

112411



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA
Y NEUROCIRUGÍA
"DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ"

"HIPOACUSIA EN ENFERMEDADES MITOCONDRIALES"

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALIDAD EN:

NEURO-OTOLOGIA

PRESENTA:

DR. RIGOBERTO GARCÍA LÓPEZ

TUTORES DE TESIS:

DR. CARLO CARMINE PANE PIANESE
DRA. HELOISA COUTINHO DE TOLEDO
DR. CAMILO RIOS CASTAÑEDA



MEXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2005

0348108



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.

HOJA DE ACEPTACIÓN


DRA. TERESA CORONA VÁZQUEZ
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIRUGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA
TUTORES DE TESIS


ESPECIALIZACIÓN
DE POSGRADO
MEDICINA
M


DR CARLO CARMINE PANE PIANESE
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEURO-OTOLOGÍA
PROFESOR TITULAR


DRA HELOISA COUTINHO DE TOLEDO
ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO
DE NEURO-OTOLOGÍA


DR CAMILO RÍOS CASTAÑEDA
ASESOR DE ESTADÍSTICA

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme la vida y permitirme cumplir esta etapa;

A mi familia por brindarme su apoyo incondicional,

A mi esposa y a mis hijos Luis Gonzalo y Diego, por su amor y paciencia durante este periodo de residencia,

A mis profesores por su enseñanza,

A mis compañeros, por su apoyo y amistad.

ÍNDICE

Introducción.....	1
Antecedentes.....	2
Planteamiento del problema.....	7
Hipótesis.....	7
Objetivos.....	7
Justificación.....	8
Material y métodos.....	9
Resultados.....	11
Tablas.....	12
Gráficas.....	15
Discusión.....	18
Conclusiones.....	20
Bibliografía.....	21

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades mitocondriales son un grupo de enfermedades que afectan principalmente a los tejidos de alta demanda de energía como el Sistema Nervioso Central (SNC), músculo, retina, oídos, hígado y riñón. Se originan por alteraciones en los genes que codifican las reacciones metabólicas que tienen lugar en la mitocondria. Se presentan clínicamente con un curso progresivo. Estas citopatías mitocondriales se han asociado a hipoacusia neurosensorial en un 42% a 70% de los pacientes con estos trastornos. La **hipoacusia neurosensorial mitocondrial** se clasifica en **no sindrómica** (ocurre en forma aislada, tienden a asociarse con los efectos ototóxicos de los antibióticos del tipo de los aminoglucósidos) ó **sindrómica** (asociada a múltiples alteraciones incapacitantes que van desde diabetes hasta episodios similares a infartos). Entre estas enfermedades también llamadas encefalomiopatías de herencia materna, asociadas a sordera, destacan por su prevalencia diferentes síndromes tales como:

- Síndrome de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a infartos (MELAS).
- Síndrome de Kearns-Sayre (KSS)
- Oftalmopatía crónica progresiva externa (CPEO).
- Síndrome de epilepsia mioclónica, miopatía mitocondrial y ataxia cerebelosa (MERRF).

La hipoacusia ha sido reconocida como una característica importante en las citopatías mitocondriales y puede ser ocasionalmente el primer síntoma de la enfermedad.

La hipoacusia mitocondrial es progresiva, con severidad variable, puede comenzar en la niñez, aunque en muchos individuos si hay afección hasta la etapa adulta.

En los adultos la hipoacusia mitocondrial es de inicio gradual, inicialmente afecta a las frecuencias altas; es predominantemente simétrica y progresiva hasta llegar a una hipoacusia profunda bilateral. La hipoacusia resultante sugiere un daño de origen coclear y retrococlear.

