



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN  
ESPECIALIDAD EN:  
COMUNICACIÓN, AUDIOLOGÍA Y FONIATRÍA

**“ALTERACIONES AUDIOLÓGICAS EN PACIENTES  
CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA DEL INSTITUTO  
NACIONAL DE REHABILITACIÓN”**

**T E S I S**

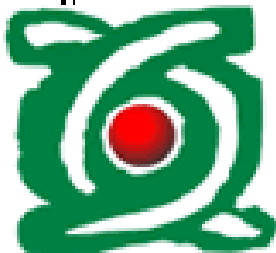
PARA OBTENER EL GRADO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN:  
**COMUNICACIÓN, AUDIOLOGÍA Y FONIATRÍA**

P R E S E N T A :

**DRA. ELVIA BERENICE FIGUEROA HERNÁNDEZ**

PROFESOR TITULAR:  
DRA. XOCHQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ

ASESORES:  
DRA. MARÍA ISABEL BARRADAS HERNÁNDEZ  
DR. en C.M.V.Z. EMILIO ARCH TIRADO



MÉXICO D.F.

AGOSTO 2009



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.

---

**DRA. MATILDE L. ENRIQUEZ SANDOVAL**  
**DIRECTORA DE ENSEÑANZA**

---

**DRA. XOCHQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ**  
**SUBDIRECTORA DE POSTGRADO Y EDUCACIÓN CONTINUA**  
**PROFESOR TITULAR**

---

**DR. LUIS GÓMEZ VELÁZQUEZ**  
**JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA MÉDICA**

---

**DRA. MARÍA ISABEL BARRADAS HERNÁNDEZ**  
**ASESORA CLÍNICA**

---

**DR. en C.M.V.Z. EMILIO ARCH TIRADO**  
**ASESOR METODOLÓGICO**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por la vida tan maravillosa que me ha dado, por iluminar mi camino día a día y por la oportunidad de terminar una meta más.

A Erik, mi esposo, por tu amor, comprensión y tolerancia, quiero darte gracias por contar siempre contigo y por saber que estarás apoyándome en cada nuevo reto que se me presente. ¡¡¡Te amo!!!

A mis padres, Elvia y Gustavo, por su amor, apoyo y comprensión infinitos, por forjar mi camino ya que sin ustedes no sería la persona que ahora soy. ¡¡¡Gracias!!!

A mis hermanos, Ale y Gus, por ser mis compañeros de vida y mi apoyo incondicional, por reír y llorar juntos, por estar conmigo cuando los necesito.

A mis asesores, Dra. Isabel Barradas y Dr. Emilio Arch por sus enseñanzas, tiempo y dedicación para llevar a cabo este proyecto.

A mis profesores de la especialidad por compartir su experiencia y conocimiento indispensables para mi formación profesional.

A mis amigos y a mis compañeros de la especialidad, por su ayuda a lo largo de este camino.

A todas las personas que de manera directa o indirecta contribuyeron a la realización de este trabajo.

*La dicha de la vida consiste en tener siempre algo que hacer, alguien a quien amar y alguna cosa que esperar.*  
*Tomas Chalmers*

## ÍNDICE

	Página
Introducción	1
Antecedentes	3
Definición	3
Historia	3
Epidemiología	4
Clasificación	4
Etiopatogenia	7
Patrón de Herencia	8
Cuadro Clínico	8
Diagnóstico	11
Tratamiento	13
Manifestaciones Auditivas en pacientes con Osteogénesis Imperfecta	14
Planteamiento del Problema	18
Justificación	18
Objetivos	19
Material y Métodos	20
Resultados	26
Discusión	43
Conclusión	45
Anexo	46
Referencias	47

## INTRODUCCIÓN

La Osteogénesis Imperfecta es una enfermedad heterogénea del tejido conectivo causada por un defecto en el gen responsable de la producción de colágena tipo I, dando como resultado tejido conectivo y matriz ósea defectuosa <sup>(12)</sup>.

La Osteogénesis Imperfecta en el 80% a 90% de los casos, se debe a una mutación en uno de los 2 genes que codifican la molécula de la colágena tipo 1 (COL1A1, 17q21.31q22 Y COL1A2, 7q22.1), sin embargo la localización de la mutación varía de acuerdo al tipo de Osteogénesis Imperfecta <sup>(4)</sup>.

La clasificación comúnmente usada es la realizada por Sillence en 1970, dividida en cuatro tipos principalmente, sin embargo, <sup>(4,11)</sup>, con el estudio de la Osteogénesis Imperfecta, se han clasificado nuevos tipos que pueden complementar o bien reemplazar algunos de los cuatro tipos conocidos clásicamente.

La Osteogénesis Imperfecta es una enfermedad en general caracterizada por la triada de fragilidad ósea, escleras azules y deterioro de la audición <sup>(5)</sup>. En lo que respecta a la fragilidad ósea, los pacientes, pueden presentar fracturas recurrentes que varían en cantidad y severidad dependiendo del tipo de Osteogénesis Imperfecta del que se trate <sup>(3,4,13)</sup>. La presencia de las escleras azules se tiene que tomar con precaución, y que éstas son típicas en infantes sanos hasta los 2 o 3 años de edad <sup>(5)</sup>. La hipoacusia aparece generalmente en la segunda década de la vida, aunque los estudios han revelado dicho padecimiento en la infancia en pacientes con Osteogénesis Imperfecta <sup>(15)</sup>.

En México no existen estudios que describan las características audiológicas de los pacientes con Osteogénesis Imperfecta, por lo que se considera que un estudio de estas características puede contribuir al conocimiento de esta patología con respecto a las alteraciones audiológicas con la finalidad de diagnosticar de manera oportuna a estos pacientes y crear medidas para

prevenir la discapacidad auditiva o en su defecto tratar los efectos de la misma. Por dicha razón el presente estudio tienen por objetivo conocer el comportamiento auditivo en pacientes con Osteogénesis Imperfecta que acuden al Instituto Nacional de Rehabilitación.

Para realizar el estudio se trabajó en el área de Audiología y Otoneurología del Instituto Nacional de Rehabilitación, en el periodo de Diciembre de 2008 a Mayo 2009, con 23 pacientes de ambos sexos diagnosticados con Osteogénesis Imperfecta comprendidos en edades de 2 a 52 años.

Con la finalidad de conocer el estado auditivo de los pacientes, se realizó a cada uno de ellos las siguientes pruebas:

- Cuestionario de datos generales y sintomatología auditiva
- Otoscopía
- Audiometría tonal
- Audiometría ósea
- Logaudiometría
- Timpanometría
- Medición de reflejo estapedial
- Emisiones otoacústicas transientes

En los resultados obtenidos se muestra que la hipoacusia se encuentra en los pacientes en la proporción descrita en la literatura. Además se obtuvieron y describieron los resultados de otras pruebas audiológicas útiles para el conocimiento del comportamiento auditivo en estos pacientes.



## **ANTECEDENTES**

### **OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA**

#### **Definición**

La Osteogénesis Imperfecta es una enfermedad heterogénea del tejido conectivo causada por un defecto en el gen responsable de la producción de colágena tipo I, dando como resultado tejido conectivo y matriz ósea defectuosa <sup>(12)</sup>.

Está caracterizada por anomalías clínicas en los tejidos que contienen colágena como los huesos, ligamentos, tendones, piel, escleras y dentina. Las características clínicas incluyen osteoporosis con fracturas, articulaciones laxas, escleras azules, dentinogénesis imperfecta y sordera prematura <sup>(1,4,6,15)</sup>.

La Osteogénesis Imperfecta tiene una amplia expresión clínica, desde múltiples fracturas in útero y muerte en el periodo neonatal hasta una presentación y diagnóstico tardío en la edad adulta, en individuos prácticamente asintomáticos <sup>(1,15)</sup>.

#### **Historia**

El primer indicio de esta enfermedad fue en una momia egipcia del año 1000 A.C. Posteriormente en siglo IX se reportó el primer caso de la enfermedad en un vikingo llamado Lodbrock y en su descendencia <sup>(5)</sup>.

Sin embargo la primera descripción escrita fue realizada por Malebranche en 1674 y la primera descripción científica fue publicada en 1778 por Ekmann <sup>(5)</sup>.

La triada de fragilidad ósea, escleras azules y deterioro progresivo de la audición que durante muchos años ha sido la triada característica de la Osteogénesis Imperfecta fue descrita por Van der Houve y de Klein en 1917 <sup>(5)</sup>.

En los últimos 25 años la Osteogénesis Imperfecta ha sido arduamente estudiada, gracias a su rápido progreso, existiendo actualmente 800 nuevas mutaciones, por lo que se abarca una mayor gama de subgrupos de pacientes (8).

### **Epidemiología**

La incidencia precisa de la Osteogénesis Imperfecta es desconocida, los reportes varían de aproximadamente 1/100000 a 1/25000 dependiendo del criterio usado en la definición de la enfermedad (3).

La prevalencia estimada es de 1 en 10000 a 1 en 30000 en la población mundial, generalmente como una forma heredada en patrón dominante (5,11). Se cree que en EUA existen entre 20 000 y 50 000 afectados (5).

No existen otros datos epidemiológicos reportados al respecto de la enfermedad.

### **Clasificación**

Es de suma importancia que la Osteogénesis Imperfecta sea clasificada dependiendo de las características que los pacientes presentan, así como de los hallazgos genéticos, para de tal forma clarificar el tratamiento que los pacientes deberán seguir.

La Clasificación comúnmente usada es la realizada por Sillence en 1970 (4,11):

a) Tipo I: el más frecuente, de herencia autosómica dominante, caracterizado por fragilidad ósea leve, fracturas óseas tardías, escleras azules y compromiso auditivo en aproximadamente el 50% de los casos.

b) Tipo II: es la forma más severa, de herencia autosómica recesiva, y determina una extrema fragilidad ósea con fracturas perinatales, escleras azules y curso letal.

c) Tipo III: es el más severo entre quienes sobreviven al período neonatal. Presenta herencia autosómica recesiva o dominante, con fracturas severas, deformidad ósea, escleras normales y una asociación menor con hipoacusia.

d) Tipo IV: es de herencia autosómica dominante, con estatura baja, huesos frágiles, escleras normales y, algunas veces compromiso auditivo.

Con el estudio de la Osteogénesis Imperfecta, se han clasificado nuevos tipos que pueden complementar o bien reemplazar algunos de los cuatro tipos conocidos clásicamente.

Actualmente la clasificación se basa en evidencias clínicas, radiográficas y genéticas moleculares, la cual se enuncian a continuación en la siguiente tabla

(2,3).

TABLA 1: Clasificación de la osteogénesis imperfecta

TIPO	FRECUENCIA	HERENCIA	GEN	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS O HISTOLÓGICAS
I	50%	Autosómica dominante	COL1A1, COL1A2	Escleras azules, estatura normal, fracturas, hipoacusia, dentinogénesis imperfecta rara.	<b>Fracturas.</b>
II		Autosómica dominante	COL1A1, COL1A2.	Muerte perinatal, escleras azules, diestrés respiratorio, deformidad en extremidades, posición en "ancas de rana".	<b>Múltiples fracturas con apariencia de "arrugado", caja torácica corta, osteopenia, deformidad en huesos largos, mineralización limitada.</b>
III		Autosómica dominante	COL1A1, COL1A2.	Fenotipo severo, talla baja, fracturas múltiples, deformidades progresivas, usualmente no caminan, pueden tener dentinogénesis imperfecta, hipoacusia después de la adolescencia.	<b>Osteopenia, fracturas múltiples, deformidad de huesos lagos, costillas delgadas.</b>
IV		Autosómica dominante	COL1A1, COL1A2.	Menos severo que el tipo III, típicamente ambulatorio, presenta inicio de hipoacusia en la edad adulta, escleras de color gris.	<b>Apariencia intermedia entre Osteogénesis Imperfecta II y III.</b>
V	5%	Autosómica dominante	?	Moderado, calcificación de la membrana interósea, dislocación de la cabeza radial, formación de callosidad hiperplásica.	<b>Anormal laminación en microscopía polarizada</b>
VI	Rara	¿?	¿?	Similar al tipo III	<b>Mineralización anormal del hueso</b>
VII	Menos del 10% para ambos tipo VII y tipo VIII	Autosómica recesiva	CRTAP	Similar a los tipos II y III pero son documentados más leves.	<b>Se observan epífisis en "palomitas de maíz" en formas severas.</b>
VIII	Menos del 10% para ambos tipo VII y tipo VIII	Autosómica recesiva	LEPRE1	Similar a los tipos II y III pero son documentados más leves.	<b>Se observan epífisis en "palomitas de maíz" en formas severas.</b>

## **Etiopatogenia**

La Osteogénesis Imperfecta en el 80% a 90% de los casos, se debe a una mutación en uno de los 2 genes que codifican la molécula de la colágena tipo 1, sin embargo la localización de la mutación varía de acuerdo al tipo de Osteogénesis Imperfectal <sup>(4)</sup>.

Estas mutaciones causan que los pacientes con Osteogénesis Imperfectal produzcan colágena en cantidad considerablemente menor, o colágena de mala calidad, o ambos. La colágena comprende aproximadamente el 25% de las proteínas en el ser humano. Es el mayor componente del tejido conectivo que encontramos en huesos, piel, vasos sanguíneos y da fuerza y elasticidad a los mismos; por lo que los pacientes con esta enfermedad tienen síntomas que involucran estas estructuras <sup>(2,4)</sup>.

