una idea de quien necesita tratamiento y como se produce la evolución de un paciente bajo tratamiento.

Y agrega las formas de síndromes semejantes a OI:

- a) Osteoporosis + pseudoglioma.
- b) SSOI con microcefalia y cataratas.
- c) SSOI con atrofia óptica, retinopatía y retardo psicomotor severo.
- d) SSOI con craniosinostosis y proptosis ocular (síndrome de Cole-Carpenter).
- e) SSOI + contracturas musculares (síndrome de Bruck).
- f) SSOI con defecto en la mineralización.
- g) SSOI con formación de callos redundantes.
- h) SSOI con elasticidad extrema.
- i) SSOI "rizomiélica" (con brazos cortos).
- j) SSOI con áreas densas en los huesos.

### **Manifestaciones clínicas**

Se trata de un grupo de enfermedades con una marcada heterogeneidad clínica, que quiere decir que tiene distintas formas de presentación clínica, incluso entre las personas de una misma familia, con diferentes grados de severidad, que pueden ir desde las fracturas intrauterinas con mortalidad perinatal hasta una osteopenia media sin fracturas y sin deformidades (9).

La tríada de fragilidad ósea, escleras azules y el deterioro de progresivo de audición fue descrito por Van der Hoeve y de Kleyn en 1917 y así fue

nombrado síndrome de Van der Hoeve-de Kleyn. (1, 14, 15, 25). La característica más conocida es la fragilidad ósea con la aparición de fracturas patológicas (debidas a causa pequeña o inaparente) a lo largo de toda su vida, con predilección en la infancia que pueden dar lugar a deformidades en huesos largos, columna y cráneo con baja estatura (7, 17). Las fracturas de un afectado con OI curan al mismo tiempo que las de cualquier persona; sin embargo, se da un círculo vicioso: se inmoviliza, y el hueso es más débil y con mayor propensión a la fractura. Existen manifestaciones extraesqueléticas, entre las que se incluyen osteoporosis, dentinogénesis imperfecta, escleróticas azules, sordera e hiperlaxitud ligamentosa y de la piel; pueden aparecer también manifestaciones cardiovasculares (3,8).

La presencia o no de escleras azules se tiene que tomar con precaución, ya que éstas son típicas en infantes sanos hasta los 2 o 3 años (3, 32)

La dentinogénesis imperfecta es un problema en el que la dentina que cubre los dientes es transparente, los dientes son muy débiles y se rompen. Puede ser generalizada o parcial. El problema más común del afectado con OI es la mala oclusión. Las personas tienen la mandíbula inferior más grande que la superior, cierran mal la boca y no mastican bien (8, 11).

La exploración de la membrana timpánica puede ser normal, aparecer anormalmente delgada o mostrar un signo de Schwartz positivo en casos de otoespongiosis (39).

La hipoacusia es uno de los síntomas principales en la OI (7, 11, 24, 39) sin embargo, es la característica menos constante de OI, con ocurrencia que varía entre el 26% y el 60% (7, 16, 17, 29).

La OI Tipo 1, es la forma más común, siendo un tipo de leve a moderado

y a ella se asocian las escleras azules e hipoacusia de un 35% a 78%, de los pacientes y suele ser de tipo conductivo o mixto (7, 11, 14, 15, 16, 17, 20, 29, 36). Una pérdida auditiva sensorineural, especialmente en altas frecuencias es común. (14, 15, 20, 24, 25, 30, 33).

La hipoacusia comúnmente ocurre en pacientes con el tipo 3 y ocurre en algunos pacientes con tipo 4 OI (14, 17).

La hipoacusia con evidencia clínica es rara en las dos primeras décadas de la vida, aun cuando se pueden detectar cambios sutiles en niños y adolescentes. Alrededor de la mitad de las personas con OI mayores de 50 años presentan hipoacusia (3, 19). Pacientes más jóvenes tienen hipoacusia de tipo conductiva, mientras que en los de mayor edad, es mixto o sensorineural (7,16, 17, 20, 22, 24, 25, 33).

El umbral auditivo aumenta gradualmente con la edad, especialmente después de los 60 años (24, 29, 33).

Otros autores (7, 17, 24, 28, 29, 30) han encontrado que la hipoacusia es, en un inicio conductiva y al ser progresiva tornándose a un patrón mixto o sensorineural conforme aumenta la edad. Sin embargo algunos pacientes con hipoacusia de comienzo en la niñez, puede ser predominantemente de tipo sensorineural (7, 17, 21, 24, 29).

Algunos pacientes tienen un tipo de hipoacusia en un oído y otro tipo en el oído contralateral. La ocurrencia de vértigo es menos común (28, 33).

La hipoacusia conductiva de estos pacientes puede deberse a fracturas que causen una discontinuidad en la cadena oscicular. Las fracturas pueden afectar a las ramas del estribo o al mango del martillo; otra situación es la fijación de la cabeza del martillo; pero la causa mas frecuente de hipoacusia

conductiva es la fijación del estribo por focos otoescleróticos. La ventana redonda también puede estar obliterada. Se ha encontrado aplasia del estribo en pocos casos (25, 29, 30, 33).

Una hipoacusia conductiva progresiva en pacientes con OI generalmente se producirá por fijación del estribo mientras que, si es súbita, será probablemente por fractura de la cadena osicular (25).

La hipoacusia neurosensorial puede explicarse por la entrada de sangre a los espacios del oído interno, las células acumuladas y las proteínas del plasma pueden alterar la dinámica del oído interno por alteraciones del laberinto óseo, o fracturas del hueso temporal que implique la cápsula ótica (11).

En la timpanometría se pueden encontrar curvas tipo A de Jerger, en la mayoría de los casos, en presencia de hipoacusia conductiva o mixta. As con hipoacusia conductiva o mixta, sugiriendo rigidez osicular. Ad en hipoacusias mixtas, conductivas o con afección de frecuencias agudas, sugiriendo una disrupción o hiperlaxitud de la cadena osicular. El reflejo estapedial comienza a desaparecer hacia los 14 años de edad. En algunos pacientes se pueden encontrar con efecto on-off lo cual sugiere fijación estapedial (19, 30, 33).

La otoesclerosis fue sugerida como una forma local de OI, sin embargo, estudios posteriores han revelado que estas dos entidades son diferentes histológica, enzimática y etiológicamente, pero que mantienen manifestaciones clínicas similares (7, 19, 35, 36, 37). En comparación con la otoesclerosis, la hipoacusia en OI tiene tendencia de inicio más temprano, con implicación más severa del oído medio y alta incidencia de hipoacusia sensorineural (7, 17, 24, 30).

Heimert y cols., (16) reportan el caso de una mujer Africano-Americana de 36 años quien tenía una historia pérdida de hipoacusia mixta bilateral fluctuante, peor en el lado izquierdo y con empeoramiento de la audición en el derecho. En la exploración física: mujer, obesa, de talla corta, en silla de ruedas, escleras azules, membranas timpánicas normales. Audiometría: hipoacusia profunda mixta izquierda y severa sensorineural derecha. La audición tuvo un deterioro progresivo hasta la totalidad; el tratamiento con esteroide fracasó. Los hallazgos de tomografía computada (TC) mostraron otespongiosis. Se le realizó implante coclear de oído izquierdo con buenos resultados.

Alkadhi y cols., (1) reportan un caso similar de una paciente del sexo femenino con diagnóstico genético a los 10 años de OI tipo I. Hipoacusia bilateral progresiva de inicio a los 24 años. Membranas timpánicas normales. Audiometría con hipoacusia profunda sensorineural en oído derecho y severa en oído izquierdo. Función vestibular normal. Timpanometría normal bilateral. Reflejo estapedial ausente y funciones del facial normales.

En un estudio de 9 pacientes de una familia de 20 miembros (19), se dió un seguimiento de su audición, encontrando que la hipoacusia comienza a manifestarse clínicamente hacia el inicio de la pubertad, a medida que avanza la edad se va haciendo mas profunda, comienza siendo de transmisión, progresa rápidamente hasta finales de la tercera década y se convierte en mixta y sensorineural.

Respecto a los cambios de audición en niños, P. Imani y cols., (14) realizaron un estudio en 22 niños con un rango de edad de 3 a 19 años, encontrando 5 niños (22.7%) con audición normal; en 14 (63.6%) se encontró

hipoacusia conductiva, de esos 14, 12 tenían otitis media con efusión, 7 tuvieron resolución con tratamiento específico, posteriormente su audición regresó a la normalidad, a 5 se les colocaron tubos de ventilación y también volvieron a tener audición normal; 2 de los 14 paciente tenían hipoacusia conductiva no relacionada a otitis media, 1 tenía datos de disrupción de cadena oscicular por un timpanograma con compliancia alta y 1 tuvo antecedentes de fractura de cráneo. 3 niños tenían hipoacusia sensorineural, sin embargo contaban con otros antecedentes importantes como meningitis, septicemia u otitis medias recurrentes en la infancia, que pudieron condicionar la hipoacusia o agregarse al daño ocasionado por OI. La prevalencia de hipoacusia en ese estudio fue de 77%, sin embargo llama la atención la asociación con cuadros de otitis y antecedentes que podrían ser la causa de su pérdida auditiva. En este estudio se postula además que la alta prevalencia de otitis media en niños con OI es causada por dismorfismo craneofacial. Otras etiologías incluyen fracturas de cráneo y cambios secundarios en laxitud oscicular secundarios a OI. Se enfatiza con todo esto la necesidad de realizar screening auditivo en niños con OI.

En otro estudio (21) encontraron en pacientes con edades entre 7 y 16 años, una audiometría normal en un 93.3%, concluyendo que la hipoacusia en niños con OI es poco frecuente. Sin embargo, es recomendable que la audiometría se realice en niños con OI con o sin síntomas de pérdida auditiva a la edad de 10 años y repetir cada 3 años.

### **Diagnóstico**

La historia clínica puede aportar datos importantes: historia de fracturas,

deformidades óseas, retraso del crecimiento, escleras azules, dentinogénesis imperfecta, hipoacusia y antecedentes familiares.

El diagnóstico de la OI es relativamente sencillo en familias con antecedentes, pero puede presentar dificultades cuando se trata de un caso esporádico o cuando la fragilidad ósea no está asociada a problemas extraesqueléticos (18).

Las escleróticas azules también pueden presentarse en niños sin OI, por lo que no son fiables para el diagnóstico en los primeros días/semanas (9).

La dentinogénesis imperfecta es visible clínicamente en la primera dentición. Estudios radiológicos o histológicos pueden mostrar anomalías en pacientes con dientes aparentemente normales (11).

Las dificultades auditivas no suelen aparecer en las dos primeras décadas de la vida. Un audiólogo experto puede determinar problemas sutiles en niños y adolescentes, pero no en todos los casos. En estos casos se debería poder realizar un estudio genético molecular (3,8).

**Radiológico.** El signo radiológico más característico es la presencia de huesos wormianos, presencia de fracturas, osteopenia, rarefacción ósea progresiva, callos múltiples de distinta antigüedad, etc. (18).

Los hallazgos de imagen del hueso temporal en Tomografía Computada (TC) y Resonancia Magnética (RM) en pacientes con OI han sido raramente descritos, Alkadhi y cols. (1) y Heimert y cols. (16) reportan el caso de un paciente respectivamente, con diagnóstico de Sx de Van del Hoeve-de Kleyn con la triada de escleras azules, fracturas no traumáticas e hipoacusia que fue rápidamente progresiva en ambos casos. Se les realizó valoración radiológica de TC y RM, en ambos casos coincidiendo con los hallazgos: en la TC de alta



resolución, se encuentran líneas de desmineralización ósea pericoclear y el canal del facial con mínimas irregularidades en el segmento laberíntico de ambos oídos. La TC en etapa posterior a una hipoacusia mayor rápidamente progresiva demostró una progresión de las bandas de desmineralización de áreas pericocleares, extendiéndose a promontorio y la vuelta apical de la cóclea, el nicho de la ventana redonda y desmineralización en laberinto y segmentos timpánicos proximales del canal del facial. El segmento mastoideo del facial era normal.