ANTECEDENTES

Las enfermedades mitocondriales representan clínicamente a un grupo heterogéneo de enfermedades progresivas. Se caracterizan por anomalías morfológicas, bioquímicas y genéticas de la mitocondria. Las citopatías mitocondriales son enfermedades que afectan a múltiples sistemas, particularmente los tejidos con alta demanda de energía, tales como el SNC, músculo, retina, oído, hígado y riñón.^{1,6}

Las enfermedades mitocondriales se empezaron a descubrir a principios de la década de 1960, cuando se observaron acúmulos musculares de mitocondrias en pacientes con intolerancia al ejercicio. En la mitocondria se encuentra la cadena de transporte electrónico que forma el sistema de fosforilación oxidativa que es el encargado de conseguir la energía, en forma de ATP. La cadena de transporte electrónico está codificada por dos genomas: el nuclear y el mitocondrial, los cuales tienen características genéticas muy diferentes. Los rasgos que diferencian la genética mitocondrial de la nuclear son la heteroplasmia y el efecto umbral, la segregación mitótica y la herencia materna. Las enfermedades mitocondriales se originan por las alteraciones en los genes que codifican las reacciones metabólicas que tienen lugar en la mitocondria. Estos genes pueden codificar ARN de transferencia, proteínas estructurales de la cadena de transporte electrónico, o proteínas asociadas con la mitocondria (transportadores o proteínas ensambladoras). Los cambios que se pueden dar en estos genes pueden ser mutaciones puntuales, deleciones o duplicaciones en cuanto al genoma mitocondrial, y alteraciones en la señalización genómica entre el nuclear y el mitocondrial.^{1,4,6}

Las enfermedades mitocondriales (también conocidas con el nombre de encefalomiopatías mitocondriales) constituyen un amplio grupo de desórdenes clínicos que se identificaron cuando se introdujeron las técnicas morfológicas que permitieron el estudio ultraestructural e histoquímico del tejido muscular, ya que en diversos estudios se observó la proliferación excesiva de mitocondrias de aspecto normal o anormal en músculos de pacientes con debilidad o intolerancia al ejercicio. El conocimiento de este grupo de enfermedades aumentó con la introducción de la tinción de tricromo de Gomori modificada, la cual revela la presencia de acumulaciones de mitocondrias subsarcólicas como gránulos de púrpura. Estas "fibras rojo rasgadas", fueron características patogénicas de las miopatías humanas mitocondriales. De todas maneras, los clínicos y especialmente los neuropediatras se dieron cuenta que, en muchos de sus pacientes la miopatía estaba acompañada por diversos síntomas y señales que indicaban una implicación del SNC. Este hecho dio lugar a la introducción del término "encefalopatía mitocondrial".^{1,6}

La mitocondria es la fuente principal de energía para los tejidos humanos, y contiene muchas vías metabólicas, incluyendo el complejo piruvato deshidrogenasa, el ciclo de la carnitina, el sistema de la beta-oxidación y el ciclo de Krebs. Cualquier defecto de estas vías metabólicas causa una enfermedad mitocondrial.

La cadena de transporte electrónico representa el objetivo final del metabolismo oxidativo debido a que es la fuente celular de ATP. La reducción de equivalentes producida en el ciclo de Krebs y en la beta-oxidación son transferidos a lo largo de una serie de complejos localizados en la membrana mitocondrial interna (la cadena de transporte electrónico). Esta cadena consiste en 4 complejos enzimáticos multiméricos (I al IV), más dos pequeños transportadoras de oxígeno, la coenzima Q (o ubiquinona) y el citocromo c. La energía producida por estas reacciones es usada para bombear protones desde la matriz mitocondrial al espacio intermembranal a través de la membrana mitocondrial interna. Este bombeo de protones genera un gradiente electroquímico, el cual es utilizado por un último complejo enzimático (complejo V o ATP sintetasa) para producir ATP a través de un proceso conocido como fosforilación/oxidación acoplada: la cadena de transporte electrónico y la fosforilación oxidativa son conjuntamente llamadas "cadena respiratoria", o sistema de fosforilación oxidativa.⁶

La característica más destacable del sistema de fosforilación oxidativa es que está controlado por dos genomas distintos, el ADN nuclear (ADNn) y el ADN mitocondrial (ADN mt). De las aproximadamente 80 proteínas que forman la cadena respiratoria, 13 están codificadas por el ADNmt y todas las demás están codificadas por el ADNn. Los complejos I, III, IV y V contienen algunas subunidades codificadas por el ADNmt: siete para el complejo I, uno para el complejo III (citocromo b), tres para el complejo IV y dos para el complejo V.⁶

El ADNmt humano es una molécula circular de 16.569 bp, de doble cadena que codifica 37 genes: 2 genes ARNr, 22 genes ARNt, y 13 genes estructurales que codifican las subunidades de la cadena respiratoria. Los genes de ARNt y ARNr son usadas por la maquinaria mitocondrial para sintetizar proteínas. En el curso de la evolución, el ADNmt ha perdido muchos de sus genes originales, las cuales han migrado hacia el núcleo, así que el sistema es sólo semiautónomo y depende fuertemente del genoma nuclear para la producción de factores necesarios para la transcripción, la traducción y la replicación del ADNmt.⁶

Las características físicas y el patrón de herencia del ADNmt definen algunas reglas de la "genética mitocondrial", las cuales son distintas de la herencia mendeliana.