La colágena tipo I es una proteína trimérica que forma una estructura de hélice larga. Cada trímero de procolágena contiene 2 subunidades alfa-1 y 2 subunidades alfa-2. Múltiples moléculas de procolágena se ensamblan en fibrillas largas y éstas se polimerizan para formar colágena funcional. El ensamble de las fibrillas de colágena requiere que las subunidades alfa-1 y alfa-2 estén formadas adecuadamente (secuencia de aminoácidos) y en proporción correcta (dos alfa-1 y una alfa-2). La Osteogénesis Imperfecta resulta de una mutación en los genes que codifican las subunidades de colágena ocasionando una producción y ensamble anormal <sup>(3)</sup>.

El gen COL1A1 codifica para la subunidad alfa-1 de la colágena tipo I y se localiza en el cromosoma 17 en el locus 17q21.33. El gen COL1A2 codifica para la subunidad alfa-2 de la colágena tipo I y se localiza en el locus 7q22.1 en el cromosoma 7.

Muchos casos de Osteogénesis Imperfecta tipo I resultan de mutaciones en el gen COL1A1 y se caracterizan por una producción deficiente de la colágena tipo I, es decir un defecto cuantitativo. En la Osteogénesis Imperfecta tipo II, III y IV pueden resultar de mutaciones en el gen COL1A1 o en el gen COL1A2; estas mutaciones usualmente alteran la estructura primaria de las subunidades alfa-1 y alfa-2, interfiriendo con el ensamble de las mismas, es decir, un defecto cualitativo que resultará en un defecto cuantitativo <sup>(4,6,7)</sup>.

## **Patrones de herencia**

En los pacientes de tipo I-IV el trastorno es causado por una mutación autosómica dominante en los genes COLA1 localizado en 17q21.31-q32 y COL1A2 localizado en 7q22.1, el tipo V también es causado por una mutación autosómica dominante, para el tipo VI se desconoce el tipo de mutación, y en estos últimos no se ha identificado un gen relacionado, el tipo VII se debe a una mutación autosómica recesiva y se ha identificado un locus relacionado localizado en 3p22-p24.1, el tipo VIII se debe también a una mutación autosómica recesiva y se han encontrado mutaciones en el gen LEPRE1 localizado en 1p34 (4,13,15).

Otra de las causas de la Osteogénesis Imperfecta es una mutación de novo, las cuales se presentan con una frecuencia estimada del 25%, implican un cambio patogénico en la molécula de ADN, los padres no presentan esa 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. Hace años 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 de colágeno tipo 1. En la Osteogénesis Imperfecta tipo II, el mosaicismo germinal se estima en un 2-4% de las familias con más de un afectado (5).

## **Cuadro Clínico**

La Osteogénesis Imperfecta es una enfermedad que puede presentarse con varias expresiones dependiendo del tipo al que se refiera, la Osteogénesis Imperfecta en general es caracterizada por la triada de fragilidad ósea, escleras azules y deterioro de la audición (5).

En lo que respecta a la fragilidad ósea, los pacientes, pueden presentar fracturas recurrentes que varían en cantidad y severidad dependiendo del tipo de Osteogénesis Imperfecta del que se trate; en ocasiones, dichas fracturas se dan con pequeños accidentes, que en personas sanas no tendrían repercusiones (15). En los hallazgos se menciona que las fracturas de un

afectado con Osteogénesis Imperfecta curan de igual forma que en una persona sana, sin embargo, ocurre un círculo vicioso, ya que al inmovilizarse, el hueso se vuelve más débil y con mayor propensión a fracturas posteriores (3,4,13).

La presencia de las escleras azules se tiene que tomar con precaución, y que éstas son típicas en infantes sanos hasta los 2 o 3 años de edad (5).

Por su parte, la hipoacusia aparece generalmente en la segunda década de la vida, aunque los estudios han revelado dicho padecimiento en la infancia en pacientes con Osteogénesis Imperfecta, por lo que es recomendable aplicar un examen y seguir su evolución (15).

La Osteogénesis Imperfecta tipo I se caracteriza por escleras azules y estatura normal. La fragilidad ósea comienza en la infancia dándose continuas fracturas que pueden llegar a cesar en la adolescencia y a retomarse después del embarazo en el caso de las mujeres y el envejecimiento; las fracturas en la edad adulta se originan comúnmente en manos, muñecas y pies; el número de fracturas varía desde muy pocas hasta más de 100 y generalmente no causan deformidad. La hipermovilidad de las articulaciones puede presentarse y aumentar el riesgo de degeneración articular prematura generando osteoartritis y dolor articular crónico; puede presentarse escoliosis. La dentinogénesis imperfecta es rara, la erupción dental puede aparecer tempranamente. La hipoacusia progresiva ocurre en el 50% de los adultos con este tipo de Osteogénesis Imperfecta y generalmente es de tipo mixto (2,3,4,6,7,18).

La Osteogénesis Imperfecta tipo II es la forma letal perinatal; 60% mueren en el primer día, 80% en la primera semana y los que llegan a sobrevivir no sobrepasan el año de edad. La muerte resulta por insuficiencia respiratoria asociada a tórax pequeño, fractura de costillas, o a tórax inestable. es mortal, ya que se presentan fracturas en diferentes lugares a lo largo del embarazo, sin embargo, las más comunes son en el tórax; los huesos van creciendo deformados y las vértebras se aplanan. Las anomalías son evidentes en el ultrasonido prenatal, y se encuentra peso y talla menor para la edad

gestacional. Las escleras son típicamente de color azul oscuro y el tejido conectivo es extremadamente frágil. El cráneo es largo. Las piernas pueden estar flexionadas y en abducción (posición en ancas de rana) (2,3,4,6,7,18).

La Osteogénesis Imperfecta tipo III es la forma más severa de la enfermedad compatible con la vida. Generalmente se diagnostica al nacimiento. Las fracturas son comunes en la infancia y generalmente ocasionan deformidades óseas. Se ha encontrado coxa vara en 10-50% de estos pacientes. La mayoría de ellos no pueden caminar sin asistencia o requieren silla de ruedas debido a la gran fragilidad ósea o a las deformidades encontradas. La velocidad de crecimiento es lenta y presentan estatura baja. Algunos pacientes tienen dentinogénesis imperfecta. Generalmente se observan deformidades del cráneo y cifoescoliosis. El color de las escleras puede ser azul o verde y en ocasiones en la infancia se observa de color azul y en la edad adulta blanca. La hipoacusia generalmente aparece en la adolescencia (2,3,4,6,7,18).

La Osteogénesis Imperfecta tipo IV se caracteriza por tener un fenotipo variable; se considera severa o moderadamente severa. Se presenta dentinogénesis imperfecta moderada. Los adultos presentan escleras normales o verdosas. La estatura es variable y la hipoacusia se presenta en la edad adulta (2,3,4,6,7,18).

En la Osteogénesis Imperfecta tipo V podemos encontrar como característica distintiva la dislocación/subluxación de la cabeza del radio con calcificación de la membrana interósea del radio y cúbito (2,3,4,6,7,18).

La Osteogénesis Imperfecta tipo VI tiene un fenotipo moderado o severo asociado a fracturas frecuentes, es clínicamente indistinguible de la Osteogénesis Imperfecta tipo IV (2,3,4,6,7,18).

La Osteogénesis Imperfecta tipo VI y VII son parecidas a la tipo III en el fenotipo, se distinguen por estudios moleculares (2,3,4,6,7,18)..



## **Diagnóstico**

El diagnóstico de la Osteogénesis Imperfecta puede resultar sencillo si se tienen hallazgos familiares del mismo padecimiento, pero no será así si es un caso esporádico. Por tal razón, con la finalidad de abstraer mayores datos es recomendable comenzar con la historia clínica, que deberá explorar las principales manifestaciones del padecimiento como número y periodicidad de fracturas, deformidad de huesos, retraso del crecimiento, dentinogénesis imperfecta, hipoacusia y antecedentes familiares (3,5).

Es difícil establecer un diagnóstico simplemente por las características presentes en el padecimiento, ya que las escleras azules pueden darse en niños sin Osteogénesis Imperfecta, así como las dificultades auditivas que se encuentran generalmente después de la segunda década de la vida; sin embargo, la dentinogénesis imperfecta es visible desde la primera dentición, no obstante, es de suma importancia que se realicen estudios radiológicos e histológicos para asegurar el padecimiento (3,5).

Para realizar un adecuado diagnóstico, es imprescindible que se realicen pruebas que lleguen a ser objetivas y que confirmen o anexen lo que se observó anteriormente en la historia clínica, entre ellas, las más importantes son (5,10):

*Estudio Radiológico:* El signo radiológico más característico es la presencia de fracturas, osteopenia, rarefacción ósea progresiva y callos de múltiple antigüedad entre otros.

*Densitometría Ósea:* Generalmente se utiliza la densitometría de rayos X de energía dual, valorando el contenido mineral óseo a nivel L1-L14 y en cadera. En los tipos de Osteogénesis Imperfecta I más severos, la densidad mineral ósea es muy baja y en algunos casos leves puede considerarse como un nivel normal. El nivel normal de densidad ósea se encuentra entre +2 y -2.

*Estudios Moleculares:* Para realizar un diagnóstico exacto de Osteogénesis Imperfecta, es necesario realizar estudios genéticos moleculares, dichos estudios requieren de la extracción del ADN para estudiar un fragmento del genoma humano y analizar la secuencia de los genes COL1A1 y COL1A2.

*Biopsia de Piel y Cultivo de Fibroblastos:* Este método se utiliza para confirmar el diagnóstico, ya que se demuestra un patrón electroforético de la colágena tipo I diferente al normal. En un 10% la mutación solo es a nivel del hueso y no de la piel, por lo que la biopsia puede resultar normal.

*Biopsia Ósea:* Es un método importante ya que arroja información que ningún otro método proporciona, como las alteraciones morfológicas y ultraestructurales que guardan relación con la gravedad clínica.

*Estudios audiológicos:* Como son audiometría tonal, logaudiometría, impedanciometría, lo cual nos proporcionaría información sobre el nivel de audición de los pacientes.

### **Diagnóstico Diferencial**

Si bien este es una anomalía no muy común, es de suma importancia que se tome en cuenta de manera adecuada el diagnóstico diferencial para no confundir la Osteogénesis Imperfecta con otro padecimiento. Los siguientes padecimientos son típicamente confusos para el diagnóstico de la enfermedad (3,4,5):

*Maltrato infantil:* se encuentran fracturas aparentemente inexplicables generalmente de costillas o metafisiarias; en ocasiones para realizar la diferenciación con Osteogénesis Imperfecta se debe recurrir a las radiografías con absorciometría de energía dual que serán normales en niños con maltrato.

*Síndrome de Ehlers Danlos:* puede ser confundida ya que también es una enfermedad de la colágena, que se manifiesta con hiperlaxitud articular, escleras azules, huesos vормianos, en ocasiones baja talla. Se diferencia principalmente de la Osteogénesis Imperfecta por la ausencia de fracturas.

*Síndrome de McCune Albright:* Se diferencian de la Osteogénesis Imperfecta por la visión en rayos X de zonas traslúcidas en los huesos que se deben a displasia fibrosa característica del síndrome, así como otros signos cutáneos y endócrinos, ya que, como en la Osteogénesis Imperfecta se presentan fracturas, deformidades de huesos largos y esqueléticas, y escleras azules.

*Picnodiosostosis:* Es caracterizado por escleras azules, múltiples fracturas, baja talla, desproporción craneoencefálica y cierre tardío de fontanelas, sin embargo, la densidad ósea se encuentra aumentada.

*Hiperfosfatasa:* De igual forma aparecen escleras azules, fracturas, osteoporosis, arqueamiento de huesos, macrocráneo, baja talla; pero su diferencia fundamental con la Osteogénesis Imperfecta es el aumento en sangre de fosfatasa alcalina, que participa en el metabolismo del hueso.

### **Tratamiento**

No hay tratamiento curativo para la Osteogénesis Imperfecta pero recientemente, los bifosfanatos junto con la fisioterapia, la terapia ocupacional, y las intervenciones quirúrgicas han sido utilizados con éxito para aliviar síntomas y aumentar la masa ósea, densidad mineral y disminución evidente de las fracturas en pacientes con Osteogénesis Imperfecta (4,7).

En el pasado se probaron con muchos tratamientos como: la endocrina, los esteroides anabólicos, la hormona de crecimiento, vitaminas como la A, C, D y minerales como el aluminio, calcio, flúor, magnesio, fosfato y estroncio. Pero la eficacia de estos agentes era confusa debido a la naturaleza pequeña e incontrolada de los ensayos (4,18,21).

Actualmente se ha puesto interés en el aspecto psicosocial, ya que se trata de un padecimiento crónico que interfiere con las actividades diarias; se ha trabajado sobre la aceptación y tolerancia de los pacientes, sus familiares y las autoridades escolares (4,18).

Con respecto al tratamiento médico se ha utilizado los bifosfonatos. Éstos son agentes que inhiben la función de los osteoclastos, disminuyendo la reabsorción ósea con lo que se produce un aumento de la masa ósea. Se reporta en los diferentes estudios aplicación intravenosa cíclica de Pamidronato aunque esto es muy variable ya que también se ha administrado por vía oral.

Algunos investigadores reportan que después de 1-4 meses de terapia con bifosfanatos se observa una disminución rápida del dolor óseo crónico, la incidencia de fracturas, aumento en la movilidad y un incremento rápido de la mineralización ósea a nivel vertebral. Existen diversos efectos adversos con estos medicamentos, los mayormente descritos son alteraciones en el crecimiento, alteraciones gástricas, tromboflebitis, conjuntivitis, aumento de peso, necrosis de mandíbula, entre otros (2,3,4,5,17,21).