La RM demostró bandas pericocleares hipointensas en la cápsula ótica, bilaterales, con la administración de medio de contraste, las lesiones realzaron, eran homogéneas, alrededor de las vueltas de la cóclea. El realce adicional también fue encontrado adentro del fundus del canal auditivo interno bilateral, a lo largo del laberinto y segmentos timpánicos próximos de ambos faciales nervios, y en el ganglio articulado en el lado izquierdo. Proyecciones de T2 mostraron irregularidades bilaterales de los márgenes de las estructuras del laberinto y estrechamiento de la basal de la cóclea. En la imagen 3D-FSE (fase spin-echo), el segmento intrameatal distal de facial el nervio demostró un diámetro normal.

En otro estudio (19) encontraron en la TC de 1 paciente, hiperostosis de la cápsula laberíntica, observable como “doble anillo” rodeando el laberinto y una neumatización exagerada del peñasco.

En pacientes con OI, candidatos a implante coclear, es necesario hacer una valoración radiológica previa para considerar aberraciones que puedan existir.

El diagnóstico diferencial para la desmineralización de la cápsula ótica

bilateral es otosclerosis, enfermedad de Paget, otosífilis, y enfermedad de Camurati-Engelman.

**Densitometría ósea.** El método que se usa en general es la densitometría de rayos X de energía dual (DEXA), valorando el contenido mineral óseo (BDM) a nivel L1-L4 y en cadera. También se puede hacer de cuerpo entero en determinadas situaciones. En las formas graves la densidad mineral ósea es baja o muy baja, en algunas formas leves de OI puede tener BMD normal (18). La densidad ósea es la proporción entre la superficie y el contenido de calcio. Lo normal es una densidad situada entre +2 y -2. En adultos las máquinas están diseñadas para marcar el "T-Score", o sea, comparar a todo el mundo con alguien de 30 años. Por eso, el dato que debemos valorar es el "Z-Score", sobre todo en niños o adultos mayores que estarían en desventaja con esta comparación.

La densidad ósea nos dice cuánto "cemento" hay en el hueso, pero no cómo está distribuido en el espacio, no habla de su arquitectura. Por eso es muy difícil predecir fracturas. Y por eso, hay personas con OI leve que no se fracturan, teniendo una densidad ósea muy baja. Una densidad baja no significa automáticamente fractura (8).

**Estudios de laboratorio.** Se han realizado estudios con mediciones de diferentes marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, estos marcadores son: fosfatasa alcalina en suero, calcio sérico, productos de descomposición de colágeno tipo I C-telopéptido de suero N-telopéptido urinario medidos por análisis de inmunoabsorciometría ligados a enzimas. Hay disminución de los marcadores de formación y resorción ósea, en las formas graves predomina la resorción. Los resultados son similares para ambos géneros y en diferentes

tipos de OI, sin embargo en formas más severas, se observa mayor incremento de estos marcadores. Estos resultados también proporcionan una fuente confiable para el uso de bifosfonatos para el tratamiento de OI de cualquier tipo y en cualquier edad. (5, 18)

**Estudios moleculares.** El estudio genético necesario para el diagnóstico de la osteogénesis imperfecta es un estudio genético molecular, que requiere extracción de DNA y estudia un fragmento del genoma humano para analizar la secuencia de un determinado gen (estudio directo); también se pueden realizar estudios de ligamiento, aun cuando no conozcamos la secuencia génica (estudio indirecto) (9).

Se obtienen estudios genéticos moleculares de los genes COL1A1 y COL1A2. Sólo el 90% de los pacientes con OI presentan mutaciones en los genes del colágeno tipo I, por tanto un resultado positivo (se encuentra la mutación) confirma el diagnóstico de OI, mientras que la falta de mutación no implica inequívocamente la no presencia de la enfermedad (9,10).

Relación Fenotipo-Genotipo (Relación Genética-Clínica). Podemos definirla como la relación existente entre las distintas mutaciones conocidas de un gen (aunque pueden ser varios) y las distintas variantes clínicas de una enfermedad. Cuando la relación genotipo-fenotipo está establecida es muy útil, ya que nos permite saber, en función de la mutación encontrada, el pronóstico y la evolución esperada (9).

**Biopsia de piel y cultivo de fibroblastos.** Confirma el diagnóstico. Se demuestra un patrón electroforético del colágeno tipo I diferente del colágeno normal. En un 10% de los casos la mutación se presenta solo a nivel de hueso y no de piel y la biopsia puede ser normal (18).

**Biopsia ósea.** Puede dar información que no puede obtenerse de otra manera, como las alteraciones morfológicas y ultraestructurales que guardan relación con la gravedad clínica (18).

### **Diagnóstico diferencial**

Es importante tomar en cuenta lo comentado en la clasificación, en relación a los SSOI, pero además existen otros problemas que pueden confundirse con OI y hacer más difícil su diagnóstico y tratamiento.

Ante un niño que presenta fracturas reiteradas, se puede sospechar de OI. Sin embargo, existen múltiples trastornos que pueden cursar con fracturas u otros signos que semejen OI y hay varios desordenes esqueléticos primarios con los que se pueden confundir. Algunos ejemplos de ello son (10):

Maltrato infantil: se pueden ver equimosis en la piel, fracturas, luxaciones articulares por tironeamientos de miembros. Es difícil hacer muchas veces el diagnóstico diferencial, el éxito lo proporciona la experiencia del médico y un exhaustivo examen físico que revele otras lesiones provocadas por el abuso. Se puede apoyar en radiografía con absorciometría de energía dual que se encontrara por lo general, normal en niños con maltrato.

Síndrome de Ehlers Danlos (ED): es también una enfermedad del colágeno, se describe incluso un síndrome ED-OI. En el ED hay hiperlaxitud articular, escleróticas azules, huesos wormianos, en ocasiones baja talla y retardo en el cierre de las fontanelas. Se diferencia principalmente de la OI por la ausencia casi siempre de fracturas y otros signos clínicos presentes en el ED.

Síndrome de McCune Albright: también se presenta con fracturas,

arqueamiento de huesos largos, especialmente de fémures, deformidades esqueléticas y a veces escleróticas azules. Se diferencia de la OI por la visión en rayos X de zonas translúcidas en los huesos que se deben a la displasia fibrosa característica de la enfermedad y por otros signos cutáneos y endocrinos.

Picnodisostosis: También cursa con escleróticas azules, fracturas múltiples, baja talla, desproporción craneofacial y cierre tardío de fontanelas, pero la densidad ósea está aumentada. Su herencia es autosómica recesiva.

Hiperfosfatasa: aparecen escleróticas azules, múltiples fracturas, osteoporosis, arqueamiento de huesos, macrocráneo, baja talla, escoliosis. Su diferencia fundamental con OI es el aumento en sangre de fosfatasa alcalina, que participa en el metabolismo del hueso. Se le conoce también como enfermedad de Paget juvenil.

La osteoporosis juvenil idiopática es una forma transitoria, no hereditaria de osteoporosis de la niñez sin implicaciones extraesqueléticas, la recuperación espontánea aparece después de 3-5 años, aunque pueden persistir deformidades de columna y debilitamiento funcional.

En otras manifestaciones clínicas, la dentinogénesis imperfecta puede verse sola, como entidad separada de la OI, con una herencia autosómica dominante. No se acompaña de fracturas ni otros signos clínicos sugestivos de OI (10).

El diagnóstico diferencial para la desmineralización de la cápsula ótica bilateral es otosclerosis, enfermedad de Paget, otosífilis, y enfermedad de Camurati-Engelman.

La otosclerosis puede ocurrir como parte del síndrome de OI, puede ser

distinguido morfológicamente cuando los dos coexisten, porque OI implica las tres capas de la cápsula ótica (endostio, capa endocondral, y el periostio), mientras que la otosclerosis se limita a la capa endocondral (1, 16, 28, 38). La implicación bilateral en otosclerosis ocurre hasta en el 90% de casos, ésto no ayuda a la diferenciación de las dos entidades. El tipo más común de otosclerosis ocurre en la ventana oval anterior (ante fenestrae) la llamada fenestral. El otro tipo, llamado retrofenestral o la otosclerosis coclear, ocurre alrededor de la cóclea, aunque ocurre raramente sin la implicación fenestral. Puesto que OI es un tipo de displasia sistémica del hueso, su implicación del hueso temporal tiende para ser mucho más extenso y simétrico que la otosclerosis (16). En TC y RM la desmineralización de la cápsula ótica en OI es similar a lo que ocurre en otosclerosis, sin embargo, OI es un desorden generalizado del hueso, mientras que la otosclerosis es a enfermedad localizada del hueso petroso. Además, la severidad de la implicación del laberinto óseo parece ser mayor en OI que en la otosclerosis (1). El inicio de la pérdida auditiva es más temprano en OI que en la otosclerosis (1, 37). La incidencia más alta de hipoacusia en frecuencias altas, sugiere que la implicación de la vuelta basal de la cóclea, que ocurre con frecuencia en pacientes con OI (1, 30, 37). Por el contrario, la pérdida de oído sensorineural pura ocurre raramente en otosclerosis (1).

La enfermedad de Paget u osteítis deformante, es un desorden generalizado del hueso que afecta sobre todo el esqueleto axial, con predilección en pelvis, fémur, vértebras y cráneo (que ocurre generalmente en ese orden). La afección del cráneo, se asocia siempre a la implicación escamosa del hueso temporal, y los cambios son inicialmente líticos y

comienzan típicamente en la pirámide petrosa y progresa lateralmente. La implicación puede ser difusa, demostrando la desmineralización generalizada y homogénea con un aspecto de lavado-hacia fuera en una exploración de TC. La implicación del laberinto óseo en la enfermedad de Paget es a menudo asimétrica, en contraste con el patrón de la implicación de OI. La enfermedad de Paget suele afectar a pacientes ancianos a diferencia de la OI (16).

La otosífilis es una enfermedad rara, pero su ocurrencia ha aumentado en relación con el SIDA. Puede manifestarse como laberintitis, lesión gomatosas del canal auditivo interno u osteítis resortiva inflamatoria (1, 16). Se manifiesta con un aspecto apolillado y puede causar la implicación secundaria del laberinto membranoso en el periodo latente congénito y etapas terciarias de la sífilis. Histológicamente aparece con células gigantes multinucleadas infiltradas alrededor de las células afectadas y endarteritis, que dan lugar a un grado variable de destrucción del laberinto óseo (16). La otosífilis puede, por lo tanto, simular el aspecto desmineralizado de OI y la otosclerosis, pero se acompaña típicamente por la manifestación sistémica de la sífilis. Una característica que distingue la otosífilis es la desmineralización de los osículos, que nunca no se ha divulgado en OI, otosclerosis, o la enfermedad de Paget (1,16).

La enfermedad de Camurati-Engelman, también llamada displasia diafiseal progresiva, es una enfermedad autosómica dominante con expresión y el penetrancia variables, se manifiesta durante la niñez y la edad adulta temprana (1). Además de los huesos largos, puede afectar el cráneo y los huesos temporales que conducen a hipoacusia sensorineural, conductiva o mixta; parálisis y atrofia del nervio óptico y facial. Las imágenes de TC

muestran, comúnmente áreas hipoatenuadas alrededor de la cóclea y del laberinto óseo y de la ventana redonda. Puede ser distinguido de OI por los resultados radiográficos específicos de los huesos largos, que típicamente demuestran ensanchamiento de las diáfisis.

Una enfermedad con más frecuencia encontrada y que puede simular los resultados de la proyección de imagen son las metástasis óseas líticas bilaterales. El patrón simétrico bilateral de la implicación de la cápsula ótica, con conservación del resto del cráneo y del hueso temporal, sería inusual (16).

## **Tratamiento**

No hay tratamiento curativo para la osteogénesis imperfecta pero recientemente, los bifosfonatos junto con la fisioterapia, la terapia ocupacional, y las intervenciones quirúrgicas han sido utilizados con éxito aliviar síntomas y aumentar la masa ósea, densidad mineral y disminución evidente de las fracturas en pacientes con OI. Sin embargo, hay pocos estudios que divulguen el resultado de la terapia con bifosfonatos en niños con OI (4, 5, 8). La mala calidad del hueso en los pacientes con OI es el mayor impedimento para obtener una buena calidad de vida ya que existen limitaciones para la actividad física y para la cirugía ortopédica correcta. El tratamiento es siempre multidisciplinario.