La heteroplasmia y el efecto umbral

Cada célula contiene cientos o miles de copias del ADNmt dependiendo del tejido o del tipo de célula, su dependencia del metabolismo oxidativo, o su estado metabólico. Durante la división celular, las moléculas de ADNmt se distribuyen de forma aleatoria entre las nuevas células. En tejidos sanos, todas

las copias del ADNmt son idénticas (homoplasmia). Las mutaciones patogénicas del ADNmt normalmente afectan a alguna pero no a todas las copias del ADNmt de una célula, un tejido, un individuo, la cual resulta en una mezcla de genomas mitocondriales mutados y no mutados (heteroplasmia), el fenotipo clínico de una mutación puntual particular en el ADNmt viene principalmente determinado por la proporción relativa de genomas sanos y mutados en los diferentes tejidos. Dependiendo de la demanda energética de una célula en particular, el nivel de genomas mutados requeridos para producir una expresión fenotípica de la mutación varía (efecto umbral). Este umbral es diferente en tejidos distintos, pero, cuando el umbral es sobrepasado, la producción de ATP es menor a la demanda de energía.⁶

Segregación mitótica

La división celular, la proporción de ADNmt mutante en las nuevas células puede variar, y con ello el fenotipo de la misma manera. Este fenómeno de segregación mitótica, explica como ciertos pacientes con desórdenes relacionados con el ADNmt varían de un fenotipo clínico a otro conforme van aumentando de edad.⁶

Herencia materna

En la fertilización todo el ADNmt proviene del oocito. En consecuencia, el patrón de transmisión del ADNmt (y desde luego, de las mutaciones puntuales del ADNmt), es radicalmente diferente de la herencia mendeliana. Una madre que tiene una mutación puntual en su ADNmt, la transmitirá a todos sus hijos (varones y mujeres), pero sólo las hijas la transmitirán a su progenie. Un desorden que se manifieste en ambos sexos pero con evidencias de transmisión materna, es fuertemente indicativo de una mutación puntual mitocondrial.

Los clínicos deben ser conscientes de la clasificación genética de las enfermedades mitocondriales, en 2 grandes categorías, las enfermedades debidas a alteraciones del ADNmt y enfermedades debidas a alteraciones del ADNn. Este grupo de síndromes clínicos incluye los reordenamientos simples y complejos del ADNmt (deleciones simples o duplicaciones) y las mutaciones puntuales.^{4,6} Los síndromes neurológicos generados son descritos sobre bases de patrones clínicos y de las anomalías metabólicas. Estos síndromes incluyen:

Síndrome de Kearns-Sayre “SKS”

Este síndrome tiene las siguientes características clínicas:

1. Oftalmoplejía externa crónica progresiva
2. Defectos de la conducción cardíaca
3. Hipoacusia neurosensorial
4. Retinitis pigmentosa
5. Ataxia cerebelosa
6. Elevación de las proteínas en líquido cefalorraquídeo por arriba de 100 mg/dl.

La edad de aparición es normalmente antes de los 20 años de edad. La presentación típica consiste en una dificultad del movimiento de los ojos, retinopatía pigmentaria, y bloqueo de la conducción cardíaca. A menudo esos síntomas clínicos están acompañados por otros como demencia, ataxia y disfunción endocrina (diabetes mellitus, hiperparatiroidismo y estatura corta), además de hipoacusia neurosensorial que se presenta en un 60% de los casos, este síndrome está asociada con una defecto genético que se genera por una mutación en la estructura del ADN mitocondrial A3243G.^{1,2,6,9}

Síndrome de MELAS.