Se han utilizado otros medicamentos como hormona del crecimiento que teóricamente acelera el crecimiento óseo sin embargo no ha mostrado resultados alentadores. Otra alternativa es el uso de hormona paratifoidea la cual reduce la incidencia de fracturas en la osteoporosis postmenopausia, y se ha planteado como una alternativa en pacientes con Osteogénesis Imperfecta, sin embargo en estudios con animales se demostró una alta incidencia de osteosarcoma con el uso de esta hormona (2,3,4,5,17,21).

Actualmente se está estudiando la posibilidad de terapia génica para la Osteogénesis Imperfecta debido a su etiopatogenia sin embargo aún no hay nada concreto. También se ha planteado la remplazar las células enfermas por medio de trasplante de células mesenquimatosas pero aún está en investigación (2,3,4,5,17,21).

Lo único que está claro con respecto al tratamiento es que éste debe ser multidisciplinario y enfocado a las manifestaciones clínicas de cada paciente.

### **Manifestaciones audiológicas en los pacientes con osteogénesis imperfecta**

La manifestación audiológica descrita en la Osteogénesis Imperfecta es la hipoacusia. Su frecuencia fluctúa entre 26 y 78%, estimándose que se presenta en 50% en mayores de 50 años; el daño puede ser conductivo o sensorial por afección de la cadena oscicular o del hueso temporal (1,8,10,11,12,14,15,17,19,20,22).

Adair-Deighton fue el primero en asociar el daño auditivo a la Osteogénesis Imperfecta en 1912. Van der Hpuve – de Klein en 1917 describieron la triada clásica de la Osteogénesis Imperfecta, fragilidad ósea, escleras azules e hipoacusia. Otros autores como Bronson y Fraser de manera independiente también describieron la triada clásica. Existen diversos estudios donde se describen el tipo de hipoacusia encontrada en diferentes muestras (8).

La hipoacusia generalmente se presenta en la segunda década de la vida, sin embargo también ha sido detectada en un porcentaje variable en niños con Osteogénesis Imperfecta. Generalmente es progresiva; en un inicio suele ser de tipo conductivo y posteriormente de tipo mixto o neurosensorial (10,15).

Con respecto a la hipoacusia y el tipo de osteogénesis imperfecta la literatura reporta que ésta es más común en el tipo I presentándose en 35-78% de los pacientes y se ha encontrado el tipo mixto como predominante; es rara en la Osteogénesis Imperfecta tipo IV; y en la Osteogénesis Imperfecta tipo III se ha reportado de 52%; sin embargo se debe tomar en cuenta que la definición de hipoacusia ha sido variable en todos los estudios (10,11,15).

Como ya mencionamos la hipoacusia puede tener componente conductivo, sensorial o mixto. El componente conductivo se presenta por fijación de la platina del estribo, y en ocasiones, por fractura o aplasia de las cruras de éste, o por atrofia distal o ausencia del proceso largo del yunque (1,8,10,11,12,14,15,17,19,20,22).

El componente neurosensorial en la Osteogénesis Imperfecta tiende a aparecer en la tercera década de la vida. Podemos encontrar como hallazgo común pérdida en las frecuencias agudas, independientemente de la edad, y es el resultado de microfracturas de la cápsula ótica, hemorragias dentro del laberinto y/o invasión de la cóclea por tejido fibrovascular (1,8,10,11,12,14,15,17,19,20,22).

En pacientes con Osteogénesis Imperfecta el promedio de incremento anual del componente neurosensorial es de 0.6 dB en 500 Hz y 1.3 dB en 8 KHz; y

en el componente conductivo el incremento es constante de 0.4 dB para todas las frecuencias sin importar los eventos quirúrgicos ya que se trata de la evolución natural de la enfermedad (15,19,20).

Patológicamente los cambios del hueso temporal son cualitativamente similares a lo ocurrido en el resto del esqueleto. Histológicamente se puede encontrar extensos remanentes de cartílago en el hueso encondral, retardo en la osificación de la capa encondral y periostal, finas y frágiles trabéculas, cruras frágiles del estribo y alteraciones óseas en los tres huesecillos (1,15,22).

El diagnóstico de las alteraciones audiológicas específicamente de la hipoacusia en pacientes con Osteogénesis Imperfecta debe realizarse con audiometría y logaudiometría, como estudios iniciales.

Las características encontradas en los estudios de imagen en la Osteogénesis Imperfecta han sido raramente descritas. En la imagen de tomografía computada se han descrito áreas de hipoatenuación pericoclear correspondientes a desmineralización. En la imagen de resonancia magnética de la cápsula ótica se encontró realce de estas zonas. Estas zonas se han descrito además de pericocleares en la ventana oval. Las enfermedades que pueden tener características radiológicas similares son la otoesclerosis, enfermedad de Paget, otosífilis y enfermedad de Camurati-Engelmann (1,22).

El diagnóstico diferencial debe realizarse principalmente con otoesclerosis, de hecho anteriormente se consideraba a la otoesclerosis como una manifestación localizada de esta enfermedad; en la actualidad, se asume que el compromiso en la Osteogénesis Imperfecta es una manifestación local de un desorden esquelético generalizado, completamente diferente de la otoesclerosis. Sin embargo el diagnóstico diferencial puede ser difícil; entre las características clínicas destaca un inicio más precoz, mayor compromiso del oído medio y compromiso neurosensorial más frecuente en la Osteogénesis Imperfecta (1,8,10,11,12,14,15,17,19,20,22).

El tratamiento para la hipoacusia se basa en mejorar la audición del paciente sin generar un riesgo mayor. Una de las opciones iniciales es la adaptación de auxiliares auditivos, que los indicaremos en pacientes que tengan una hipoacusia neurosensorial y/o en pacientes que tengan hipoacusia conductiva o mixta en los que la cirugía este contraindicada o no se desee.

La otra opción de tratamiento es la cirugía del estapedio, sin embargo en este tipo de pacientes aun está en controversia su realización; existen diferentes estudios publicados con resultados satisfactorios. En términos generales en pacientes con hipoacusia conductiva se puede realizar una exploración quirúrgica del oído y en el caso de que se evidencie fijación del estribo se puede realizar estapedectomía. En recientes estudios en los que se ha realizado estapedotomía con prótesis de teflón se ha alcanzado un éxito sobre el 75% de los casos mientras que la incidencia de hipoacusia neurosensorial posoperatoria es del 1.7 al 8%. Actualmente el consenso es que la cirugía del estribo aunque no tiene el mismo éxito que en pacientes con otosclerosis, no está contraindicada en pacientes con Osteogénesis Imperfecta. En estudios en los que se ha determinado la causa del fracaso de la cirugía se mencionan los siguientes: cambios obliterativos en la platina, alteraciones en la mucosa del oído medio con importante sangrado intraoperatorio y alteraciones en la cadena oscicular (19,20).

La última opción de tratamiento que mencionaremos para la hipoacusia en pacientes con Osteogénesis Imperfecta es el implante coclear, éste se ha utilizado en un número pequeño de pacientes con hipoacusia profunda obteniendo buenos resultados. En algunos de estos casos se ha reportado estimulación no acústica, probablemente por una menor impedancia al flujo eléctrico debido a la densidad ósea anormal, lo cual se ha podido solucionar ajustando la programación del implante (5,15).

Por último mencionaremos que consideramos necesario un tamizaje auditivo en los pacientes con Osteogénesis Imperfecta incluso en la edad pediátrica ya que la detección y tratamiento oportuno de la hipoacusia pueden minimizar las repercusiones en el desarrollo de los niños y/o en el aspecto psicosocial de estos pacientes (8).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La Osteogénesis Imperfecta es una patología cuya incidencia y prevalencia no se ha precisado, clínicamente se caracteriza por una triada que incluye fragilidad ósea, escleras azules e hipoacusia; sin embargo poco se ha descrito sobre el comportamiento auditivo de estos pacientes, lo que nos lleva a analizar la existencia de alteraciones audiológicas en esta enfermedad.

## **JUSTIFICACIÓN**

En base a la triada clásica de la Osteogénesis Imperfecta que incluye escleras azules, fragilidad ósea e hipoacusia, es esta última una de las características más importantes de la enfermedad.

En la literatura mundial se estima que más de la mitad de los pacientes con este padecimiento cursan con hipoacusia.

En nuestro país no existen estudios que describan las características audiológicas de estos pacientes, por lo que se considera que un estudio de estas características puede contribuir al conocimiento de esta patología con respecto a las alteraciones audiológicas con la finalidad de diagnosticar de manera oportuna a estos pacientes y crear medidas para prevenir la discapacidad auditiva o en su defecto tratar los efectos de la misma.



## **OBJETIVOS**

### *GENERAL*

Conocer el comportamiento auditivo en pacientes con osteogénesis imperfecta que acuden al Instituto Nacional de Rehabilitación.

### *ESPECÍFICOS*

- Conocer las alteraciones audiológicas en estos pacientes.
- Conocer la existencia de sintomatología audiológica en estos pacientes.
- Determinar la existencia y grado en pacientes con Osteogénesis Imperfecta a través de estudios de audiometría y logaudiometría.
- Conocer la función del oído medio mediante el patrón de curva de timpanométrica en los pacientes con Osteogénesis Imperfecta.
- Identificar la presencia o ausencia del reflejo estapedial en estos pacientes.
- Determinar la existencia de daño coclear mediante el estudio de emisiones otoacústicas transientes.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio transversal, descriptivo realizado en el área de Audiología y Otoneurología del Instituto Nacional de Rehabilitación, en el periodo de Diciembre de 2008 a Mayo 2009.

### **Material**

#### *Recursos humanos*

- Médico especialista en Comunicación Humana, Audiología y Foniatría.
- Médico residente de tercer año de la especialidad de Comunicación Humana, Audiología y Foniatría.
- Investigador del Instituto Nacional de Rehabilitación.

#### *Recursos materiales*

- ❖ Cuestionario de datos generales y sintomatología audiológica.
- ❖ Otoscopio Welch Allyn
- ❖ Cámara sonoamortiguada Acoustic Systems con características según las especificaciones de la ANSI.
- ❖ Audiómetro marca MADSEN, modelo Orbiter 922 versión 2 regulado por la ANSI. El cual cuenta con:
- ❖ Audífonos telephonics normalizados con frecuencias de 125 a 8000 Hz.
- ❖ Vibrador óseo.
- ❖ Señalador para paciente.
- ❖ Micrófono para paciente.
- ❖ CD para logaudiometría.
- ❖ Reproductor de CD calibrado.
- ❖ Audífonos para médico.
- ❖ Micrófono para médico.
- ❖ Impedanciómetro. Madsen Zodiac 901.
- ❖ Equipo de emisiones otoacústicas ILO.
- ❖ Computadora Sync Master
- ❖ Impresora
- ❖ Internet
- ❖ Bibliothemeroteca del Instituto Nacional de Rehabilitación.

## **Método**

**Sujetos.-** Todos los pacientes con diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta enviados del Servicio de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación en el periodo de Diciembre de 2008 a Mayo de 2009. El diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta se estableció de acuerdo a las características clínicas de los pacientes, así como por estudio genético.

**Tipo de muestreo.-** Censal.

**Tamaño de la muestra.-** 23 pacientes de ambos sexos diagnosticados con Osteogénesis Imperfecta comprendidos en edades de 2 a 52 años.

**Criterios de inclusión.-** Pacientes de ambos sexos y cualquier edad con diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta referidos por el Servicio de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación en el periodo comprendido entre Diciembre de 2008 a Mayo de 2009 que aceptaron participar en el estudio.

### **Criterios de exclusión**

- ✓ Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.
- ✓ Pacientes con patologías asociadas a Osteogenesis imperfecta que pudieran sesgar los resultados audiológicos en el estudio.

### **Variables del estudio**

- ❖ Variable independiente: Osteogénesis Imperfecta
- ❖ Variable dependiente: presencia de sintomatología auditiva y alteraciones en los resultados de la audiometría, logaudiometría, timpanometría, reflejo estapedial y emisiones otoacústicas transientes.

## **Procedimiento**

A todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio, se les explicó el objetivo y procedimiento de cada una de las pruebas que se les realizó y posteriormente se les explicaron los resultados obtenidos según el Código de Conducta y Ética del Instituto Nacional de Rehabilitación.

## **Pruebas**

### ➤ Cuestionario de datos generales y sintomatología auditiva

Se les realizó un cuestionario que incluye ficha de identificación, antecedentes de importancia, tiempo de evolución de la osteogénesis imperfecta, número de fracturas y sintomatología audiológica. (Anexo 1).

### ➤ Otoscopía

La otoscopía se realizó con la finalidad de obtener las características de los conductos auditivos externos así como de las membranas timpánicas. En caso de observar otoserosis se retiró con cucharilla o lavado ótico.