En el pasado se probaron muchos tratamientos en OI, entre estos encontramos: esteroides anabólicos, hormona de crecimiento, otras hormonas (calcitonina, cortisona, estrógenos, andrógenos y tiroxina), vitaminas (A, C, D,) y minerales (aluminio, calcio, fluoruro, magnesio, fosfato, y estroncio) y otros más raros como arsénico, radiaciones, extracto de hueso de becerro (4, 8). El



futuro es el tratamiento genético.

**Tratamiento médico.** La hormona de crecimiento fue propuesta como posible tratamiento de la OI hace 3 décadas, se encontró mejoría clínica, disminución de fracturas y dolores óseos, estabilización de deformidades y mejoría de la calidad de vida. Los resultados sugieren que acelera la velocidad de crecimiento a corto plazo, pero sin cambios en la retención de calcio (8). En un estudio en España (18) usaron la combinación de hormona del crecimiento y pamidronato, observando mejoría de las manifestaciones clínicas, disminución o ausencia de fracturas, mejor consolidación de estas, estabilización de deformidades, disminución o ausencia de dolores óseos. El retraso del crecimiento no mejora, pero la densidad ósea mineral aumenta.

La hormona paratiroidea es un agente anabólico del hueso y reduce la incidencia de fracturas en osteoporosis posmenopáusia, sin embargo en estudios en ratas desarrollaron osteosarcoma.

Los bifosfonatos constituyen el grupo de fármacos que más se está utilizando en este momento (8, 13). En 1987 Devogelaer y cols., publicaron el primer caso de tratamiento con Pamidronato en un paciente de 12 años con OI, con una mejoría clínica y radiológica después de 1 año de tratamiento. El Pamidronato pertenece a la familia de los Bifosfonatos, que son el grupo de fármacos más utilizados, en esta familia encontramos además: Risendronato, Alendronato, Nelindronato, Etidronato, Zolendronato, Ibandronato, Olpadronato, Clodronato. Fueron descubiertos por un señor en Suiza que detectó que en el jabón de las máquinas lavaplatos se agrega una sustancia, los pirofosfatos, para evitar que se formen cristales de calcio en las cañerías; este señor pensó entonces en las utilidades que podría dar el producto en las

enfermedades donde se acumulaba calcio en los músculos. Cuando un humano toma un pirofosfato, el cuerpo lo destruye enseguida, por lo que no servían y debían modificarse. De esta manera, surgieron los bifosfonatos, que son los que usamos actualmente y que el cuerpo no los destruye. No sirvieron para las enfermedades originales, pero si se notó que mejoraban los huesos. Los bifosfonatos son una molécula muy simple: son dos fósforos que se pegan al calcio que hay en los huesos y tienen dos cadenas laterales. Modificando estas cadenas las compañías farmacéuticas hacen componentes más potentes o más seguros. Una de las cadenas del bifosfonato le da más afinidad al componente por el hueso, haciendo que se pegue más fuerte. La otra cadena le da potencia.

Tienen básicamente dos mecanismos: por un lado acortan la vida de los osteoclastos y por otro lado alargan la vida de los osteoblastos. Son potentes inhibidores de la resorción ósea; al inhibir la actividad osteoclástica (22), induciendo la apoptosis celular e interfiriendo en el camino de la biosíntesis del colesterol. Además, se acumulan en el hueso y se adsorben a la superficie de los cristales de hidroxapatita de fosfato cálcico de la matriz ósea, reduciendo la solubilidad de dicha matriz y la hacen más resistentes a la acción de los osteoclastos (18).

El resultado en las personas que tienen osteoporosis es tener más hueso normal. En las personas con OI se tiene más hueso aunque éste no sea normal. De ahí que se tengan menos fracturas. El pamidronato es usado por vía intravenosa (8, 18). Los bifosfonatos se toman también por vía oral (alendronato) pero hay que tener en cuenta su baja absorción, ya que se absorbe en general menos del 1 %, aunque resulta cómodo porque se puede

tomar una vez por semana (8, 13).

No todos los autores están de acuerdo en el papel que juega la apoptosis al aplicar este tratamiento. Al aplicarlos a pacientes con OI se consigue mejorar la densidad ósea (se reconocen en las líneas de Park, una por cada tanda de tratamiento que se realice) y evitan la patología secundaria a la fractura (fracturas patológicas y dolor). Mejoran la densidad mineral ósea a partir de los 2 años de tratamiento y se dejan de dar cuando la densidad mineral ósea se estabiliza (8). Estas observaciones fueron realizadas por radiografía con absorciometría de energía dual, fosfatasa alcalina en suero y telopeptide del N-terminal del colágeno (NTX) de la orina medido en cada ciclo y determinaciones de calcio iónico antes y después de cada administración (4, 8, 13). Este tratamiento no está todavía aprobado en Pediatría y se utiliza como uso compasivo; requiere el consentimiento informado de los padres y el permiso del Ministerio de Sanidad (8).

Los bifosfonatos plantean dudas y cuestiones, éstas son algunas de las más frecuentes (3, 4, 8):

a) El bifosfonato se va liberando lentamente desde el hueso. Los estudios en animales demuestran que para que los bifosfonatos puedan afectar al feto debe entrar una cantidad muy grande de bifosfonato al útero. Y la cantidad de bifosfonato que entra a dosis normales bajo tratamiento es muy pequeña. La posibilidad, por lo tanto, de que haya un efecto nocivo es muy baja. En Montreal tienen dos pacientes mujeres bajo tratamiento que quedaron embarazadas y siguieron recibiendo bifosfonato. Los bebés nacieron con OI, pero sin complicaciones (8).

b) Otra duda es en relación con el calcio en la sangre. Cuando se toman

bifosfonatos, el calcio baja porque la droga lo toma y lo traslada al hueso. También disminuyen los niveles de calcio en la orina. Pero no se han visto problemas de convulsiones porque el calcio sea demasiado bajo. De todas formas, es importante asegurar una ingesta adecuada de calcio y vitamina D (8, 13).

c) Otra duda es en relación al índice de fracturas que se producen antes y después del tratamiento con bifosfonatos. Un estudio sobre el efecto del pamidronato en niños menores de 3 años y en niños mayores de esa edad, se comparó cuál fue su número de fracturas en un año en relación a otro grupo de niños que no tomaron pamidronato. El estudio demuestra que los niños que siguieron el tratamiento se fracturan mucho menos. En los pacientes mayores de 3 años se comparó el número de fracturas que habían tenido durante el año de tratamiento comparándolo con las fracturas del año anterior. Y también en este caso el número de fracturas había disminuido significativamente (8).

d) Otra inquietud es saber cuánto afecta al crecimiento. Los pacientes con OI leve y moderada crecen más rápido que si no hubiesen recibido tratamiento. En los casos de OI severa, el crecimiento no tiene ninguna relevancia porque cuando el cartílago de crecimiento está dañado, ningún tratamiento va a ayudar al crecimiento. El resultado, por lo tanto, es que el tratamiento no sólo no retrasa el crecimiento sino que lo mejora, quizá porque contribuye a que disminuyan pequeñas fracturas en el cartílago del crecimiento. En Montreal a todos los niños les hacían biopsias de hueso antes de iniciar el tratamiento y después de 2 años. El pamidronato hace la corteza más gruesa y aumenta el número de trabéculas. Las trabéculas no son más gruesas, pero hay más. El resultado final es que hay más resistencia a las fracturas (8).

Hay efectos colaterales bien conocidos y otros por conocer (3, 4, 8):

- 1 La reacción de fase aguda: es una especie de gripe, constipado y fiebre la primera vez que reciben el tratamiento. Después no aparece. Se da en el 80 % de los casos (4, 8).
- 2 Epiescleritis y conjuntivitis: algunas personas tienen temporalmente ojos rojos.
- 3 Tromboflebitis local: es importante dar la infusión con la dilución correcta.
- 4 Retraso en curación de fracturas. Hay que tener en cuenta que alrededor del 15% de las fracturas en personas con OI no curan completamente, independientemente de recibir pamidronato o no. El grupo de Montreal publicó un trabajo mostrando datos que indican que algunas personas con OI pueden tener retraso en la curación de las osteotomías (fracturas quirúrgicas) si están recibiendo pamidronato. Esto no pasa en las fracturas no quirúrgicas en ese informe. Otro informe del grupo del Dr. José Ignacio Parra mostró que los bifosfonatos no interfieren con la curación de fracturas, ya sean quirúrgicas o accidentales. En Omaha, usando dosis bajas de pamidronato, no han notado un aumento en problemas con la curación de fracturas. Estas diferencias se deben probablemente al hecho de que los pacientes del trabajo del grupo de Montreal tuvieron sus osteotomías hechas con una sierra oscilante, que genera calor, y por lo tanto cauteriza el hueso, retrasando (o impidiendo) la consolidación de la fractura.
- 5 Aumento de peso: se da en varones adolescentes, pero no en todos, que presentan un aumento de peso desmedido y difícil de controlar.
- 6 Necrosis de la mandíbula. Este es un grupo muy específico de pacientes, y este efecto colateral no ha sido observado en otros. A un paciente se le dio

dosis muy alta y en intervalos más frecuentes que lo indicado.

Hay estudios en progreso, nuevos medicamentos y nuevas formas de aplicarlos. Estos son algunos ejemplos (8):

- Alendronato oral (doble ciego) USA + Canada) – Merck
- Acido Zoledrónico Vs. Pamidronato (Internacional) – Novartis
- Pamidronato en bajas dosis, Hospital de Niños, Omaha, Nebraska
- Risedronato oral en OI – (Internacional) P&G.

Todos los tratamientos citados son paliativos. Los tratamientos que intentan corregir definitivamente los problemas de la OI se basan en la terapia celular y la terapia génica. El principal problema reside en la heterogeneidad genética de esta enfermedad.

**Cirugía de oído.** El tratamiento de la hipoacusia en pacientes con OI es controvertido en lo que se refiere a la indicación de estapedectomía, ya que no siempre existe fijación del estribo, en algunos estudios no se ha encontrado mayor dificultad técnica y los resultados funcionales son buenos a corto y largo plazo, otros por el contrario niegan la posibilidad quirúrgica debido al mayor riesgo de la cirugía de estribo en estos pacientes (19).

Ante una hipoacusia conductiva en pacientes con OI, con buena reserva coclear y con una brecha aérea-ósea por promedio de frecuencias 5000, 1000 y 2000 Htz mayores de 20dB, debe realizarse una exploración quirúrgica del oído y en el caso de que se evidencie una fijación del estribo, se puede realizar estapedectomía (11, 15). Se han utilizado prótesis de teflón (15). Se han encontrado buenos resultados después de practicar cirugías estapediales a pacientes con osteogénesis imperfecta tipo I y III, que incluyen estapedotomías, estapedectomía, crurotomía con estapedectomía parcial,

movilización del estapedio, prótesis de la ventana oval y en un caso, prótesis de martillo. Con reporte de ganancias en el cierre de la diferencia aérea-ósea, mayores a 10 dB postcirugía de un 70 a 84% de los oídos operados y menor de 10 dB del 9 a 12% y peor audición de 4 a 21%, basados en resultados obtenidos de audiometrías de 6 y 12 meses posteriores a la cirugía. Las diferencias en los resultados pueden ser explicados por los hallazgos histológicos en el oído medio. Particularmente la tendencia al sangrado fácil y obliteración de la ventana redonda pueden causar problemas técnicos en cirugías sin láser, que se sabe, facilita la cirugía estapedial (7, 15).

Las complicaciones reportadas son: fractura de la apófisis larga del yunque, aparición de platina flotante o laberintización, siendo más frecuentes comparadas con pacientes con otosclerosis simple (11).

**Implante coclear.** Cuando al hipoacusia es profunda y no se consigue en resultado satisfactorio con las prótesis auditivas convencionales, se puede realizar el implante coclear aunado a una adecuada rehabilitación (11).