Comúnmente se presenta en niños o en adolescentes que han tenido un desarrollo previo normal. La típica presentación incluye vómitos recurrentes, cefalea similar a la migraña y episodios de infartos cerebrales que causan ceguera cortical, además de otros síntomas como hipoacusia, demencia, oftalmoplejía. Criterios diagnósticos:

1. Episodios similares a infartos
2. Encefalopatía (convulsiones, demencia o ambos)
3. Miopatía mitocondrial (acidosis láctica, fibras musculares rayadas rojas, o ambos)
4. Dos de los tres siguientes:
 - Desarrollo psicomotor temprano normal.
 - Cefalea recurrente
 - Vómitos recurrentes

Estos hallazgos clínicos pueden ser confirmados con una prueba molecular genética positiva para mutaciones del ADN mitocondrial. La mutación A3243G del ADN mitocondrial, MTTL1, se encuentra en el 80% de los pacientes con MELAS. Otras mutaciones encontradas son la T3271C y la A3252G, responsables del 15% de los casos de MELAS.

La hipoacusia neurosensorial es encontrada al menos en un 50 % de los casos de MELAS.^{1,6,8,9}

El síndrome de MERRF se caracteriza por:

1. Epilepsia mioclónica progresiva
2. Miopatía mitocondrial
3. Ataxia cerebelosa.

Otros síntomas menos comunes incluyen demencia, hipoacusia, neuropatía periférica y múltiples lipomas. Este síndrome está asociado a mutación típica en la A8344G del gen ARN t y T8356C.^{1,6,9}

El Síndrome de Diabetes y Sordera de Herencia Materna se caracteriza por:

1. Hipoacusia neurosensorial simétrica, progresiva, bilateral
2. Diabetes mellitus e hipoacusia neurosensorial, las cuales ocurren en la vida adulta.
3. Rangos severos de diabetes desde tolerancia anormal a la glucosa a la diabetes mellitus tipo 1.
4. Diabetes mellitus expresada como tipo 1 o tipo 2
5. Estatura corta

Se ha identificado como causa de este síndrome la mutación A3243G en el DNA mitocondrial hasta en un 60 %; otras mutaciones incluyen la A8296G dentro del RNA de transferencia del gen Lys y la mutación T14709 dentro del gen RNA Glu. La epidemiología de la mutación A 3243G revela una frecuencia de 16.3/100,000 en la población adulta. ⁹

La **Oftalmoplejía externa progresiva** se puede presentar con o sin debilidad de la musculatura proximal y es a menudo compatible con una esperanza de vida normal. Es debida a la presencia de deleciones simples en el ADTmt de músculo. Se observa frecuentemente en pacientes de edad avanzada.

El **síndrome de NARP** (neuropatía, ataxia, retinitis pigmentosa) y el **síndrome de LHON** (neuropatía óptica hereditaria) no están asociadas a sordera. ^{1,6}

La hipoacusia neurosensorial en las enfermedades mitocondriales se presenta en un 42 a 70%, puede dar inicio en la infancia y puede ser el primer síntoma de la enfermedad. En adultos se ha descrito hipoacusia de inicio gradual, que afecta inicialmente las frecuencias altas, es bilateral, predominantemente simétrica, y progresiva hasta ser profunda. El resultado de la discriminación de la voz es variable, los PEATC y las EOA sugieren una afección coclear y retrococlear especialmente en hipoacusia debida a MELAS. El órgano de la audición es un blanco para la deleción del DNA mitocondrial lo que implica que la cóclea depende de una demanda de energía derivada de la fosforilación oxidativa mitocondrial. ^{1,3,8}

En enfermedades mitocondriales con hipoacusia progresiva el implante coclear ha resultado exitoso. ⁹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Buscar la relación entre las enfermedades mitocondriales e hipoacusia en los pacientes que acuden al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN).

Las citopatías mitocondriales se caracterizan por anomalías morfológicas, bioquímicas y genéticas de la mitocondria, que afectan a los tejidos de alta demanda de energía, en el oído interno, principalmente a la cóclea. Estas enfermedades llamadas encefalomiopatías de herencia materna, se han asociado a hipoacusia neurosensorial bilateral, simétrica y progresiva.