### ➤ Audiometría tonal

Se realizó audiometría tonal en una cámara sonoamortiguada, colocando los auriculares correspondientes se inició con el estudio de manera convencional, esto es, mandando un estímulo auditivo al cual el paciente debe responder en cuanto lo perciba mediante un señalador (en mayores de 6 años) y mediante el método señal-mano-estímulo o lúdica previo condicionamiento en niños menores. Se utilizan tonos puros con duración aproximada de 3-5 segundos en las frecuencias de 125, 250, 1000, 2000, 4000 y 8000 Hz en intensidades que varían desde -10 hasta 120 dB de acuerdo al nivel auditivo del paciente. El estudio se inicia en el oído referido con mejor audición, utilizando el método descendente, se inicia con la intensidad mínima del audiómetro, incrementando 5 dB hasta obtener respuesta por parte del paciente, esta respuesta se corrobora para tener el umbral auditivo. Iniciamos en la frecuencia de 1000 Hz y proseguimos hacia el resto de las frecuencias en forma alternada. En caso de que el umbral auditivo entre un oído y otro rebase la atenuación interaural establecida por frecuencias se procede a enmascarar el oído no testado aumentando 30 dB al umbral. Al obtener los umbrales auditivos podemos

describir la existencia de hipoacusia y en su caso clasificarla de acuerdo a su severidad tomando en cuenta el promedio de los umbrales de 500, 1000 y 2000 Hz (promedio de tonos audibles PTA) o el promedio de los umbrales de todas las frecuencias estudiadas, obteniendo los siguientes grados, según la escala utilizada en el servicio de Audiología y Otoneurología del Instituto Nacional de Rehabilitación (en base a los históricos institucionales a partir de la década de los 80s):

Audición normal: umbral auditivo menor de 20 dB.

Hipoacusia superficial: umbral auditivo entre 21 y 40 dB.

Hipoacusia media: umbral auditivo en rango de 41 a 60 dB.

Hipoacusia severa: umbral auditivo de 61 a 80 dB.

Hipoacusia profunda: umbral auditivo mayor a 81 dB.

Restos auditivos: sin respuesta a máximas intensidades en 4 o más frecuencias.

Anacusia audiométrica: sin respuesta a máximas intensidades en todas las frecuencias estudiadas.

Caídas selectivas: umbral auditivo mayor de 21 dB en 1-3 frecuencias.

#### ➤ Audiometría ósea

A los pacientes en los que el umbral auditivo en las frecuencias de 250, 500, 1000, 2000 y 4000 Hz estuvo a más de 20 dB se les realizó audiometría por vía ósea. Ésta consiste en colocar un vibrador óseo en la apófisis mastoides del oído por testar, en éste se enviará el estímulo auditivo a diferentes intensidades siguiendo la misma técnica que para la vía aérea para así obtener el umbral por vía ósea; como la atenuación interaural por vía ósea es prácticamente de 0, se procede a enmascarar el oído no testado a través de el auricular convencional, aumentando en general 40 dB al umbral por vía aérea. Con los umbrales obtenidos en la audiometría aérea y ósea podemos clasificar a la hipoacusia de acuerdo a su tipo en la siguiente escala:

Hipoacusia conductiva: existe una disociación entre el umbral de la vía aérea y el umbral de la vía ósea mayor o igual de 15 dB.

Hipoacusia sensorial: la diferencia entre los umbrales aéreos y óseos es menor de 15 dB.

Hipoacusia mixta: la diferencia entre el umbral por vía ósea es igual o mayor de 15dB en algunas frecuencias y en otras menor a 15dB.

➤ Logoaudiometría

Este estudio se realizó a todos los pacientes para conocer su capacidad de discriminación fonémica. Se obtiene el promedio de tonos audibles de las frecuencias del habla (PTA3), esto es, se obtiene el promedio de los umbrales de las frecuencias de 500, 1000 y 2000 Hz de esta manera sabremos a que intensidad comenzar la logoaudiometría, a esta cifra se le aumentan 20 y 40 dB para obtener las intensidades a las que se realizará el estudio. A través de los auriculares convencionales y de manera monoauricular se envía el estímulo que consiste en monosílabos los cuales el paciente tendrá que repetir exactamente; en cada una de las intensidades obtenidas se envían 10 monosílabos que corresponden al 100%, y dependiendo del número de monosílabos que el paciente acierte será el porcentaje asignado.

➤ Timpanometría

Esta prueba nos sirve para valorar en términos generales el oído medio, obtendremos la complianza y la presión de la caja timpánica. Se coloca la sonda del impedanciómetro con una oliva en el conducto auditivo externo la cual debe estar acorde al tamaño del mismo; en el impedanciómetro se oprime un botón para obtener la complianza y presión de ese oído y posteriormente se procede a analizar el contralateral. El valor normal de la complianza en adultos es de 0.5 a 1.5 cc y para niños de 0.3 a 1.3 cc; con respecto a la presión los valores normales para adultos varían entre -50 a 50 daPa y en niños de -100 a 100 daPa. Las curvas timpanométricas se clasificaron de acuerdo a Jerger de la manera siguiente:

Curva tipo A: curva normal, complianza y presión dentro de rangos normales.

Curva tipo As: curva con complianza disminuida y presión normal.

Curva tipo Ad: curva con complianza aumentada y presión normal.

Curva tipo B: curva plana, sin respuesta en complianza ni presión.

Curva tipo C: curva desplazada hacia presiones negativas.

➤ **Medición de reflejo estapedial**

Para obtener el reflejo estapedial ipsilateral seguimos la misma técnica que para la timpanometría, solo oprimimos un botón del impedanciómetro que nos registra los reflejos ipsilaterales; para los contralaterales se coloca además un auricular en el oído contralateral y se oprime el botón correspondiente; primero analizamos un oído y posteriormente el otro. El reflejo estapedial nos puede servir en términos generales, para corroborar umbral auditivo, como topodiagnóstico y para conocer si existe reclutamiento. El rango normal para que se produzca el reflejo estapedial es de 70 a 100 dB por arriba del umbral auditivo; y hablamos de reclutamiento cuando el reflejo estapedial se produce con menor intensidad, es decir, con menos de 70 dB.

➤ **Emisiones otoacústicas transientes**

Con este estudio podemos saber si existe daño a nivel coclear ya que las emisiones otoacústicas son producidas por las células pilosas externas de la cóclea. Para realizarlo debemos colocar la sonda del equipo de emisiones otoacústicas en el conducto auditivo externo del paciente; seleccionamos en el programa emisiones transientes y se procede a la medición, el programa nos aporta la reproductibilidad total y por frecuencias en porcentaje así como la estabilidad. Si se presenta 50% o más de reproductibilidad podemos decir que existe respuesta.

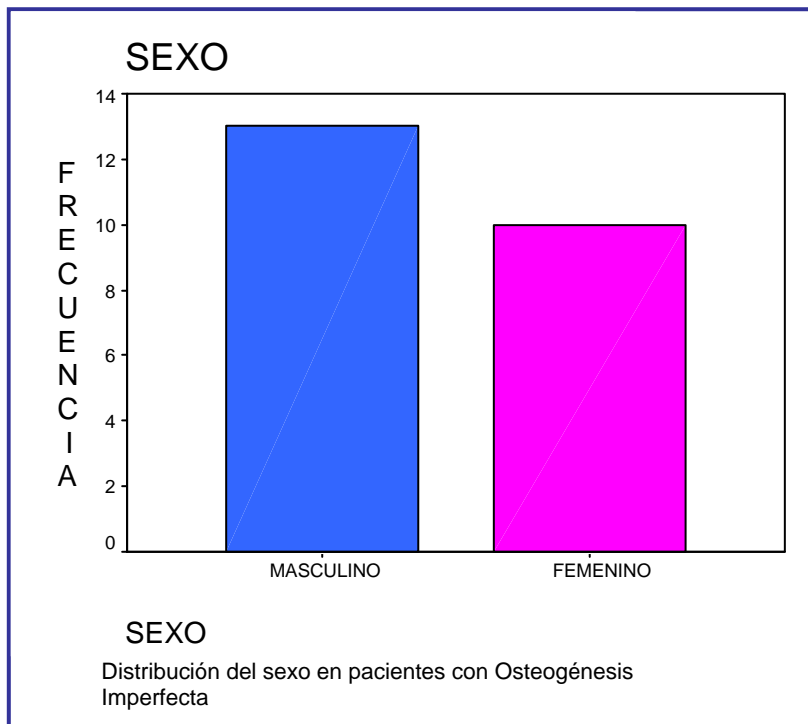
**Estadística**

Para el análisis estadístico se realizó una base de datos en función a las variables analizadas (sexo, edad, tipo de osteogénesis imperfecta, tiempo de evolución, sintomatología auditiva, resultados de audiometría, logaudiometría, timpanometría, reflejo estapedial y emisiones otoacústicas).realizando cálculos de estadística descriptiva.

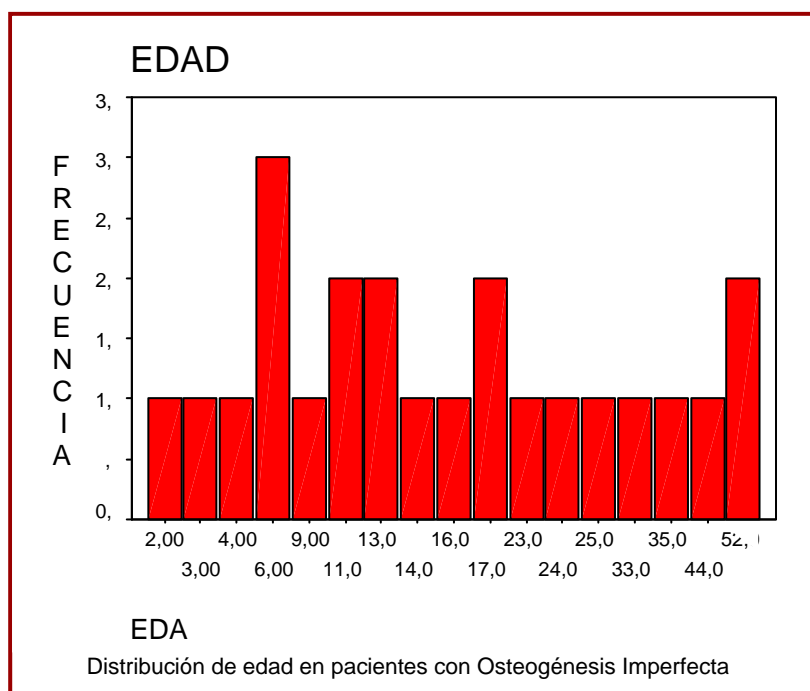
## RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 23 pacientes, de los cuales 13 fueron hombres (56.5%) y 10 mujeres (43.5%) (gráfica 1), con una edad promedio de 18.9 años con rango de 2 a 52 años (gráfica 2).

GRÁFICA 1



2

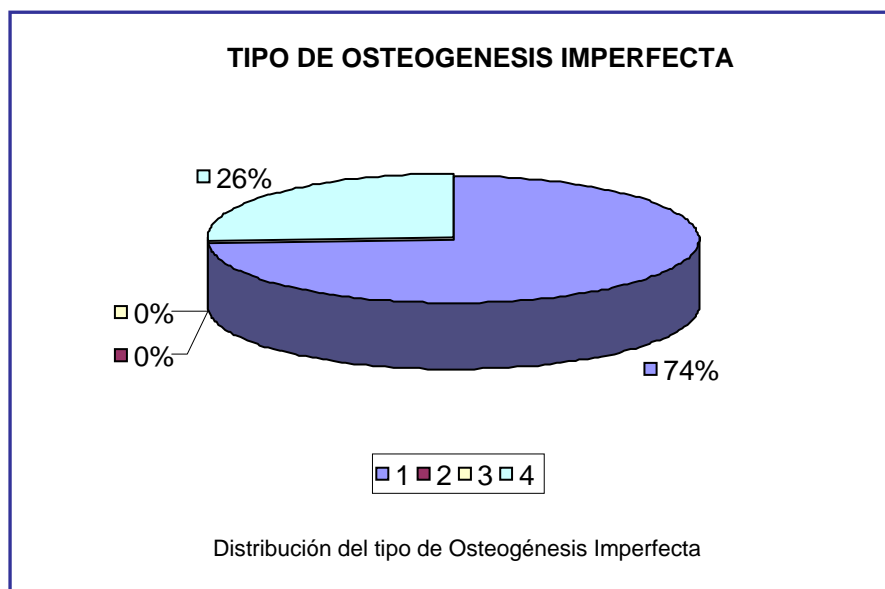


GRÁFICA



Al observar la gráfica 2 nos damos cuenta de que existieron algunos picos de edad , el más importante fue el de 6 años (3 pacientes), seguido de 11, 13 y 52 años con 2 pacientes cada uno de éstos.

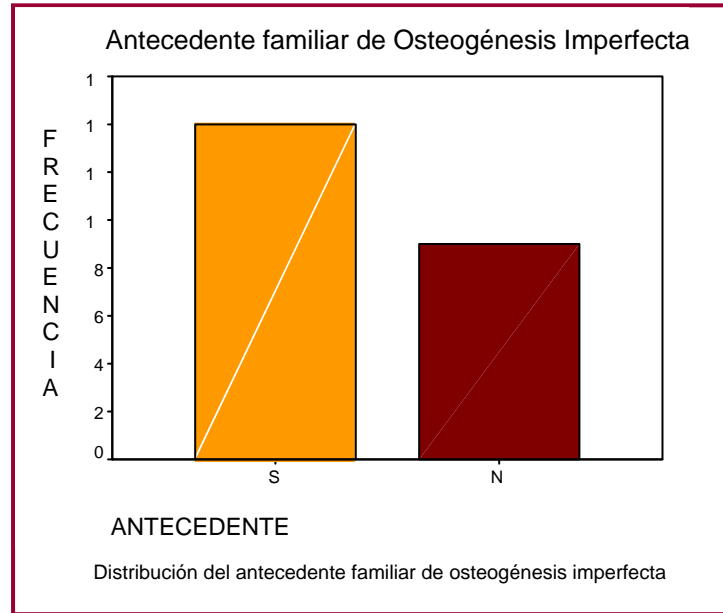
Todos los pacientes tenían diagnóstico de osteogénesis imperfecta, solo tuvimos pacientes del tipo I y IV, predominando el tipo I como se muestra en la gráfica 3.