Se reporta el caso de una paciente (23) de 40 años, con escleras azules y signo de Schwartze positivo en ambos oídos. El estudio radiográfico demostró a mastoides diploicas y la TC un cambio otoespongiótico de ambas cócleas con lesiones pericocleares (otoespongiosis). Audiometría con hipoacusia bilateral mixta con sospecha otosclerosis bilateral. El diagnóstico de la paciente fue osteogénesis imperfecta con otoespongiosis coclear. Tuvo un deterioro progresivo de la audición en pocos meses. Se le sometió a implante coclear del oído izquierdo con un dispositivo núcleo ZZ- del canal (Pty coclear). El umbral tonal y del umbral del habla mejoró substancialmente, con un promedio de 40 dB en 500, 1000 y 2000 Htz. En conclusión se sabe que no

todos los pacientes con otospongiosis coclear requiere la implante coclear, en ciertos casos las funciones de las células pilosas se deterioran gradualmente a tal grado que solamente el implante coclear sigue siendo una opción factible.

**Adaptación de auxiliares auditivos.** En casos de hipoacusia neurosensorial o conductivas en las que no se acepte o este contraindicada la cirugía, el paciente se puede rehabilitar con auxiliares auditivos (11). Por el contrario en pacientes que presentan hipoacusia conductiva o mixta con amplia brecha aérea-ósea y no tengan satisfacción con uso de auxiliares auditivos, la posibilidad de alguna cirugía debe ser considerada (15).

**Terapia celular.** Consiste en remplazar mediante transplante de medula ósea los osteoblastos mutantes por osteoblastos normales. Las células madre de la medula ósea se pueden diferenciar en diferentes líneas celulares, incluyendo osteoblastos. Hay que irradiar al paciente, tener donantes compatibles (sistema HLA) y es un tratamiento de por vida. Se pretende aumentar la matriz ósea y conseguir formación de hueso. Horwitz y cols., (1999) probaron la técnica en 5 niños con formas graves de OI. A los 3 meses ya existían osteoblastos del donante en la medula ósea de los pacientes. A los 6 meses se demostró un aumento de la talla, aumento del contenido mineral del hueso y una reducción de las fracturas. El principal problema consiste en que las células injertadas del donante en el receptor son muy bajas; a los 3 meses sólo el 1.5-2% de las células de la trabécula ósea son del donante. La explicación de cómo tan pocas células consiguen un resultado tan espectacular a nivel clínico es muy poco claro (2, 9).

**Terapia génica.** El objetivo primordial de la terapia génica es poder insertar un gen sano dentro de las células afectadas (reemplazando un gen defectuoso) o



colocando genes en lugares donde el gen no se encuentra (6, 9). En el caso de OI se trata de anular el gen defectuoso y remplazarlo por otro que codifique la proteína normal. El problema en la OI es que las mutaciones en los genes del colágeno dan una proteína anómala (mutación dominante negativa) que puede degradarse intra o extracelularmente, o bien depositarse en la matriz extracelular, en las fibras de colágeno defectuosas. Por tanto no basta con reemplazar el gen mutante, sino que hay que conseguir que no se exprese. Si esto no se consigue, la proteína codificada por el alelo mutante interfiere con la función del alelo normal (2, 9).

Se han descrito más de 250 mutaciones para los genes de COL1A1 y COL1A2, quedando un 10% de pacientes con formas clínicamente reconocidas de OI en los que aún no se conoce la mutación subyacente (9). Chamberlain (Science, Febrero 2004 y The New England Journal of Medicine, Mayo 2004) y cols. han diseñado una nueva estrategia de manipulación genética utilizando células madre de 2 pacientes con OI. El estudio concluye que aquellos alelos mutados que han sido inactivados no produzcan colágeno defectuoso, mientras que las células en las se ha conseguido insertar el gen exógeno producen colágeno normal. Insertar un gen exógeno que remplace al alelo mutado, el Santo Grial de la terapia génica. Sin embargo, los problemas a considerar son: el gen exógeno lleva incorporado un factor que le confiere resistencia a la neomicina; esto puede dar lugar a la destrucción celular ya que implica a la respuesta inmune. El segundo problema consiste en que las células neomicina resistentes en las que no se inserta el gen exógeno pueden presentar mutagénesis. (2, 9, 10)

**Asesoramiento genético.** A pesar del avance de la Genética en el mundo,

aún son pocos los países que cuentan con recursos necesarios para estudiar desde el punto de vista genético la OI. En ausencia de estos estudios, el genetista tiene que echar mano de otras herramientas para prevenir en algunos casos o tratar la OI.

Una de las principales herramientas es el asesoramiento genético, que es un proceso de comunicación relacionado con los problemas humanos que se generan a partir de la ocurrencia (aparición por primera vez) o riesgo de recurrencia (aparición reiterada) de un trastorno genético en una familia. Está encaminado a ayudar a la persona o la familia a comprender todo lo relacionado con dicho trastorno, incluyendo diagnóstico, curso probable de la enfermedad, herencia, riesgo de recurrencia, opciones de tratamiento y prevención, todo esto adecuado a las particularidades de cada familia y a sus principios éticos, culturales, sociales y religiosos. Existen cuatro pilares básicos, que son: diagnóstico, estimación del riesgo, comunicación, soporte o basamento (10)

- Diagnóstico. En donde echamos mano de todo lo que hemos mencionado con anterioridad. El diagnóstico de certeza se alcanzaría con el estudio molecular del gen, en los casos en que se pudiera detectar la mutación, aunque se sabe que alrededor del 10% de las personas con OI no tienen mutaciones en los genes del colágeno tipo I.

- Estimación del riesgo. La OI es, en principio, una enfermedad autosómica dominante, por tanto una persona afectada debe tener una probabilidad de un 50% de transmitir el gen de la OI a su descendencia. Ante una pareja sana que tenga un hijo con OI, lo primero que se piensa es en una mutación de novo, en estos casos, el riesgo para los padres de tener otro hijo afectado es equivalente

al riesgo que tendría cualquier individuo en la población. Existen parejas sanas que tienen más de un hijo con OI, sin antecedentes familiares y sin que se compruebe que alguno de ellos dos tenga signos siquiera mínimos de la enfermedad. En estos casos puede tratarse de un mosaicismo germinal o gonadal, en estos casos, no se puede estimar con seguridad el riesgo de recurrencia para esa pareja, porque éste dependería de la cantidad de células mutadas que haya en los órganos reproductores de la persona. Cuando una persona tiene más de un hijo con OI de matrimonios diferentes, hay que pensar siempre en la posibilidad de un mosaicismo gonadal. Se sabe que el tipo rizomélico, encontrado en la región canadiense de Québec, se hereda con un patrón recesivo. Ante la presencia de consanguinidad entre los padres y más de un hijo afectado por OI, de diferentes sexos, no se puede descartar completamente la herencia autosómica recesiva, aunque se haya demostrado que en la mayoría de estos casos se ha producido un mosaico germinal y no una herencia recesiva. Si se demuestra la recesividad en alguna familia, el riesgo de recurrencia para estos padres será del 25%.

- Comunicación. El médico sólo informa los riesgos, las posibilidades de tratamiento, las opciones reproductivas, etc., sin influir en la decisión final del individuo afectado o la pareja en riesgo de tener hijos con OI.

- Soporte o basamiento. Es el paso final del asesoramiento, se trata de ofrecerle a la pareja o persona afectada todas las opciones posibles de tratamiento, estudios prenatales o postnatales, posibilidades reproductivas, es decir, todo lo que pueda ayudarlos a mejorar la calidad de vida propia y de la familia. Se incluye en este paso, la interconsulta con otros especialistas como son: audiólogo, traumatólogo, fisiatra, otorrinolaringólogo, psicólogo,

cardiólogo, odontólogo, trabajador social y otros que desde diferentes puntos de vista llevarán al individuo con OI a una vida lo más normal posible, en dependencia del grado de autovalidismo que tenga.

Ante una pareja en riesgo de tener hijos con OI, se brindarán opciones reproductivas, dentro de ellas se pueden citar:

a) Diagnóstico prenatal: se puede hacer por ecografía en los casos severos, o por estudio molecular del gen o de la proteína en las células fetales obtenidas por biopsia coriónica (entre las 9 y 14 semanas de embarazo) o por amniocentesis (entre las 16 y 20 semanas).

b) Diagnóstico preimplantación: se refiere a detectar la presencia de genes de OI en embriones creados por fertilización in vitro, de manera que se implantarían en el útero de la mujer sólo los embriones sanos y se desecharían los que tuviesen OI. Este método no se hace aún.

c) Inseminación con semen heterólogo: cuando es el hombre quien padece de OI, la pareja puede tener hijos sanos mediante este método, que consiste en la inseminación de la mujer con espermatozoides donados. El donante es anónimo, pero se busca en el banco de espermatozoides un hombre que físicamente se parezca al hombre afectado. Esto se realiza bajo estricta privacidad.

d) Fertilización in vitro con óvulos donados: cuando la mujer es la que tiene el riesgo de que sus hijos tengan OI, así se tomaría espermatozoides del padre, se fecundaría el óvulo fuera del útero materno y se implantaría el embrión ya formado para la continuación natural de la gestación.

e) Asumir el riesgo: esto se refiere a no someterse a diagnóstico prenatal ni las otras técnicas disponibles y simplemente, conociendo los riesgos de tener descendencia afectada, decidirse a tener hijos asumiendo que pueden

venir con OI. Es muy común que las parejas elijan esta opción y es importante entonces que estén preparados para el nacimiento de un niño afectado, para darle desde tempranas edades toda la atención que garantice una buena calidad de vida.

f) Abstenerse de tener hijos: muchas personas deciden no tener hijos, ante el riesgo elevado de que éstos padezcan la enfermedad, estas parejas pueden optar en este caso por la adopción.

g) Adopción: hay parejas que deciden adoptar niños para evitar hijos afectados.

Si el individuo o la pareja que recibe el asesoramiento genético tiene suficiente información para tomar decisiones sobre su vida o la de sus futuros hijos, se ha logrado el objetivo del proceso, aun cuando la decisión tomada no sea la esperada o deseada por el médico o el personal de salud que participe (9,10).

## **JUSTIFICACION**

La hipoacusia en personas afectadas con Osteogénesis Imperfecta, ha sido considerada dentro de la triada clínica que caracteriza a dicho padecimiento (fragilidad ósea, escleras azules e hipoacusia).

En diferentes estudios en el mundo, se ha estimado alrededor del 50% de las personas con Osteogénesis Imperfecta.

No existen hasta el momento estudios en población mexicana que nos permitan estimar la pérdida auditiva en estos pacientes y poder diseñar medidas de prevención y atención oportunas para disminuir la incidencia de la hipoacusia en estos pacientes o paliar sus efectos en forma efectiva.

## **OBJETIVO GENERAL**

Estimar la incidencia de hipoacusia en pacientes con diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta en el Instituto Nacional de Rehabilitación.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se realizó un estudio transversal, descriptivo en el Instituto Nacional de Rehabilitación, área de Audiología, de agosto 2005 a septiembre 2006.

### **Material**

Recursos Humanos:

- 1 Medico especialista en Comunicación, Audiología y Foniatría
- 2 Medico Residente de tercer año de la especialidad en Comunicación, Audiología y Foniatría
- 3 Investigador adscrito área de Investigación del Instituto Nacional de Rehabilitación.

Recursos materiales:

- 1 Base de datos estadísticos del archivo clínico del Instituto Nacional de Rehabilitación.
- 2 Hoja de recolección de datos generales y síntomas principales.
- 3 Otoscopio Welch Allyn
- 4 Cámara sonoamortiguada con características según las especificaciones de la ANSI.
- 5 Audiómetro marca MADSEN, modelo Orbiter 922 versión 2 regulado por la ANSI, que cuenta con audífonos telephonics normalizados para frecuencias de 125 a 8000 Hertzios; vibrador óseo; audífonos para medico con micrófono; micrófono para paciente; señalador para paciente; CD para logaudiometría; Reproductor para CD. Con calibración de fábrica.
- 6 Impresora interna de Audiómetro.
- 7 Internet y bibliohemeroteca del Instituto nacional de Rehabilitación y

del Instituto Nacional de Neurología.

8 Base de datos Med Line, Imbio Med, Iliacs.

### **Métodos.**

**Sujetos.** Se consultaron los registros estadísticos en el Instituto Nacional de Rehabilitación en el archivo clínico, obteniendo una lista con los números de expedientes de los pacientes registrados con diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta de 1995 hasta septiembre del 2006. N=38

Se consultaron todos los expedientes y obtuvieron datos telefónicos. Se les hizo una invitación a participar en este trabajo previa cita a todos los pacientes.

- Criterios de inclusión: todos los pacientes con diagnóstico de Osteogénesis

Imperfecta en Instituto Nacional de Rehabilitación que aceptaron participar en el estudio. (30)

- Criterios de exclusión. Pacientes que tengan alguna otra patología del oído

que pueda ser causa de la hipoacusia (0) y los que no aceptaron participar en el estudio (8).

- Criterios de eliminación. Pacientes a quienes no se les pudo realizar el estudio (0).

Variables del estudio.

- 1 Variable independiente: Osteogénesis Imperfecta.
- 2 Variable dependiente: hipoacusia.



A todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio, se les explicó el objetivo del trabajo y los estudios que se realizarían para este fin y se obtuvo su consentimiento y en el caso de los menores de edad se obtuvo también el de los padres.

**Pruebas.** Se les aplicó un cuestionario que incluye: ficha de identificación, tiempo de diagnóstico de la Osteogénesis Imperfecta y el tipo, si lo conocían. Antecedentes hereditarios y familiares de importancia para el padecimiento. Historia de fracturas. Tratamientos recibidos previamente. Presencia o ausencia de datos de hipoacusia y síntomas asociados. Semiología de los datos positivos (Anexo 1).

Se les dió una explicación precisa y amplia sobre la importancia de realizar el estudio la relevancia de indagar sobre la hipoacusia y su relación con la Osteogénesis Imperfecta. Se explicó en forma detallada de cómo se realizan los estudios, y lo que se espera obtener de él para realizarla.

Se realizó una otoscopia para corroborar la permeabilidad del conducto auditivo externo y características de las membranas timpánicas en ambos oídos.

Se les realizó estudio audiométrico correspondiente, mediante métodos subjetivos de acuerdo a edad y cooperación para cada paciente.

Se realizó audiometría tonal por vía aérea, vía ósea y logaudiometría.

Se les introdujo a una cámara sonoamortiguada y se colocaron auriculares procurando no comprimir el pabellón auricular y que no quedaran muy sueltos. Se inicio con audiometría tonal convencional. La cual consiste en que el paciente indique, en cuanto tenga la mínima sensación auditiva mediante el uso de un señalador (este método se utilizo en adultos y niños de

hasta 6 hasta) y en el caso de niños menores de 6 años, que se les dificulta realizar esta acción, se usó el método señal-mano-estimulo (levantar la mano cuando escuche el estímulo) o audiometría por condicionamiento que consiste en colocar un cubo (juguete) en un recipiente cuando tenga la mínima sensación auditiva.

Se utilizan tonos puros en adultos y tonos por frecuencia modulada en caso de los niños para permitir su mejor percepción, con duración de 3 a 5 segundos. Se inicia en el oído de mejor audición y posteriormente con el de peor audición. Se investigan frecuencias de 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, y 8000 Htz con intensidades desde -10 hasta 120 dB. Utilizando el método descendente, iniciando con la intensidad mínima de audiómetro, con incrementos de 5 dB hasta encontrar el umbral mínimo de audición; para corroborar que ese es el umbral, se aumentan 5 a 10 dB y se disminuyen posteriormente, si la respuesta coincide, es el umbral, de caso contrario se aumentan nuevamente 5 dB y si hay respuesta se procede a confirmar de nuevo. Se inicia con la frecuencia de 1000 Htz y posteriormente se pasa al resto de las frecuencias en forma alternada hacia agudos y hacia graves.

Si existe una diferencia interaural igual o mayor, entre el umbral de un oído y otro para cada una de las frecuencias como sigue (Katz, 1994), se procede a enmascarar el oído de mejor audición al testar el peor. Se suman 30 dB al umbral por vía aérea del oído no testado y con esa cantidad enmascarar éste oído.

Frecuencia:            250 Htz    500 Htz    1000 Htz    2000 Htz    4000 Htz    8000  
Htz

Atenuación interaural: 40 dB    40 dB    40 dB    45 dB    50 dB    50 dB

Después de terminar con la vía aérea, se inicia con la vía ósea. La atenuación interaural por vía ósea es de cero; por lo tanto, cuando se explora por vía ósea, siempre se debe enmascarar. Se coloca el vibrador óseo en la mastoides del oído a investigar y se ensordece el oído contrario con ruido blanco, según las reglas establecidas para ello que se mencionan a continuación:

Al ocluir el conducto auditivo externo se produce un efecto de oclusión, su valor para cada frecuencia es como sigue:

Frecuencia	250 Htz	500 Htz	1000 Htz	2000 Htz	4000 Htz
Efecto de oclusión	0 dB	0 dB	10 db	15 dB	15 dB

Se debe sumar el efecto de oclusión para cada una de las frecuencias al nivel de enmascaramiento efectivo que es de 15 dB (Katz, 1994) y esto sumarlo al umbral por vía aérea para cada una de las mismas frecuencias en el oído no testado, con este valor enmascarar el oído no testado.

Se inicia con el oído de mejor audición y posteriormente con el peor. Se estudian las frecuencias de 250 a 4000 Htz. Se usa el mismo método descendente que para la vía aérea.

Al concluir estos estudios categorizamos el grado y tipo de audición, de acuerdo a la clasificación utilizada por el Instituto de la Comunicación Humana (INCH), como sigue:

**GRADO DE AUDICION:**

- Audición normal: umbral de -10 hasta 20 dB en todas las frecuencias.
- Hipoacusia superficial: umbral auditivo en un rango de 21 a 40 dB por

promedio de frecuencias de 500, 1000 y 2000 Htz en vía aérea.

- Hipoacusia media: un umbral auditivo en un rango de 41 a 60 dB por promedio de de frecuencias de 500, 1000 y 2000 Htz en vía aérea.

- Hipoacusia severa: un umbral auditivo en un rango de 61 a 80 dB por promedio de frecuencias de 500, 1000 y 2000 Htz en vía aérea.

- Hipoacusia profunda: un umbral auditivo en un rango de 81 a más dB por promedio de frecuencias de 500, 1000 y 2000 Htz en vía aérea.

- Restos auditivos: 3 o mas frecuencias sin respuesta a máximas intensidades.

- Anacusia audiométrica: sin respuesta a máximas intensidades en ninguna de las frecuencias estudiadas.

- Caídas selectivas en 1 o 2 frecuencias que no incluyen frecuencias del habla (500, 1000 o 2000 Htz)

#### TIPO DE HIPOACUSIA:

- Audición normal. Umbral por vía aérea con respuestas en umbrales de -10 hasta 20 dB en todas las frecuencias.

- Hipoacusia de tipo conductivo: cuando hay una diferencia entre el umbral por conducción vía aérea y por vía ósea igual o mayor a 15 dB en cada una de las frecuencias.

- Hipoacusia de tipo sensorial: cuando la diferencia entre el umbral por vía aérea y ósea es menor o igual a 15 dB; o bien, cuando el umbral por vía ósea iguala o es menor a la vía aérea.

- Hipoacusia de tipo mixta (conductiva y sensorial): cuando la diferencia de umbrales por vía aérea y ósea en algunas frecuencias es igual o mayor a 15 dB y en otras menor a este valor.

- Hipoacusia neurosensorial. Cuando el umbral por vía ósea es igual o menor al umbral por vía aérea: Cuando en algunas frecuencias no hay respuesta a máximas intensidades por vía ósea o en ambas.

Posteriormente se realizó logaudiometría, utilizando para ello una pista de CD con monosílabos fonéticamente balanceados para el español. Se inicia con el oído de mejor audición y después con el de peor audición. El paciente debe repetir el monosílabo que escucha a través de un micrófono que se encuentra en el interior de la cámara y que el testador percibe en los audífonos o micrófono del audiómetro. Se inicia la prueba con el promedio de umbrales en vía aérea para las frecuencias de 500, 1000 y 2000 Htz, haciendo incrementos de 20 dB. Se marcan los umbrales de percepción verbal, de discriminación verbal y de máxima discriminación verbal. El número de palabras presentadas en cada intensidad es de 10, si responde todas tendrá un 100% de respuestas, si responde menos, se marca el porcentaje correspondiente. Es necesario enmascarar el oído no testado si: el umbral por vía aérea entre los dos oídos es igual o mayor a 40 dB. Se restan 40 dB al umbral en que se va inicial el estudio en el oído estudiado, con ese resultado se enmascara el oído no estudiado.

La logaudiometría se clasificó de acuerdo a la morfología de la curva obtenida al marcar los umbrales de percepción verbal, de discriminación verbal y de máxima discriminación verbal en:

- Normal. Con forma de “S” itálica.
- Conductiva: si la curva obtenida se verticaliza respecto a la normal.
- Sensorial: si tiende a horizontalizarse respecto a la normal.
- Sensorineural: donde no se alcanza una discriminación verbal del 100%

aunque incrementemos la intensidad del estímulo, o bien encontramos regresión fonémica con esta acción.

- Sin respuesta a máximas intensidades: donde el paciente no repite ningún monosílabo, por mas que aumentemos el estímulo hasta intensidad permitida por el equipo (105 dB).

Los estudios se realizaron siguiendo los parámetros especificados por la ISO 7029. Acoustics- Threshold of hearing by air conduction as a function of age and sex for otologically normal person. Geneva, Switerland: international Organization for Standardization, 1984 y por la ISO 8253-1. Acoustics- Audioetric test methods. Part 1: Basic pure tone and sir bone conduction threshold audiometry. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization , 1981.

## RESULTADOS

De los 30 pacientes incluidos en el estudio, con Osteogénesis Imperfecta, el diagnóstico fue basado en: historial clínico, el cuál describía la exploración física y en algunos casos estudios de biología molecular, se descartó otra patología que pudiera ser origen de hipoacusia en el momento del estudio.

Un paciente masculino de 4 años y uno femenino de 2 años no se les pudo realizar la logaudiometría, debido al estadio del desarrollo y adquisición de lenguaje que se encontraban en el momento del estudio.

De los 30 pacientes que se incluyeron en el estudio, 15 (50%) correspondían al sexo masculino y 15 (50%) al sexo femenino. (Gráfica 1).

Gráfica 1



Se observa la distribución porcentual de la población del estudio en donde el 50% fueron del sexo masculino y 50% del sexo femenino.

El rango de edades fue de 4 a 40 años (rango=37) para el sexo masculino y de 2 a 59 años (rango=58) en el sexo femenino.

El promedio de edades fue de  $18.6333 \pm 13.93453$ , (media  $\pm$  desviación estándar).

En la tabla 1, se muestra la relación de todos los pacientes ordenados por edad en forma ascendente (primera columna), con las diferentes variables del estudio: GAOD (grado de audición oído derecho), GAOI (grado de audición oído izquierdo), THOD (tipo de hipoacusia oído derecho), THOI (tipo de hipoacusia oído izquierdo), LAOD (logaudiometría oído derecho), LAOI (logaudiometría oído izquierdo). En la segunda columna se encuentran en número de casos en cada edad y el sexo (1.-masculino, 2.-femenino). La tercera y cuarta columna corresponden al grado de audición en oído derecho (3) y en oído izquierdo (4) (1.- audición normal, 2.- hipoacusia superficial, 3.- hipoacusia media, 4.- hipoacusia severa, 5.- hipoacusia profunda, 6.- restos auditivos, 7.- anacusia audiométrica, 8.- caídas selectivas). La columna 5 y 6 son el tipo de hipoacusia en el oído derecho (5) y en oído izquierdo (6) (1.- audición normal, 2.- hipoacusia conductiva, 3.- hipoacusia sensorial, 4.- hipoacusia mixta, 5.- hipoacusia neurosensorial). En la columna 7 y 8 se muestra la logaudiometría del oído derecho (7) e izquierdo (8) (1.- normal, 2.- conductiva, 3.- sensorial, 4.- neurosensorial y 5.- sin respuesta a máximas intensidades).