GRÁFICA 3

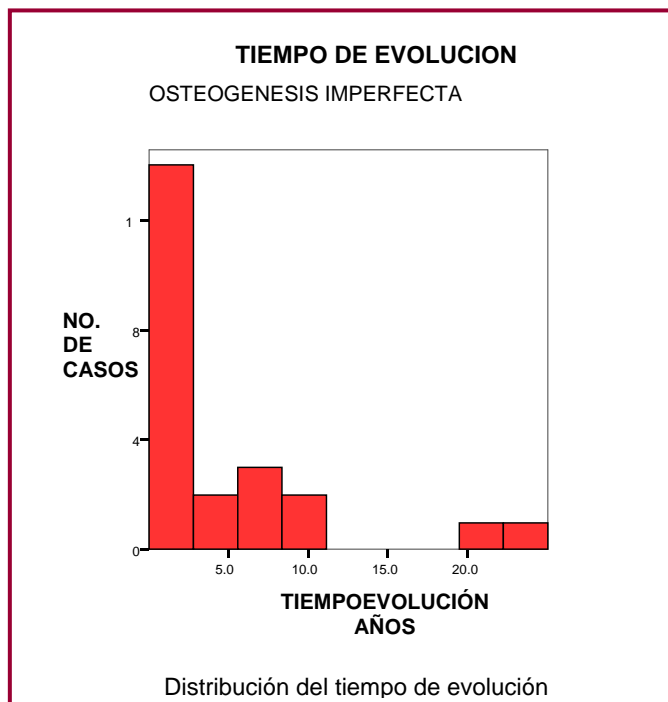
De todos los pacientes el 58.3% tuvo antecedentes familiares de osteogénesis imperfecta.

GRÁFICA 4



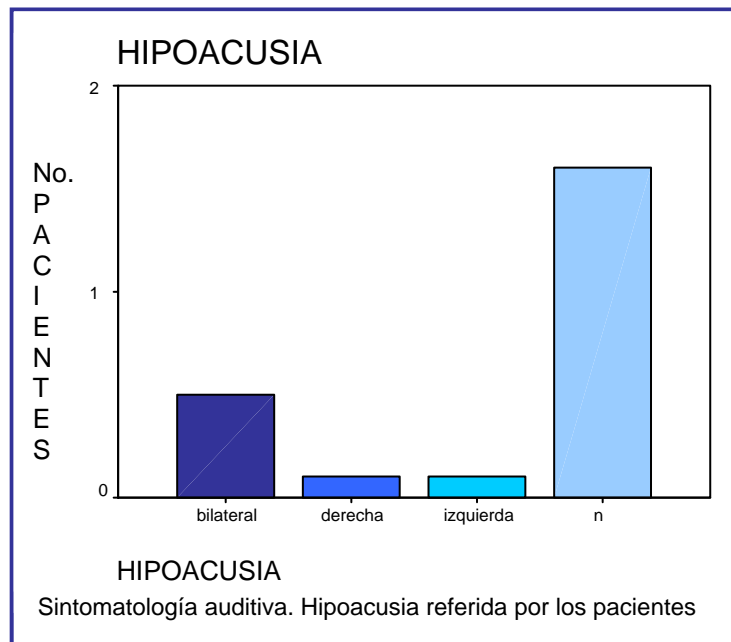
Se investigó el tiempo de evolución de la enfermedad encontrando que la mayoría de los pacientes se encontraron en el grupo de evolución menor de 5 años, tuvimos 1 paciente con 25 años de evolución el cual fue el de mayor tiempo, y los de menor tiempo correspondieron a pacientes de reciente diagnóstico, es decir, menor de 1 año, como lo observamos en la gráfica siguiente:

GRÁFICA 5

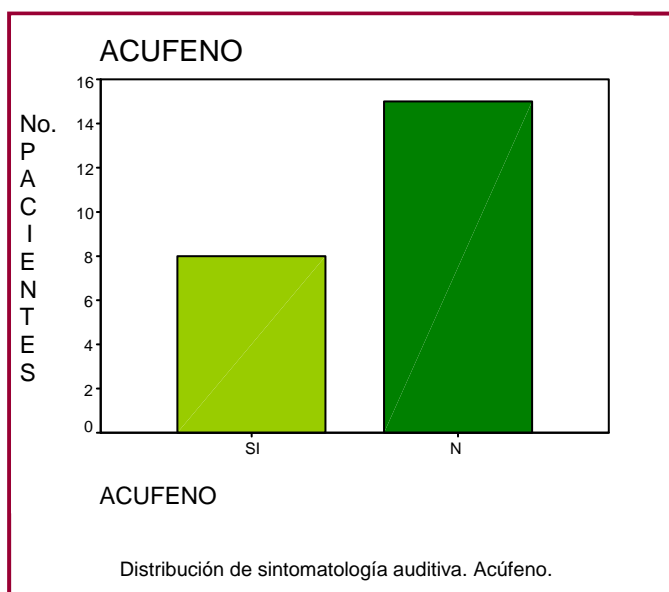


Se les interrogó sobre sintomatología auditiva siendo la más predominante la hipoacusia la cual fue referida por 7 pacientes, 5 bilateral (20.8%), 1 unilateral derecha (4.2%), 1 unilateral izquierda (4.2%) (Gráfica 5). El acúfeno fue referido por 8 pacientes (Gráfica 6). El resto de la sintomatología auditiva (plenitud ótica, otorrea y otalgia) fue negada por todos los pacientes.

GRÁFICA 6

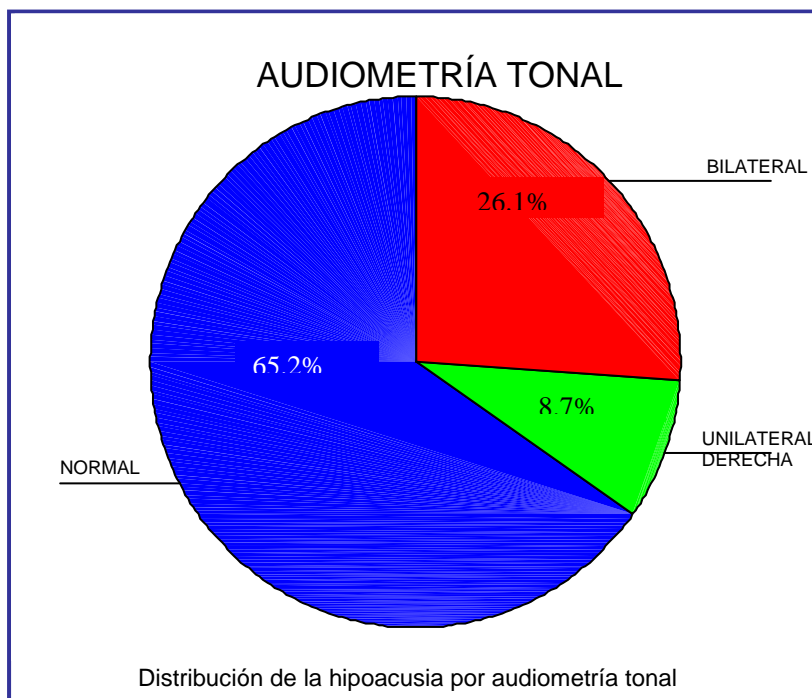


GRÁFICA 7



A todos los pacientes se les realizó estudio de audiometría tonal en la que se encontró hipoacusia en 8 pacientes (34.8%), en 6 bilateral (26.1%) y 2 unilateral derecha (8.7%), el resto tuvieron audición normal, como se muestra en la gráfica número 8.

GRÁFICA 8

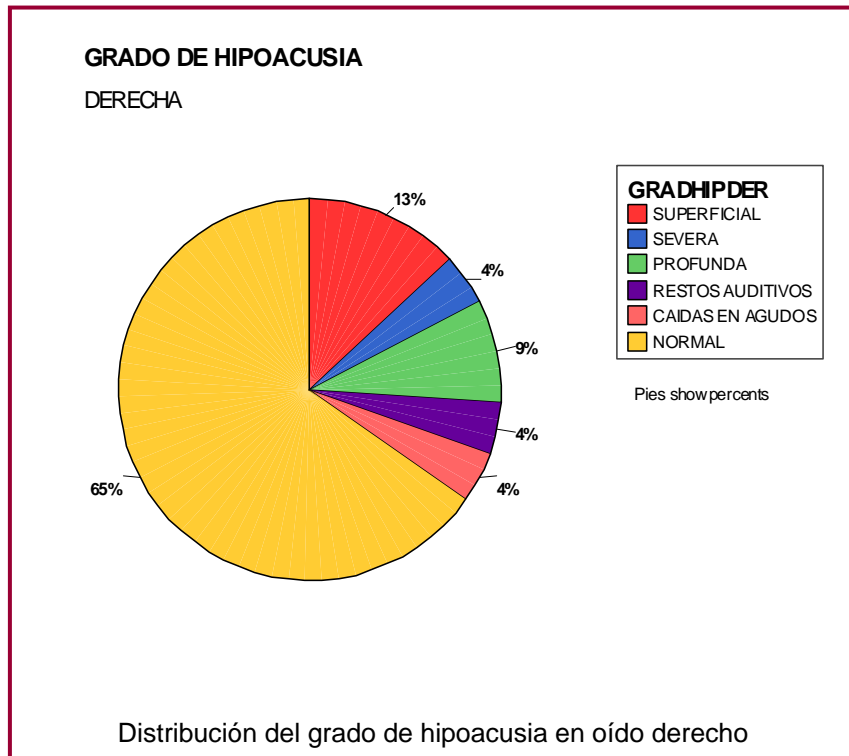


De los pacientes que presentaron hipoacusia en la audiometría, 5 de ellos lo habían referido ya en la sintomatología auditiva, 2 negaron sintomatología y resultaron con hipoacusia superficial. Un paciente que refirió hipoacusia no se comprobó por audiometría tonal. Cabe mencionar que a un paciente se le realizó audiometría por campo libre debido a su edad.

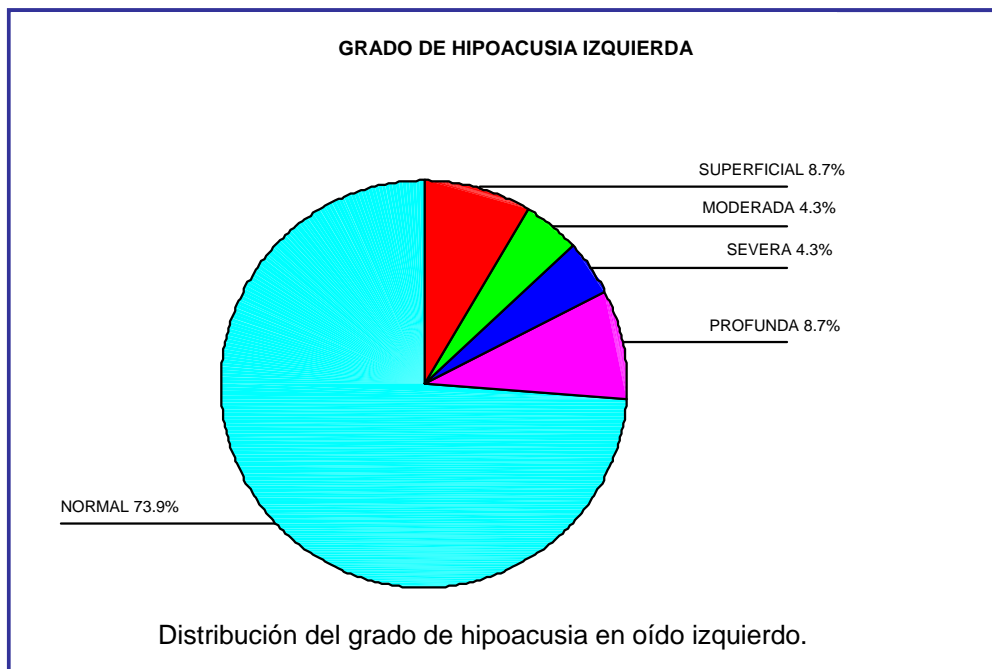
Al analizar los datos por oído, se observó que en el oído derecho el 13% de los pacientes presentaron hipoacusia superficial, 4% severa, 9% profunda, 4% restos auditivos y 4% caídas en agudos, el resto estuvieron normales. Para oído izquierdo la distribución fue 8.7% superficial, 4.3% moderada, 4.3% severa, 8.7% profunda y el resto fueron normales, como se muestra en la gráfica 9 y 10.

Es importante mencionar, que el 8.7% de los pacientes presentaron hipoacusia bilateral profunda.