**Tabla 1. Comparativo Edad VS Variables del Estudio**

Edad	Sexo	GAOD	GAOI	THOD	THOI	LAOD	LAOI
2.00	1	1.00	1.00	1.00	1.00	.00	.00
	Total	1	1	1	1	1	1
3.00	1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	Total	1	1	1	1	1	1
4.00	1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	2	1.00	1.00	1.00	1.00	.00	.00
	Total	2	2	2	2	2	2
5.00	1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	Total	1	1	1	1	1	1
7.00	1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	Total	1	1	1	1	1	1
9.00	1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	Total	1	1	1	1	1	1
10.00	1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	2	8.00	1.00	2.00	1.00	2.00	2.00
	Total	2	2	2	2	2	2
11.00	1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	2	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	Total	2	2	2	2	2	2
12.00	1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	2	8.00	2.00	3.00	2.00	3.00	2.00
	Total	2	2	2	2	2	2
13.00	1	3.00	1.00	4.00	1.00	2.00	1.00
	2	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	Total	2	2	2	2	2	2
14.00	1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	Total	1	1	1	1	1	1
15.00	1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	Total	1	1	1	1	1	1
16.00	1	2.00	3.00	4.00	4.00	3.00	3.00
	2	1.00	1.00	1.00	1.00	3.00	3.00
	Total	2	2	2	2	2	2
22.00	1	8.00	8.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	2	4.00	2.00	4.00	3.00	2.00	4.00
	Total	2	2	2	2	2	2
26.00	1	4.00	4.00	2.00	2.00	2.00	2.00
	2	5.00	3.00	4.00	3.00	2.00	3.00
	Total	2	2	2	2	2	2
27.00	1	4.00	4.00	4.00	5.00	4.00	4.00
	Total	1	1	1	1	1	1
31.00	1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	Total	1	1	1	1	1	1
35.00	1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	Total	1	1	1	1	1	1
40.00	1	5.00	5.00	3.00	3.00	3.00	3.00
	Total	1	1	1	1	1	1
41.00	1	1.00	8.00	1.00	3.00	1.00	1.00
	Total	1	1	1	1	1	1
43.00	1	5.00	6.00	4.00	5.00	5.00	5.00
	Total	1	1	1	1	1	1
59.00	1	5.00	5.00	2.00	2.00	5.00	5.00
	Total	1	1	1	1	1	1
<b>Total</b>	<b>N</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>30</b>

Se observa la distribución por edad vs las variables del estudio GAOD (grado de audición oído derecho), GAOI (grado de audición oído izquierdo), THOD (tipo de hipoacusia oído derecho), THOI (tipo de hipoacusia oído izquierdo), LAOD (logoaudiometría oído derecho), LAOI (logoaudiometría oído izquierdo). Se observa a los pacientes por edades en orden ascendente, en la siguiente columna en número de casos y el sexo (1.- masculino, 2.-femenino). La tercera y cuarta columna corresponden al grado de audición en oído derecho (3) y en oído izquierdo (4) (1.- audición normal, 2.- hipoacusia superficial, 3.- hipoacusia media, 4.- hipoacusia severa, 5.- hipoacusia profunda, 6.- restos auditivos, 7.- anacusia audiométrica, 8.- caídas selectivas). La columna 5 y 6 son el tipo de hipoacusia en el oído derecho (5) y en oído izquierdo (6) (1.- audición normal, 2.- hipoacusia conductiva, 3.- hipoacusia sensorial, 4.- hipoacusia mixta, 5.- hipoacusia neurosensorial). En la columna 7 y 8 se muestra la logoaudiometría del oído derecho (7) e izquierdo (8) (1.- normal, 2.- conductiva, 3.- sensorial, 4.- neurosensorial y 5.- sin respuesta a máximas intensidades).

Se estudiaron por separado oído derecho y oído izquierdo debido a que algunos pacientes presentaban diferentes patrones auditivos en un oído y en el contralateral.

La distribución por porcentajes en relación al grado de audición en oído derecho e izquierdo, se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2**

<b>Grado de audición</b>	<b>No. casos Oído derecho</b>	<b>%</b>	<b>No. casos Oído izquierdo</b>	<b>%</b>
<b>Audición normal</b>	18	60%	19	63.4%
<b>Hipoacusia superficial</b>	1	3.3%	2	6.7%
<b>Hipoacusia media</b>	1	3.3%	2	6.7%
<b>Hipoacusia severa</b>	3	10%	2	6.7%
<b>Hipoacusia profunda</b>	4	13.3%	2	6.7%
<b>Restos auditivos</b>	0	0	1	3.3%
<b>Anacusia</b>	0	0	0	0
<b>Caídas selectivas</b>	3	10%	2	6.7%

Número y porcentaje de casos en relación al grado de audición en oído derecho e izquierdo.

El número y porcentaje encontrados en oído derecho e izquierdo, en relación al tipo de hipoacusia, se muestra en la tabla 3.

**Tabla 3**

<b>Tipo de hipoacusia</b>	<b>No. casos Oído derecho</b>	<b>%</b>	<b>No. casos Oído izquierdo</b>	<b>%</b>
<b>Audición normal</b>	19	63.3%	20	66.7%
<b>Hipoacusia conductiva</b>	3	10%	3	10%
<b>Hipoacusia sensorial</b>	2	6.7%	4	13%
<b>Hipoacusia mixta</b>	6	20%	1	3.3%
<b>Hipoacusia neurosensorial</b>	0	0	2	6.7%

Número y porcentaje de casos en relación al tipo de hipoacusia en oído derecho e izquierdo.

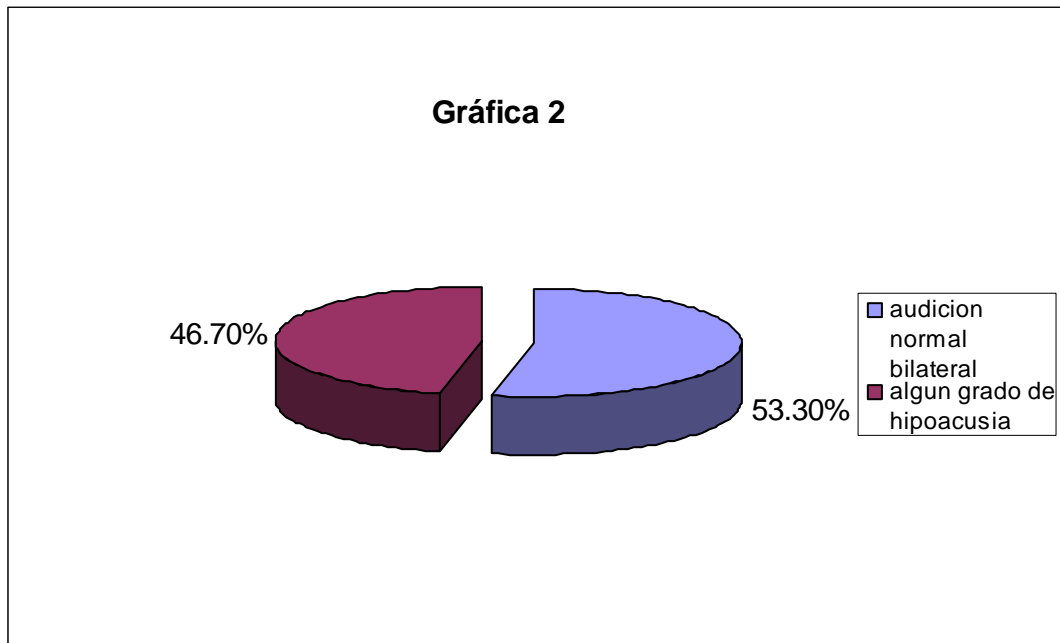
Los resultados en relación a la logaudiometría en oído derecho y en oído izquierdo aparecen en la tabla 4. Haciendo notar que no se incluyen los 2 pacientes a quienes no se les pudo realizar esta prueba.

**Tabla 4**

Perfil de logaudiometría	No. casos Oído derecho	%	No. casos Oído izquierdo	%
Normal	16	53.3%	17	56.7%
Tipo conductivo	5	16.7%	3	10%
Tipo sensorial	4	13.3%	4	13.3%
Tipo neurosensorial	1	3.3%	2	6.7%
Sin respuesta a máximas intensidades	2	6.7%	2	6.7%

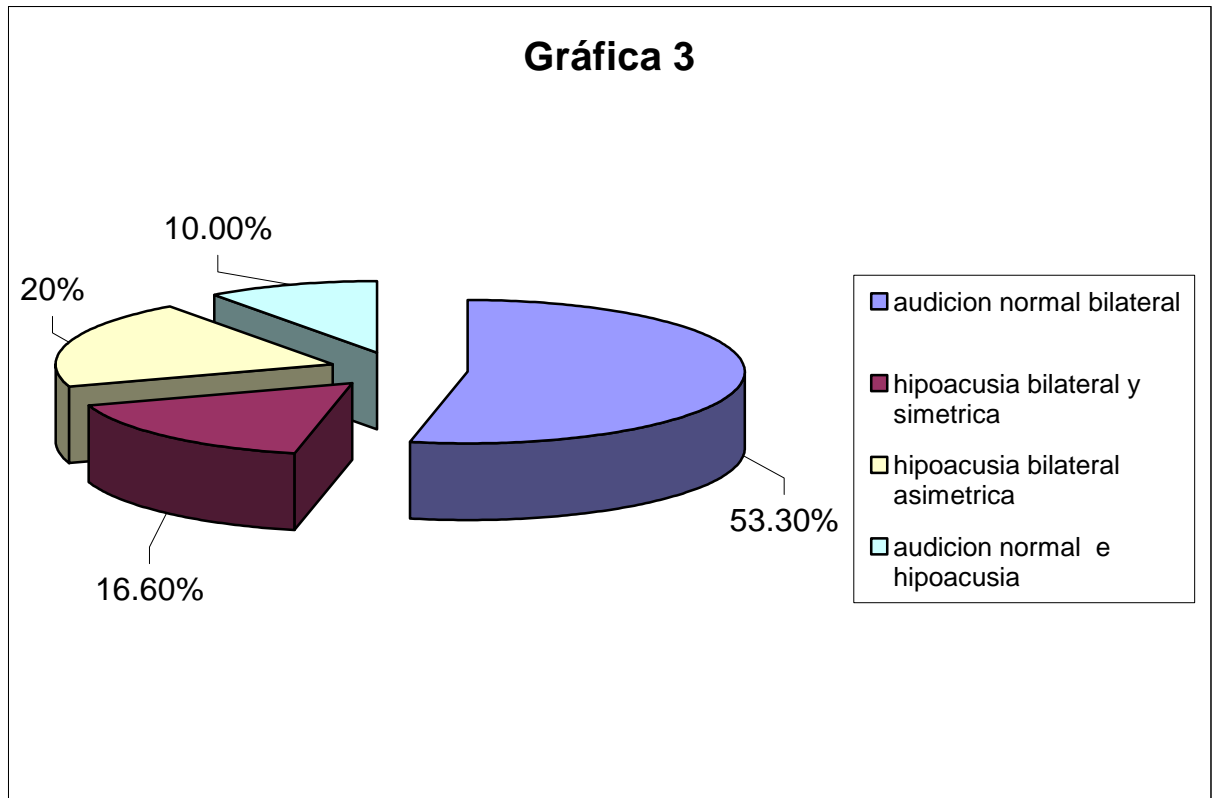
Número y porcentaje de casos en relación a la logaudiometría en oído derecho e izquierdo.

Se encontró que 16 de los 30 pacientes (53.3%) tuvieron audición normal bilateral, mientras que 14 pacientes (46.7%) tuvieron algún grado de hipoacusia, incluyendo los casos en los cuales tuvieron audición normal en un oído y en el contralateral solo caídas selectivas (Gráfica 2).



Se muestra el porcentaje de pacientes que tuvieron audición normal bilateral (53.3%) y los que tuvieron algún grado de hipoacusia (46.7%).

En 16 pacientes (53.3%) se encontró audición normal bilateral; 5 (16.6%) tuvieron una hipoacusia bilateral y simétrica; en 6 (20%) se encontró hipoacusia bilateral pero con asimetría entre umbrales de ambos oídos; y en 3 (10%) se encontró que en un oído tuvieron audición normal y en el contralateral algún grado de hipoacusia (Gráfica 3).

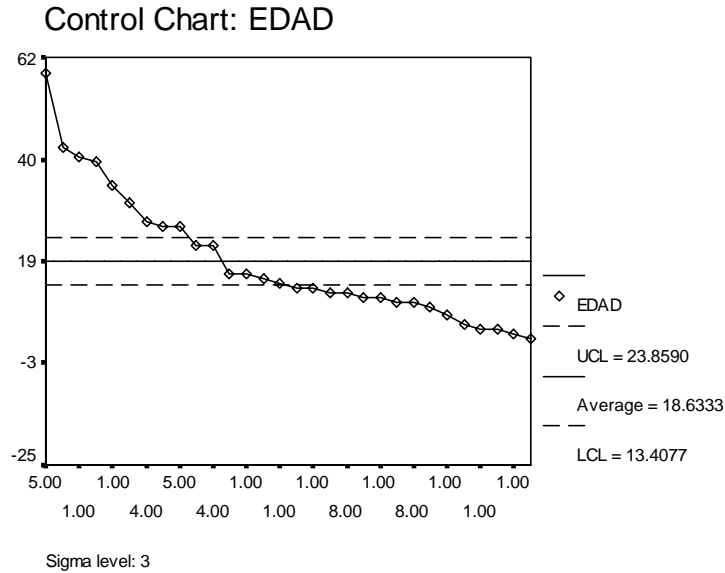


Se observa la distribución porcentual en función a los hallazgos audiométricos en los sujetos de estudio. 16 pacientes (53.3%) con audición normal bilateral; 5 (16.6%) tuvieron una hipoacusia bilateral y simétrica; en 6 (20%) se encontró hipoacusia bilateral pero con asimetría entre umbrales de ambos oídos; y en 3 (10%) se encontró que en un oído tuvieron audición normal y en el contralateral algún grado de hipoacusia.

Se realizó un análisis en función a la edad y el grado de audición, (1.- audición normal, 2.- hipoacusia superficial, 3.- hipoacusia media, 4.- hipoacusia severa, 5.- hipoacusia profunda, 6.- restos auditivos, 7.- anacusia audiométrica, 8.- caídas selectivas) donde se encontró una tendencia a la hipoacusia al incrementarse la edad, tanto para oído derecho (Gráfica 4) como para oído izquierdo (Gráfica 5). Con una mayor frecuencia entre la segunda y tercera

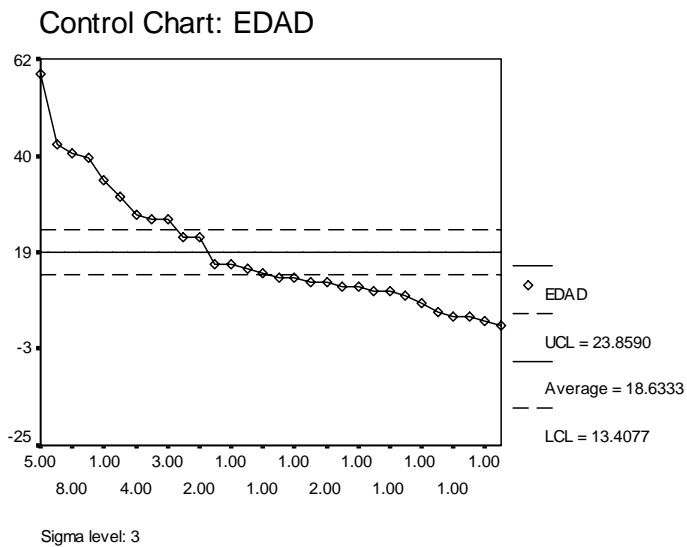
década de la vida, encontrando que el grado de hipoacusia es mayor conforme avanza la edad (Cuadro 1).

Gráfica 4



Se observa la relación que existe entre la edad y el grado de hipoacusia (oído derecho), en la ordenada (eje Y) se observa las edades, y en la abscisa (eje X) el grado de hipoacusia. 1.- audición normal, 2.- hipoacusia superficial, 3.- hipoacusia media, 4.- hipoacusia severa, 5.- hipoacusia profunda, 6.- restos auditivos, 7.- anacusia audiométrica, 8.- caídas selectivas.

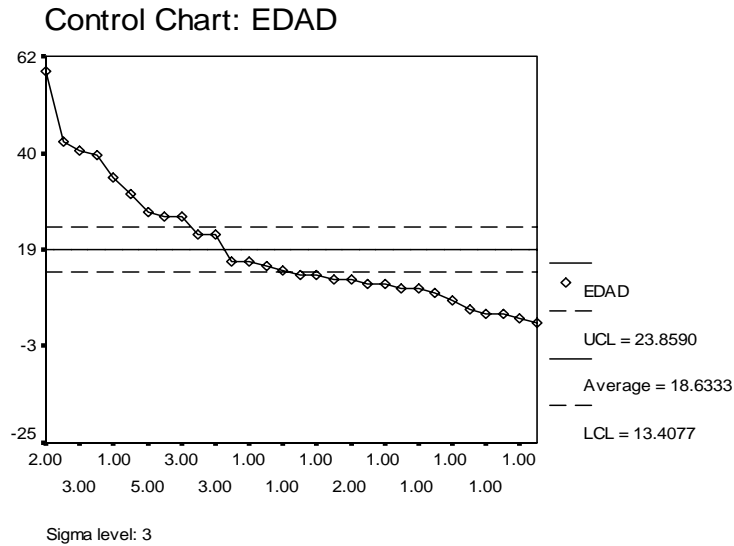
Gráfica 5



Se observa la relación que existe entre la edad y el grado de hipoacusia (oído izquierdo), en la ordenada (eje Y) se observa las edades, y en la abscisa (eje X) el grado de hipoacusia. 1.- audición normal, 2.- hipoacusia superficial, 3.- hipoacusia media, 4.- hipoacusia severa, 5.- hipoacusia profunda, 6.- restos auditivos, 7.- anacusia audiométrica, 8.- caídas selectivas.

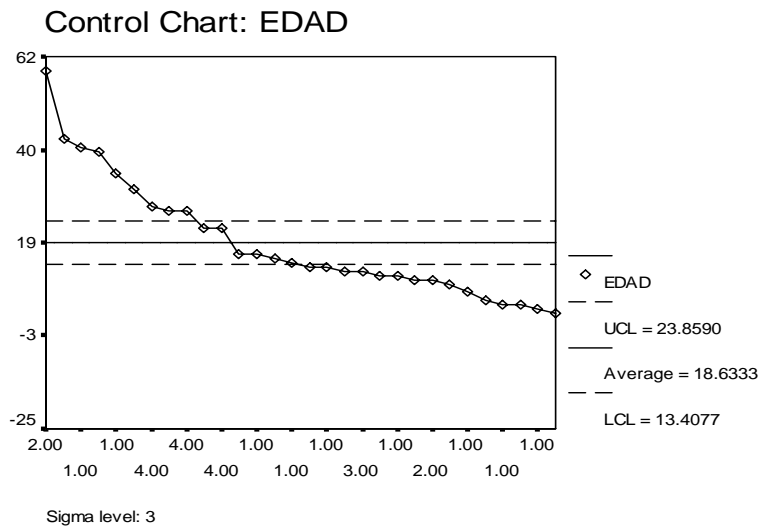
Al realizar la relación entre el tipo de pérdida auditiva en cada oído y la edad, se encontró una mayor frecuencia de hipoacusia conductiva, en las primeras cuatro décadas de la vida, en comparación a las últimas décadas, en donde se tiende al tipo mixto o sensorial (Gráficas 6 y 7).

Gráfica 6



Relación entre edad (eje Y) y tipo de hipoacusia en oído derecho (eje x) 1.- audición normal, 2.- hipoacusia conductiva, 3.- hipoacusia sensorial, 4.- hipoacusia mixta, 5.- hipoacusia neurosensorial

Grafica 7



Relación entre edad (eje Y) y tipo de hipoacusia en oído izquierdo (eje X). 1.- audición normal, 2.- hipoacusia conductiva, 3.- hipoacusia sensorial, 4.- hipoacusia mixta, 5.- hipoacusia neurosensorial

## DISCUSION

La prevalencia de la Osteogénesis Imperfecta en la población general es desconocida, no hay datos disponibles al respecto en población mexicana, los estudios se basan en los datos obtenidos de poblaciones en otros países del mundo (7, 9, 12).

Se ha descrito la etiología de la Osteogénesis Imperfecta, la cuál esta determinada por los genes en forma directa o indirectamente. El defecto de base de la Osteogénesis Imperfecta, involucra también al hueso temporal y específicamente a la cápsula ótica, lo que provoca cambios a nivel molecular, bioquímico y electroquímico, que a su vez son responsables de los mecanismos implicados en la génesis de la hipoacusia en estos pacientes (7, 15, 16, 18, 25, 27, 28, 30, 35, 36, 38, 39).

Al tratarse de una enfermedad con gran heterogeneidad genética y clínica, las manifestaciones audiológicas son variables.

En el presente estudio se encontró una incidencia de hipoacusia en pacientes con Osteogénesis Imperfecta del 46.7% (14 pacientes) con algún grado de hipoacusia uni o bilateral. Lo cual coincide con los datos revisados en la bibliografía en donde se considera que la hipoacusia es uno de los síntomas principales de la Osteogénesis Imperfecta (7, 11, 24, 39) sin embargo, es la característica menos constante, ya que la ocurrencia varía entre el 26% y el 60% (7, 16, 17, 29).

El rango de edades de los pacientes incluidos en este estudio fue de, 4 a 40 años (rango=37) para el sexo masculino y de 2 a 59 años (rango=58) en el sexo femenino. Además el número de pacientes en cada grupo de edad fue pequeño debido a la poca incidencia en esta patología, por lo cual fue difícil correlacionar esta variable con el grado y tipo de hipoacusia; esta correlación no es lineal, pero si encontramos que la audición en pacientes menores a 10 años fue normal y se encontró hipoacusia a partir de la segunda década de la vida. Concordando de nuevo con la literatura donde reportan que la hipoacusia con evidencia clínica es rara en las dos primeras décadas de la vida. (1, 3, 7, 16, 17, 19, 20, 22, 24, 25, 33).

También se pudo observar que a mayor edad, el grado de hipoacusia incrementaba, comparado con la literatura que menciona que alrededor de la mitad de las personas con Osteogénesis Imperfecta mayores de 50 años presentan hipoacusia y que el umbral auditivo aumenta gradualmente con la edad, especialmente después de los 60 años (24, 29, 33).

La relación de edad y tipo de hipoacusia no fue concluyente, ya que hubo pacientes en la tercera y cuarta década de la vida que solo mostraban caídas selectivas en algunas frecuencias, sin afectar la comprensión del habla y pacientes en la segunda década de la vida, que también presentaban este tipo de hipoacusia. De forma similar algunos pacientes en la sexta década de la vida y pacientes en la segunda década, tenían un patrón mixto o conductivo; difiriendo con la literatura donde han encontrado que los pacientes más jóvenes tienen una hipoacusia conductiva, mientras que los de mayor edad tienen un patrón mixto o sensorineural (24, 29, 33).



Por ultimo es de mencionar que, del porcentaje de pacientes en los que se encontró algún grado de hipoacusia 46.7% (14 pacientes), el 20% (6 pacientes) tuvieron una hipoacusia bilateral pero con asimetría en los umbrales encontrados en un oído y en otro; 16.66% (5 pacientes) tenían hipoacusia bilateral y simetría en el grado de hipoacusia en ambos oídos; mientras que el 10% (3 pacientes) presentaban audición normal en un oído y algún grado de hipoacusia en el contralateral (1 paciente con hipoacusia media y 2 con caídas selectivas en frecuencias agudas o graves). Esto último también concuerda con la literatura que menciona que se puede encontrar hipoacusia en un oído y otro tipo en el contralateral (28, 33).