GRÁFICA 9



GRÁFICA10

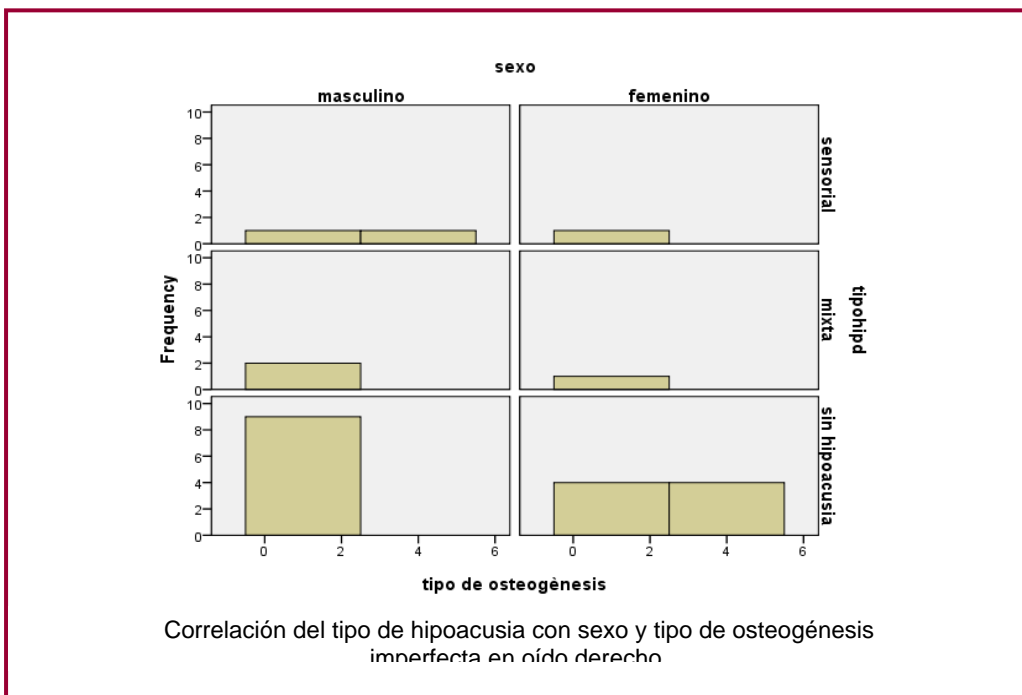


Al observar las gráficas anteriores nos damos cuenta que si dividimos la hipoacusia por oídos, ésta resultó más frecuente en el oído derecho y el grado superficial fue el que predominó.

Al analizar el tipo de hipoacusia derecha encontramos que su distribución fue de la siguiente forma: 3 de tipo sensorial, 3 de tipo mixto y el resto no presentaron hipoacusia. De los 3 pacientes que presentaron hipoacusia sensorial 2 fueron hombres y 1 mujer, de los de tipo mixta, 2 fueron hombres y 1 mujer. Al correlacionar el tipo de osteogenesis imperfecta con el tipo de hipoacusia encontramos que 2 de los del tipo sensorial tienen osteogenesis tipo 1 y 1 de ellos tipo 4; con respecto a los de hipoacusia mixta, todos fueron tipo I. De los pacientes sin hipoacusia, 9 fueron hombres y 6 mujeres, 12 con osteogenesis tipo I y 3 con osteogénesis tipo 4; como se muestra en la siguiente gráfica:

GRÁFICA 11

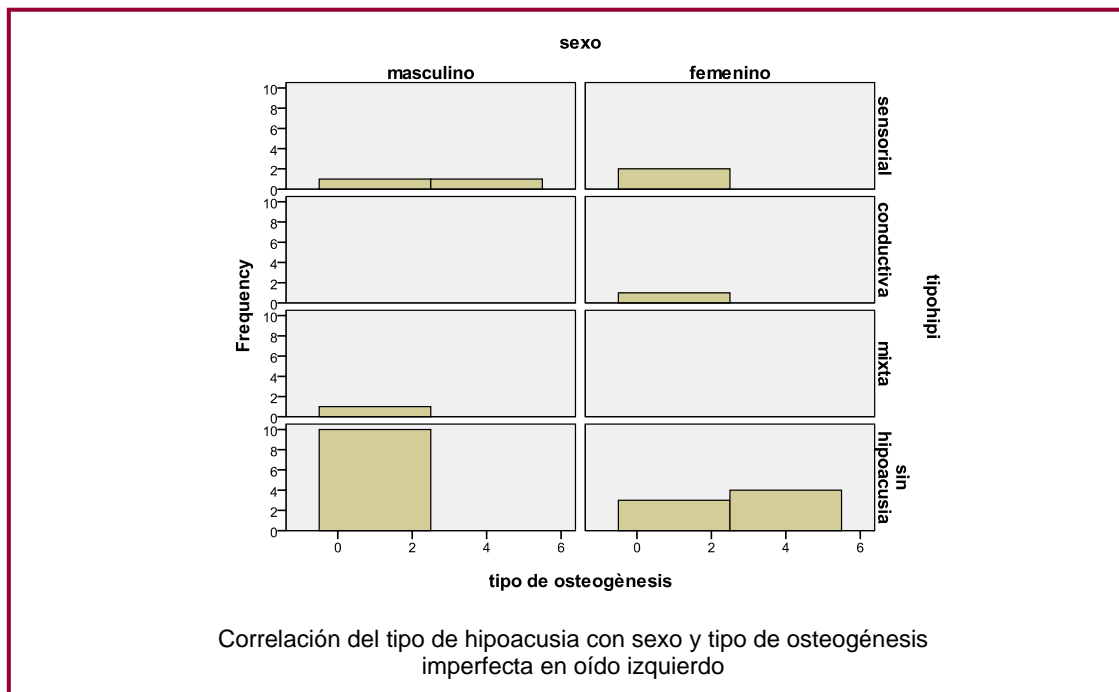
**TIPO DE HIPOACUSIA EN RELACIÓN AL SEXO Y TIPO DE OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA EN OÍDO DERECHO**



Con respecto al tipo de hipoacusia izquierda encontramos que 4 fueron de tipo sensorial, 1 de tipo conductivo, 1 de tipo mixto y el resto no presentaron hipoacusia. De los de tipo sensorial 2 fueron mujeres y 2 hombres, el de tipo conductivo fue mujer y el de tipo mixto hombre. Al relacionarlo con el tipo de osteogenesis imperfecta encontramos que todos fueron tipo I excepto 1 hombre de tipo sensorial que tiene osteogenesis tipo IV; como se muestra en la gráfica siguiente:

GRÁFICA 12

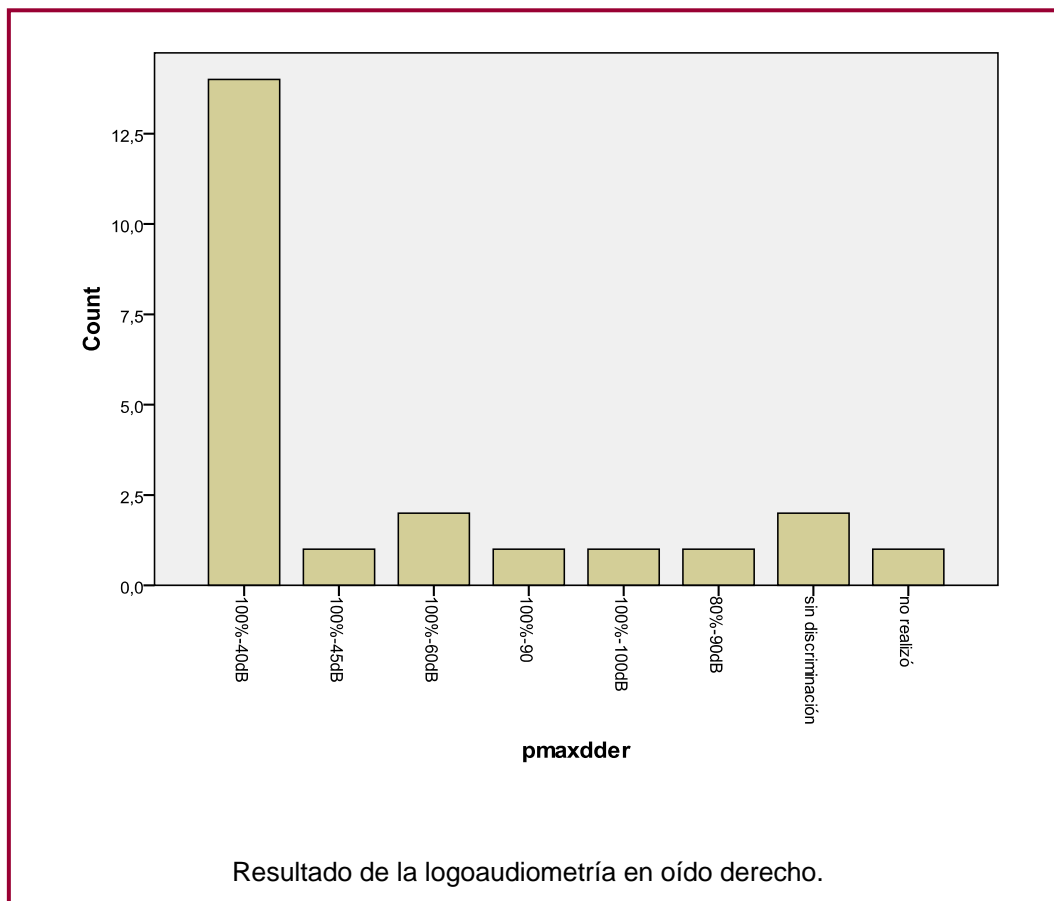
**TIPO DE HIPOACUSIA EN RELACIÓN AL SEXO Y TIPO DE OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA EN OÍDO IZQUIERDO**



El resultado encontrado con respecto al tipo de hipoacusia fue que predominó el tipo sensorial en el oído izquierdo, no así en el derecho en el cual encontramos tipo sensorial y mixto en las mismas proporciones, cabe destacar que el tipo conductivo solo se encontró en un solo caso en el oído izquierdo. Si tomamos en cuenta ambos oídos el resultado final es que el tipo sensorial predominó en este estudio.

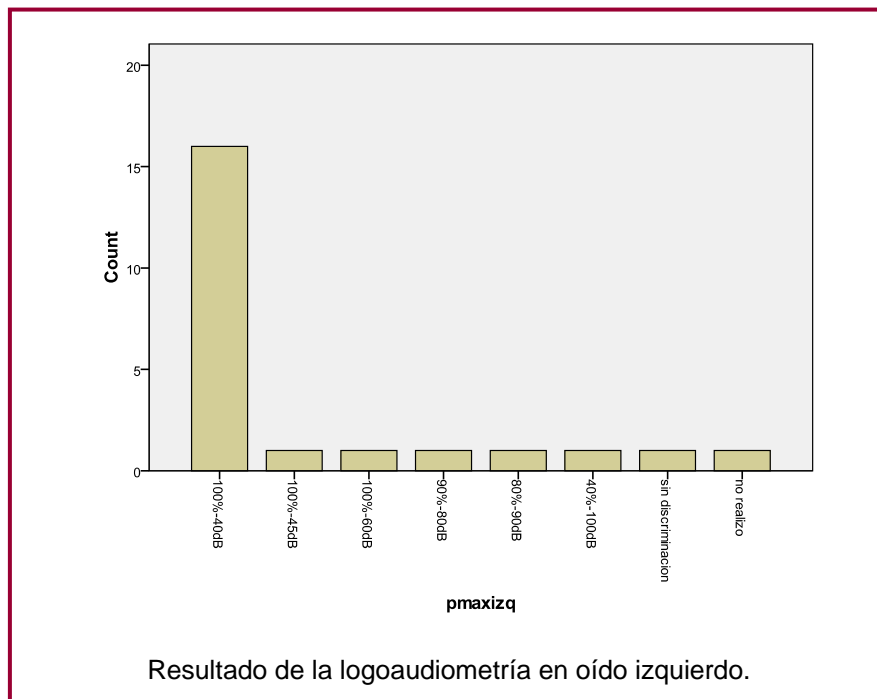
Con respecto a la logaudiometría, en ambos oídos observamos que predominó la discriminación del 100% a 40 dB lo cual corrobora los datos encontrados en la audiometría tonal, en la gráfica 15 y 16 observamos discriminación fonémica en diferentes niveles, lo cual también corrobora con los datos de la hipoacusia. Cabe destacar que en un paciente con hipoacusia bilateral en la audiometría tonal se encontró datos de regresión fonémica en ambos oídos; en el resto de los pacientes no encontramos ningún dato adicional de importancia en este estudio, es decir, el porcentaje de discriminación fonémica fue acorde al grado y tipo de hipoacusia o en su defecto acorde a audición normal.