## CONCLUSIONES

1.- El objetivo de este estudio que fue encontrar la incidencia de hipoacusia en pacientes con Osteogénesis Imperfecta en el Instituto Nacional de Rehabilitación, los resultados concuerdan con los datos obtenidos en la literatura, mostrando un 46.7% de hipoacusia en los pacientes estudiados.

2.- Estos resultados demuestran que es importante realizar un manejo multidisciplinario que incluya una valoración audiológica en estos pacientes, ya que una pérdida mínima, sobre todo en niños o adolescentes puede pasar desapercibida, siendo importante para tomar acciones encaminadas a prevenir un mayor daño auditivo, que condicione discapacidad a corto o largo plazo, agregado a la que ya pueda tener, condicionada por el tipo de Osteogénesis Imperfecta.

3.- La cirugía de oído es una buena alternativa en pacientes con hipoacusia conductiva o mixta con amplia brecha aérea-ósea y/o que no tienen satisfacción con uso de auxiliares auditivos. En casos de hipoacusia neurosensorial o conductivas en las que no se acepte o este contraindicada la cirugía, el paciente se puede rehabilitar con auxiliares auditivos. Cuando la hipoacusia es profunda y no se consigue un resultado satisfactorio con las prótesis auditivas convencionales, se puede realizar el implante coclear aunado a una adecuada rehabilitación.

4.- Es importante continuar con estudios en pacientes con Osteogénesis Imperfecta en México, ya que se carece de información al respecto, generando un desconocimiento de esta patología, y en muchos casos los afectados deben recurrir a recibir atención en otros países, es importante mencionar que no todos los pacientes, tienen esa posibilidad. El compromiso de los profesionales de salud en México es la prevención, diagnóstico y tratamiento de todas las patologías que presentan los mexicanos, por lo tanto el deber de todas las instituciones de tercer nivel es ofrecer las mismas posibilidades y oportunidades.

**ANEXO 1**  
**CUESTIONARIO DE PACIENTES CON OSTEOGENESIS IMPERFECTA**

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Numero de Expediente: \_\_\_\_\_ Ocupación: \_\_\_\_\_

Escolaridad: \_\_\_\_\_

Lugar de origen: \_\_\_\_\_

Tiempo de diagnostico de Osteogénesis Imperfecta: \_\_\_\_\_ Tipo: \_\_\_\_\_

**ANTECEDENTES FAMILIARES.**

Familiares con Osteogénesis Imperfecta Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Familiares con hipoacusia Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Malformaciones Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Tumores o neoplasias Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Otras patologías \_\_\_\_\_

**ANTECEDENTES PERSONALES:**

Enfermedades exantemáticas \_\_\_\_\_

Fracturas Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Cuantas: \_\_\_\_\_

Tratamientos recibidos Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Cuales \_\_\_\_\_

Otros tratamientos \_\_\_\_\_

1. ¿Ha notado disminución de su capacidad auditiva?:

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Si contesto Si, llenar los siguientes datos. Si contesto No pasar al siguiente reactivo.

a) Tiempo de inicio: \_\_\_\_\_

b) ¿En que oído ha notado disminución de su capacidad auditiva?

Derecho \_\_\_\_\_ Izquierdo \_\_\_\_\_ Ambos \_\_\_\_\_

c) Forma de inicio: Lenta \_\_\_\_\_ Súbita \_\_\_\_\_

d) ¿Como se dio cuenta que no escucha bien?

e) La disminución de su capacidad auditiva: ha progresado \_\_\_\_\_ es estable \_\_\_\_\_

f) ¿Piensa que existe alguna causa que haya provocado la disminución de su capacidad auditiva? Cual? \_\_\_\_\_

2. Otra sintomatología.

Acúfeno Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Oído derecho \_\_\_\_\_ Oído izquierdo \_\_\_\_\_  
Ambos \_\_\_\_\_

Plenitud ótica Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Oído derecho \_\_\_\_\_ Oído izquierdo \_\_\_\_\_  
Ambos \_\_\_\_\_

Otalgia Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Oído derecho \_\_\_\_\_ Oído izquierdo \_\_\_\_\_  
Ambos \_\_\_\_\_

Vértigo, mareo o inestabilidad Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alkadhi, Rissman. **Osteogenesis Imperfecta of the Temporal Bone: CT and MR Imaging in Van Der Hoeve-de Kleyn Síndrome.** AJNR Am. J. Neuroradiol. June, 2004; 25(6): 1106-1109.
2. Darwin J. Procop. **Targeting Gene Therapy for Osteogenesis imperfecta.** The New England Journal of Medicine.350;22, may 27, 2004: 2302-2304
3. Frank Rauch, Francis H Glorieux. **Osteogénesis imperfecta.** The lancet. Vol. 363 abril 24, 2004: 1377-1385.
4. Arikask, Silverwood. **Intravenous Pamidronate Treatment in children with moderate to severe Osteogénesis Imperfecta; assessment of indices of dual-energy X-ray Absorciometry and bone metabolic markers during the first year of therapy.** Bone 34. 2004: 539-541.
5. Vania Braga, David Gatti. **Bone turnover in patients with Osteogenesis Imperfecta.** Bone. 2004 (34): 1013-1016
6. Talbot. **Genética-Genómica en Osteología.** Revista Metabolismo Óseo y Mineral. Vol.2 No.4. 2004: 175-178.
7. Kuurila, Pynnonen, Grenman. **Stapes surgery in Osteogenesis imperfecta in Finland.** Annals of Otology, Rhinology and Laryngology. 2004 (13): 187-193
8. Horacio Plotkin. **Osteogénesis Imperfecta: mitos y leyendas.** Congreso AHUCE 2003, revisado y actualizado en junio 2004 y 2005. Revista Voces de Cristal. Página web: [www.ahuce.org](http://www.ahuce.org)
9. Esther Geán Molins. **Aspectos genéticos de la Osteogénesis**

- imperfecta. Esperanzas del futuro.** Congreso AHUCE 2003. Revista Voces de cristal. Página web:www.ahuce.org
10. Esther Geán Molins. **Asesoramiento genético en Osteogénesis Imperfecta.** Revista voces de cristal. Página web:www. ahuce.org
  11. Ivette Monsalve Muñoz. **Dentinogénesis Imperfecta en Osteogénesis Imperfecta.** Revista voces de cristal. Página web: www. ahuce. org
  12. Francisco Marquez Dorsch. **El oído en Osteogenesis Imperfecta.** Revista voces de cristal. Página web: www. ahuce.org
  13. Rauch, Plotkin, Travers. **Osteogénesis Imperfecta Types I, III and IV: Effect of Pamidronate Therapy on Bone and Mineral Metabolism.** Journal of clinic Endocrinology and Metabolism vol. 88, No 3, marzo 2003:  
1-8.
  14. Imani, Vijayasekaran, Lannigan. **Is it necessary to screen for hearing loss in the paediatric population with osteogenesis imperfecta?.** Clinics of Otolaryngology. 2003, (28): 199-202
  15. Antoon J.M. van der Rijt, Cremens. **Stapes Surgery in Osteogenesis Imperfecta: Results of a New Series.** Otolology and Neurotology. 2003. (24):717-722.
  16. T.L. Heimert, D. D. M. Lin, and D. M. Yousem. **Case 48: Osteogenesis Imperfecta of the Temporal Bone.** Radiology, July 1, 2002; 224 (1): 166-170
  17. Kuurila K, Kaitila I, Johanson R, Grenman R. **Hearing loss in finnish adults with osteogénesis imperfecta: a nationwide survey.** Ann Otol Rhinol Laryngol 2002, (111): 939-946.

- 18.R. Gracia Bouthelier, Gonzalez Casado. **Tratamiento de la Osteogénesis Imperfecta.** Anales Españoles de Pediatría.2002.Vol.56, suplemento 4:2-75.
- 19.L.A. Vallejo., J. Martin Gil., M. Jose-Yacamán., F.J. Martin Gil. **Aportación al estudio de la otoesclerosis y del Síndrome de van Der Hoeve.** Acta Otorrinolaringologica Española 2001; (52): 85-93.
- 20.Paterson CR, Monk EA, McAllison SJ. **How common is hearing impairment in osteogénesis imperfecta?.** The journal of laryngology and otology. Abril 2001 (vol 115): 280 – 282.
- 21.Kuurila K, Grenman R, Johansson R, Kaitila I. **Hearing Loss in children with osteogénesis imperfecta.** European Journal Pediatrics. 2000. (159): 515-519.
- 22.J. C. Marini. **Osteogenesis Imperfecta—Managing Brittle Bones.** N. Engl. J. Med., October 19, 2000; 343 (16): 1168-1176
- 23.Tsun-Sheng Huang, Pen-Tung Yen. **Coclear implantation in a Patient With Osteogenesis Imperfecta and Otoespongiosis.** American Journal of Otolaryngology, vol 19, no 3 (may-june), 1998: 209-212
- 24.Garretsen AJ, Cremers CW, Huygen PL. **Hearing loss (in nonoperated ears) in relation to age in osteogenesis imperfecta type I.** Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology. 106, 1997: 575-582.
- 25.Garretsen AJTM, Cremers CWRJ. **Stapes surgery in osteogénesis imperfecta: analysis of postoperative hearing loss.** Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology 1991;100:120-30
- 26.Paterson CR, McAllison SJ, Shaw JW. **Clinical and radiological features of osteogénesis imperfecta type IVA.** Acat Paediatr Scan

- 1987; 76: 548-52.
27. Pedersen U, Melsen F, Elbrond O, Charles P. **Histopathology of the estapes in osteogénesis imperfecta.** Journal of Laryngology and Otology 1985; (99): 451-8
28. Berger G, Hawke M, Johnson A, Proos. **Histopathology of the temporal bone in osteogénesis imperfecta congenital a report of 5 cases.** Laryngoscope 1985; (95): 193-9.
29. Pedersen U. **Hearing loss in patients with osteogénesis imperfecta. A clinical and audiological study of 201 patients.** Scan Audiol 1984; (13): 67-74.
30. Shapiro JR, Pikus A, Weiss G, Rowe DW. **Hearing and middle ear function in osteogénesis imperfecta.** JAMA 1982; (247): 2120-6.
31. David Sillence M.D. **Osteogenesis Imperfecta: An Expanding Panorama of variants** Clinical Orthopaedics and Related Research september 1981. (159): 11-25.
32. Sillence DO. **Clinical and genetic patterns in Osteogenesis imperfecta.** Clinical Orthopaedics and related Research september 1981;(159): 26-35.
33. Riedner E, Levin L, Holliday M. **Hearing Patterns in Dominant Osteogenesis Imperfecta.** Arch Otolaryngol. Dec 1980 (106): 737-740.
34. Sillence DO, Senn A, Danks DM. **Genetic heterogeneity in osteogénesis imperfecta.** J Med Genet 1979; (16): 101-116,
35. Carruth JAS, Luthman ME, Stephens SDG. **An audiological investigation of osteogénesis imperfecta.** Journal of Laryngology and Otology 1978; (92): 853-60.



36. Holdsworth CE, Endahl GL, Soifer N, Richardson KE, Eyring EJ. **Comparative biochemical study of otosclerosis and osteogenesis imperfecta.** Arch otolaryngol 1973; (98): 336-339.
37. Hall JJ, Rohrt T. **The estapes in osteogénesis imperfecta.** Acta Otolaryngol 1968; (65): 345-348.
38. Altman F, Kornfeld M. **Osteogenesis imperfecta and otosclerosis: new investigations.** Ann Otol 1967; (76): 89-104.
39. Stoller FM. **The ear in osteogénesis imperfecta.** Laryngoscope 1962; (72): 855-69.
40. ISO 7029. **Acoustics- Threshold of hearing by air conduction as a function of age and sex for otologically normal person.** Geneva, Switerland: international Organization for Standardization, 1984.
41. ISO 8253-1. **Acoustics- Audioetric test methods. Part 1: Basic pure tone and sir bone conduction threshold audiometry.** Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization , 1981.
42. J.Katz. **Handbook of clinical audiology.** Cuarta edicion. Ed. Williams y Wilkins. 1994