**GRÁFICA 13. DISCRIMINACIÓN FONÉMICA EN OÍDO DERECHO**



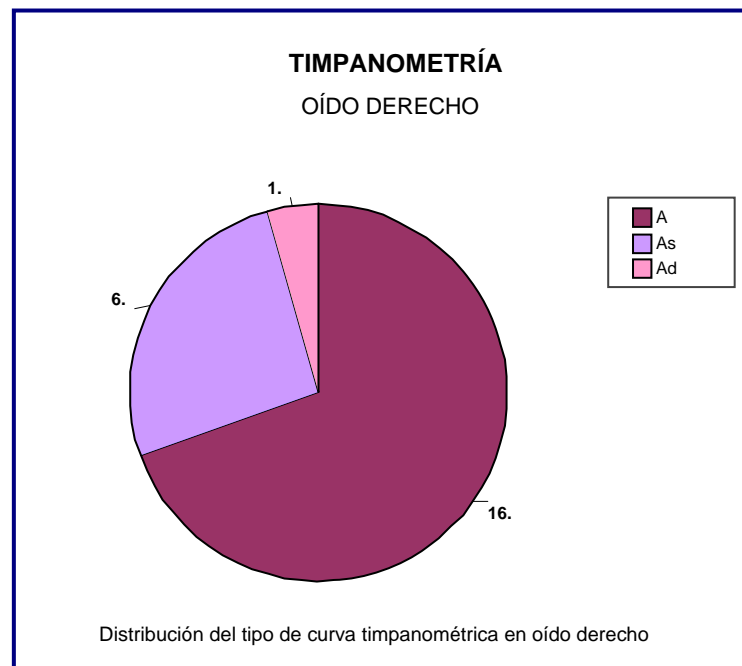


## GRÁFICA 14. DISCRIMINACIÓN FONÉMICA EN OÍDO IZQUIERDO

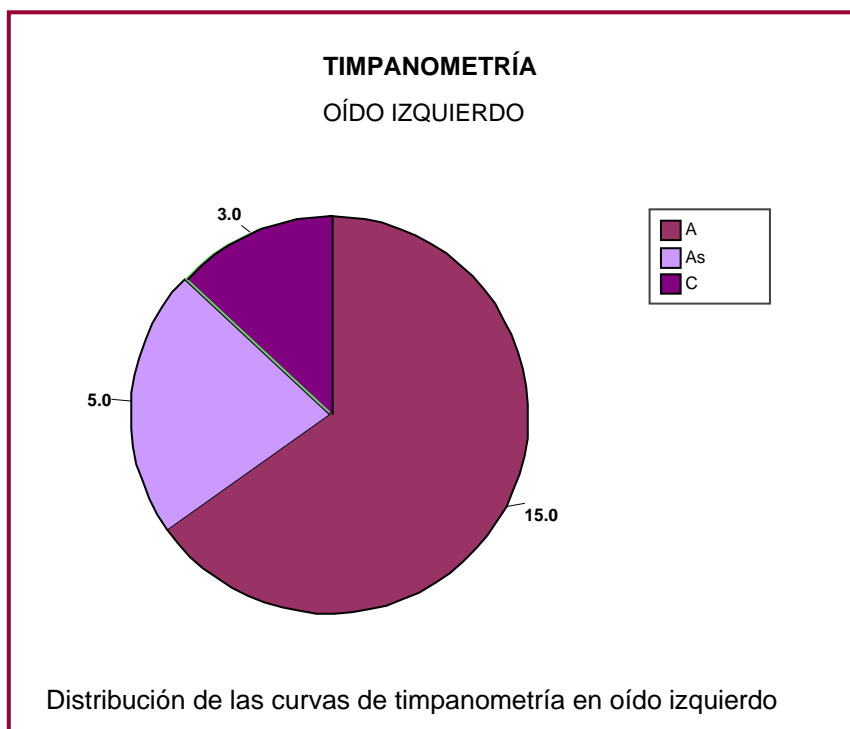


Al realizar la timpanometría encontramos que en ambos oídos predominó la timpanometría tipo A, seguida de la As; en el oído izquierdo se presentaron 3 casos de curva tipo C y en el derecho 1 caso de curva tipo Ad, como se observa en las siguientes gráficas.

## GRÁFICA 15



GRÁFICA 16



En los pacientes que presentaron hipoacusia las curvas de timpanometría encontradas fueron las siguientes:

TABLA 1. TIPO DE CURVA TIMPANOMÉTRICA EN PACIENTES CON HIPOACUSIA

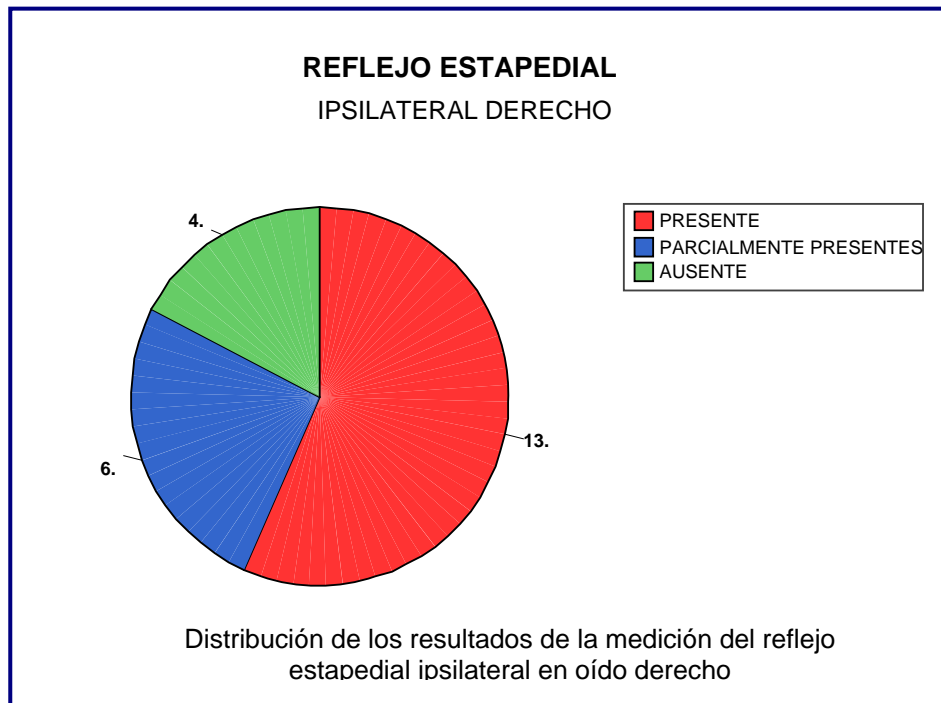
PACIENTE	HIPOACUSIA	TIPO DE CURVA OIDO DERECHO	TIPO DE CURVA OIDO IZQUIERDO
1	BILATERAL	A	A
2	BILATERAL	A	A
3	BILATERAL	As	As
4	BILATERAL	A	A
5	BILATERAL	As	As
6	BILATERAL	As	As
7	UNILATERAL DERECHO	As	A
8	UNILATERAL DERECHO	A	A

Tipo de curva timpanométrica en pacientes que presentaron hipoacusia de cualquier tipo.

Si solo tomamos los oídos con hipoacusia tendríamos 14 casos, de los cuales 7 tienen curva tipo A y 7 curva tipo As, lo cual nos indica que hubo pacientes que a pesar de no presentar hipoacusia tuvieron curvas de timpanometría diferentes a la normal.

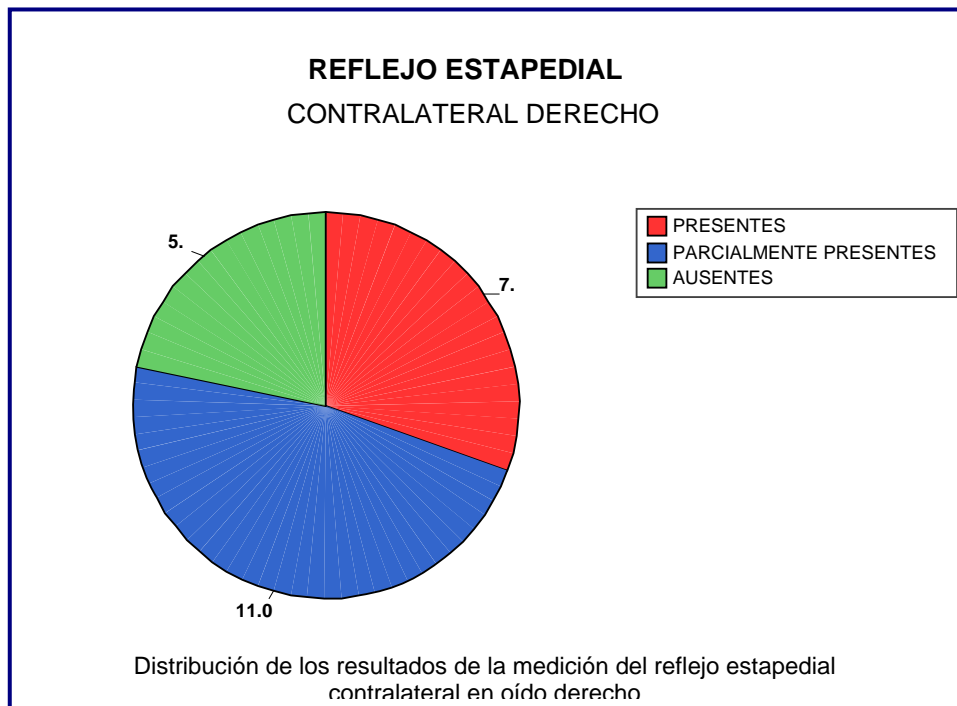
Como observamos en la gráfica de arriba, 3 pacientes presentaron curva tipo C, todos ellos con audición normal, a igual que el paciente que presentó curva tipo Ad.

GRÁFICA 19



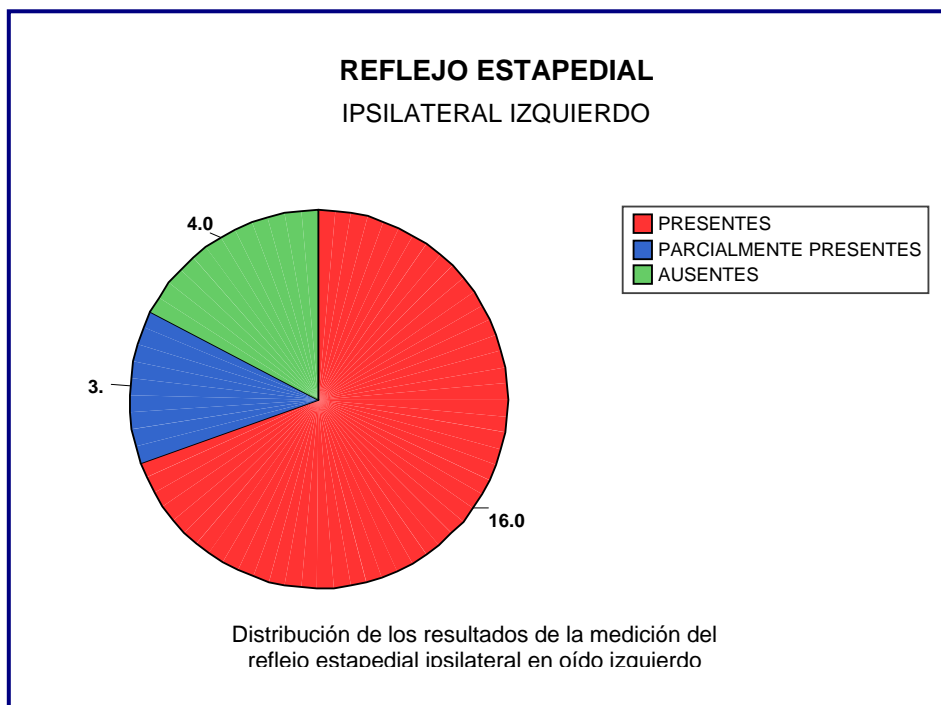
En la gráfica anterior observamos los resultados de la medición del reflejo estapedial ipsilateral derecho, los cuales en la mayoría de los pacientes se encontraron presentes en todas las frecuencias a intensidades esperadas, en 6 de los pacientes se encontraron parcialmente presentes y en 4 completamente ausentes. Con respecto a los reflejos contralaterales derechos observamos que prácticamente la mitad de los pacientes tuvieron parcialmente presentes los reflejos.

GRÁFICA 20



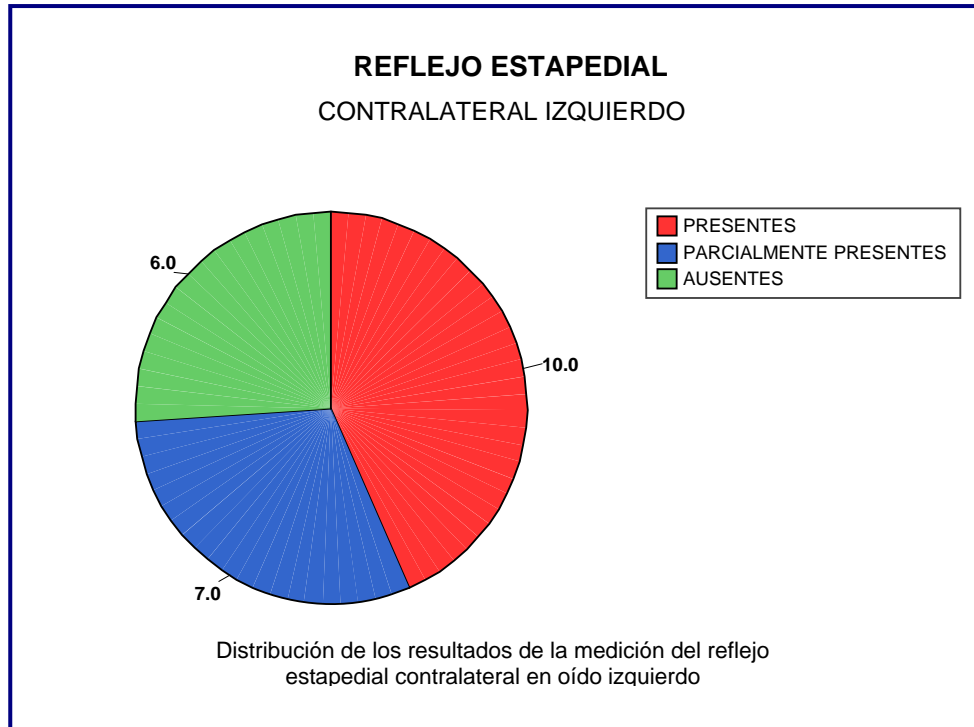
En el oído izquierdo los reflejos ipsilaterales se comportaron similar a los ipsilaterales del oído derecho como se muestra en la gráfica

GRÁFICA 21



Los reflejos contralaterales izquierdos estuvieron presentes en 10 pacientes y la distribución entre parcialmente presentes y ausentes fue homogénea, 7 y 6 pacientes respectivamente.

GRÁFICA 22



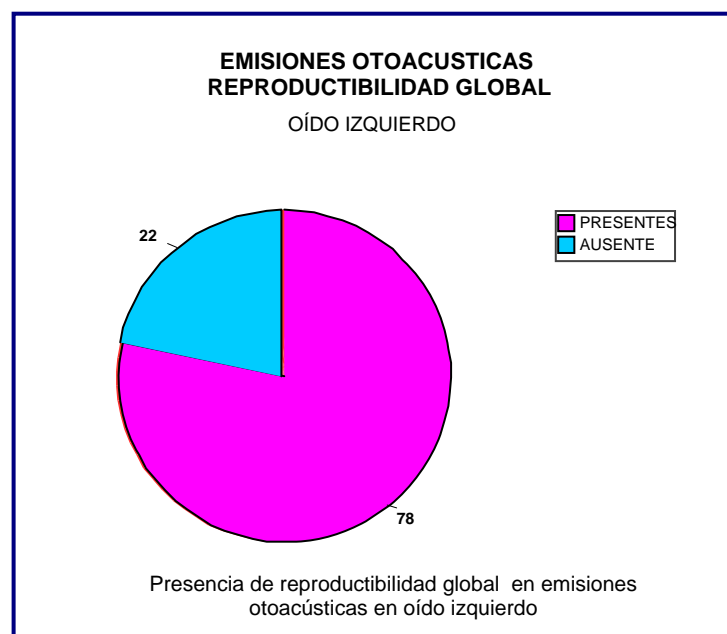
Los pacientes que presentaron hipoacusia fueron los que tuvieron más alteraciones en el reflejo estapedial, es decir, los encontramos parcialmente presentes o ausentes, lo cual era esperado para el tipo y grado de hipoacusia. En un paciente que presentó audiometría con hipoacusia derecha se presentó datos de reclutamiento en la frecuencia de 4 KHz. Y en una paciente con hipoacusia bilateral y que además presentó regresión fonémica en ambos oídos en la logaudiometría se corroboró por medio de los reflejos estapediales el reclutamiento. Algunos pacientes que tuvieron audición normal presentaron reflejos estapediales parcialmente presentes sobre todo contralaterales, algunos de ellos con timpanometría normal. Un paciente presentó audiometría normal y timpanometría normal pero los reflejos en todas las modalidades resultaron parcialmente presentes.

Con respecto a la reproductibilidad global de las emisiones otoacústicas, los resultados obtenidos fueron los siguientes: en el oído derecho al igual que en el izquierdo la mayoría de los pacientes (70% y 78% respectivamente) tuvieron emisiones otoacústicas presentes, lo cual corrobora con lo encontrado en la audiometría tonal, es decir, el daño coclear del que nos hablan las emisiones otoacústicas estuvo presente en los pacientes con hipoacusia, como se muestra en las siguientes gráficas.

GRÁFICA 23



GRÁFICA 24



Cabe mencionar que 2 pacientes con audición normal presentaron emisiones otoacústicas ausentes con timpanometría normal, es decir, sin algún factor que pudiera afectar las mismas, lo cual nos podría traducir un daño coclear inicial que aun no se manifiesta en la audiometría. Los pacientes con hipoacusia superficial tuvieron emisiones otoacústicas presentes. Los pacientes que tuvieron curva tipo C en el oído izquierdo en los que se pudiera esperar ausencia de las emisiones otoacústicas por problema de oído medio, éstas estuvieron presentes aunque en uno de ellos la reproductibilidad fue de 51%.

Al analizar los pacientes según su tiempo de evolución se formó un subgrupo con pacientes que tuvieran 6 o más años de evolución para determinar si éste además del tipo de osteogénesis eran factores determinantes para correlacionarlo con el grado de hipoacusia, la curva de timpanometría y la reproductibilidad de las emisiones otoacústicas. Estos datos se muestran en la siguiente tabla:

**TABLA 2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO**

PACIENTE	SEXO	EDAD	TIEMPO DE EVOLUCIÓN	TIPO DE OÍDO	GRADO DE HIPOACUSIA OÍDO DERECHO	GRADO DE HIPOACUSIA OÍDO IZQUIERDO	TIMPANOMETRÍA OÍDO DERECHO	TIMPANOMETRÍA OÍDO IZQUIERDO	EMISIONES OTOACÚSTICAS OÍDO DERECHO	EMISIONES OTOACÚSTICAS OÍDO IZQUIERDO
1	H	52	25	IV	RESTOS AUDITIVOS	PROFUNDA	AS	AS	AUSENTES	AUSENTES
2	M	25	20	I	SEVERA	MEDIA	AS	AS	AUSENTES	AUSENTES
3	M	33	10	I	SUPERFICIAL	SUPERFICIAL	A	A	PRESENTES	PRESENTES
4	M	52	10	I	CAIDAS AGUDOS	SUPERFICIAL	AS	AS	PRESENTES	PRESENTES
5	M	16	7	I	NORMAL	NORMAL	A	A	PRESENTES	PRESENTES
6	H	11	6	I	NORMAL	NORMAL	A	A	AUSENTES	AUSENTES
7	H	24	6	I	PROFUNDA	PROFUNDA	A	A	AUSENTES	AUSENTES

Al observar los datos en la tabla podemos concluir que no se puede ser contundente respecto a la correlación de estas variable



## DISCUSIÓN

La frecuencia de hipoacusia encontrada en nuestro estudio fue de 34.8% lo cual coincide con lo descrito en la literatura en donde se reporta una variabilidad entre el 26% al 78% tal como lo citan Imani (2003), Kuurila (2002), Liselotte (2008) entre otros.

Con respecto a la edad de presentación de la hipoacusia se cita en la literatura (1,8,10,11,12,14,15,17,19,20,22) que es más frecuente después de la segunda década de la vida lo cual también se corroboró con nuestro estudio ya que la mayoría de los pacientes que presentaron hipoacusia tenían más de 20 años; solo tuvimos un paciente de 3 años que presentó hipoacusia superficial derecha lo cual puede ser también esperado en pacientes con osteogénesis imperfecta como lo menciona Kuurila (2000).

En relación al tipo de hipoacusia, encontramos que el tipo que predominó de manera general en nuestro estudio fue el neurosensorial lo cual es esperado ya que la mayoría de los pacientes con hipoacusia tenían más de 6 años de evolución. Cabe mencionar que el tipo conductivo solo se presentó en un paciente en un solo oído y que el grado era superficial, lo cual también corrobora con lo descrito en la literatura que en un inicio la hipoacusia puede ser conductiva.

Respecto a los resultados del resto de los estudios realizados lo más relevante encontrado es que los pacientes con osteogénesis imperfecta presentan discriminación fonémica acorde al grado de audición; en la timpanometría encontramos que no hay un patrón característico para esta enfermedad ya que se encontró curvas tipo A y As casi en la misma proporción. En los reflejos estapediales lo más importante es que en 2 pacientes se detectó reclutamiento y en uno de ellos ya se sospechaba desde la logaudiometría. Las emisiones otoacústicas no mostraron respuesta en los pacientes con umbral auditivo menor de 40 dB lo cual es esperado según la literatura, solo en dos pacientes no se presentó reproductibilidad en las emisiones otoacústicas y tuvieron audición normal por audiometría y curva timpanométrica normal lo cual se

puede interpretar como un daño coclear que aun no se manifiesta en el umbral auditivo.

Con respecto a los resultados de estas variables en pacientes con Osteogenesis Imperfecta no hay estudios publicados que los describan para realizar comparaciones con este estudio.

## **CONCLUSIONES**

Con los resultados encontrados podemos decir que las alteraciones audiológicas y sobre todo la hipoacusia en los pacientes con Osteogénesis Imperfecta son características importantes las cuales deben ser estudiadas de manera integral para poder diagnosticarlas de manera oportuna y así prevenir la discapacidad auditiva.

Consideramos de acuerdo a los resultados de nuestro estudio que debe realizarse un tamizaje auditivo en pacientes con osteogénesis imperfecta, a pesar de que no refieran sintomatología auditiva.

Es de suma importancia continuar con estudios en pacientes con Osteogénesis imperfecta enfocados en el área audiológica en nuestro país, ya que no existe información al respecto lo cual puede generar que estas alteraciones no se diagnostiquen oportunamente generando mayor número de pacientes con discapacidad auditiva.

Por último debido al tamaño y tipo de la muestra trabajada en el presente se pueden generar sesgos al realizar algún tipo de inferencia debido a que estos pacientes acudieron principalmente a los servicios de ortopedia y genética por lo que la sintomatología principal no era la audiológica.

## ANEXO

INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN  
AUDIOLOGÍA  
CUESTIONARIO PROTOCOLO OSTEOGENESIS IMPERFECTA

NOMBRE:
EDAD:
SEXO:

AHF:
OI:
OTROS:
PERINATALES:

APNP TABAQUISMO	ALCOHOLISMO
QX:	OTROS:

APP: OSTEOGENESIS FECHA DX: NO. FX: TX:	OTORREAS:  EXP. RUIDO  OTOTOXICOS
DM HTA DISLIPIDEMIA	OTROS

PADECIMIENTO ACTUAL
HIPOACUSIA
ACUFENO
PLENITUD OTICA
OTALGIA
OTORREA

## REFERENCIAS

1. Alkadhi H., Rissman D., Kollias S. **Osteogenesis imperfecta of the temporal bone: CT and MR imaging in Van der Hoeve de Kleyn Syndrome.** American Journal of Neuroradiology. 2004. 25:1106-1109.
2. Bhadada S., Santosh R., et al. **Osteogenesis imperfecta.** JAPI. 2009. 57: 33-36.
3. Basel D., Steiner R. **Osteogenesis imperfecta: recent findings shed new light on this once well-understood condition.** Genetics in medicine. 2009. 11 (6): 1-11.
4. Cole W. **Advances in Osteogenesis Imperfecta.** Clinical orthopaedics and related research. August 2002. 401: 6-16.
5. Cortez C. Tesis. **Incidencia de hipoacusia en pacientes con Osteogénesis imperfecta en el INR.** 2007. 3-41.
6. Elmrini A. Boujraf, et. al. **Osteogénesis imperfecta tarda. A case report.** Nigerian Journal of orthopaedics and trauma. December 2006, 5 (2): 61-62.
7. Frank R., Francis G. **Osteogenesis imperfecta.** The Lancet. April 2004, 363: 1377-1385.
8. Imani P., Vijayasekaran S., Lannigan F. **Is it necessary to screen for hearing loss in the paediatric population with osteogenesis imperfecta?.** Clinical Otolaryngology. 2003. 28: 199-202.
9. Katz J. **Handbook of clinical audiology.** 4a. ed. Ed. Williams and Wilkins 1994.

10. Kuurila K. et al. **Hearing loss in Finnish adults with osteogenesis imperfecta: a nationwide survey.** *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology.* 2002. 111: 939-946.
11. Kuurila K., Grewman R., Johansson R., Kaitila I. **Hearing loss in children with osteogenesis imperfecta.** *European Journal of Pediatrics.* 2000. 159: 515-519.
12. Liselotte J. et al. **Cochlear implantation in 3 patients with osteogenesis imperfecta: imaging, surgery and programming issues.** *Audiology and Neurotology.* 2008. 13: 73-85.
13. Online Mendelian Inheritance in man (#166200) osteogenesis imperfecta type 1.
14. Patterson. **How common is hearing impairment in osteogenesis imperfecta?** *Journal of laryngology and otology.* 2001. 115: 260-262.
15. Royer M., Stott C., Lara C., Franulík L. **Compromiso auditivo en osteogénesis imperfecta.** *Revista Otorrinolaringológica y cirugía de cabeza y cuello.* 2006. 66: 243-246.
16. Savio G., Pérez-Abalo M., Hernández D., et al. **Las emisiones otoacústicas: una técnica útil para la detección de trastornos auditivos periféricos.** *Revista CENIC Ciencias Biológicas.* 2006. 37 (4): 353-360.
17. Stankovic K., Kristiansen A. et al. **Studies of otic capsule morphology and gene expression in the Mov13 Mouse-an animal model of type 1 osteogenesis imperfecta.** *Audiology and Neurotology.* 2007. 12: 334-343.
18. Superti-Furga A., Pistonet F., Romanot C., Steinmann B. **Clinical variability of osteogenesis to COL1A2 and associated with a imperfecta linked structural defect in the type I collagen molecule.** *Journal of Medical Genetics.* 1989. 26: 358-362.

19. Van der Rijt A., Cremers C. **Stapes surgery in Osteogenesis imperfecta: results of a new series.** *Otology and Neurotology.* 2003. 24: 717-722.
20. Vincent R., Gratacap B., Oates J., Sperling N. **Stapedotomy in Osteogenesis imperfecta: a prospective study of 23 consecutive cases.** *Otology and Neurotology.* 2005. 26: 859-865.
21. Vitale M. Matsumoto H. Kessler M. **Osteogenesis imperfecta. Determining the demographics and the predictors of death from an inpatient population.** *Journal of Pediatric Orthopaedic.* 2007 27: 228-232.
22. Ziyeh S., Berger R., Reisner K. **MRI-visible pericochlear lesions in osteogenesis imperfecta type 1.** *European Radiology.* 2000. 10: 1675-1677.