HIPÓTESIS

Los pacientes con citopatías mitocondriales como el Síndrome de MELAS, Síndrome de Kearns-Sayre, y el Síndrome de MERRF y la oftalmoplejía progresiva externa presentan una hipoacusia de tipo neurosensorial, bilateral, simétrica, que por su comportamiento progresivo llega a ser una sordera profunda, que incapacita el entorno social de un paciente, y que se presentará entre un 42% a un 70% de los pacientes con esta enfermedad.

OBJETIVOS

- Determinar la frecuencia de la hipoacusia en pacientes con citopatías mitocondriales del INNN con estudios audiométricos básicos (Audiometría tonal, logaudiometría, timpanometría y reflejo estapedial)
- Establecer las características de la sordera en relación a su inicio y evolución.
- Investigar el grado de hipoacusia existente entre las distintas citopatías mitocondriales.
- Establecer los patrones de lesiones mediante estudios audiológicos de Emisiones Otoacústicas y Potenciales Evocados Auditivos del Tallo Cerebral.
- Observar la sintomatología otológica asociada a la sordera mitocondrial

JUSTIFICACIÓN

Las citopatías mitocondriales representan a un grupo de enfermedades progresivas que afectan a múltiples órganos con alta demanda de energía entre ellos el oído, generando sordera progresiva, de aquí su expectativa de estudiar este fenómeno y su comportamiento en estos pacientes.

Es importante conocer los patrones de daño auditivo mediante estudios audiológicos especializados como emisiones otoacústicas (EOA) y potenciales evocados auditivos del tallo cerebral (PEATC)

Es necesario que se inicien estrategias de rehabilitación auditiva en forma temprana en los pacientes con deterioro auditivo por enfermedades mitocondriales, con la finalidad de mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

METODOLOGÍA

Diseño

Este es un estudio observacional, transversal, prolectivo, de tipo descriptivo.

Grupo de estudio

Pacientes que tienen el diagnóstico de citopatía mitocondrial, establecidos por historia clínica y biopsia muscular en el servicio de neurología y genética, que son tratados en la consulta externa del INNN.

Tamaño de la muestra

Son 23 pacientes que asisten a la consulta externa del INNN con diagnóstico de mitocondriopatías, que fueron estudiados en el departamento de neuro-otología en un periodo comprendido de marzo a agosto del 2005.

Criterios de inclusión

Todos los pacientes que asisten a la consulta externa de INNN, que son tratados por enfermedad mitocondrial en la consulta externa, clasificados con diagnóstico de Síndrome de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a infartos (MELAS), Síndrome de Kearns-Sayre (KSS), oftalmopatía crónica progresiva externa (CPEO), y síndrome de epilepsia mioclónica, miopatía mitocondrial y ataxia cerebelosa.(MERRF)

Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico de mitocondriopatías clasificados como Síndrome de NARP y LHON.

Variables

- Edad
- Sexo
- Diagnóstico de mitocondriopatía
- Sordera referida por el paciente
- Evolución de la sordera
- Umbral auditivo derecho
- Umbral auditivo izquierdo
- Logoaudiometría derecha
- Logoaudiometría izquierda
- Reflejo estapedial ipsilateral derecho
- Reflejo estapedial contralateral derecho
- Reflejo estapedial ipsilateral izquierdo
- Reflejo estapedial contralateral izquierdo
- Timpanograma derecho
- Timpanograma izquierdo

- Emisiones otoacústicas derecha
- Emisiones otoacústicas izquierda
- Potenciales evocados auditivos del tallo cerebral derecho
- Potenciales evocados auditivos del tallo cerebral izquierdo
- Síntomas otológicos acompañantes
- Estado neurológico

Consideraciones éticas

En este estudio se realizaron estudios audiológicos no invasivos, que no comprometen la integridad física ni mental del paciente.

Consideraciones financieras

- **Aporte financiero:** no se necesita
- **Recursos con los que se cuenta:** propios del INNN dentro del departamento de neuro-otología como cámara sonoamortiguadora, audiómetro, timpanómetro, equipo de emisiones otoacústicas y el de potenciales evocados auditivos del tallo cerebral (PEATC).
- **Recursos a solicitar:** no se requieren.
- **Análisis del costo a solicitar:** no se requiere.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa de análisis estadístico SPSS. Se aplicó la estadística descriptiva para el resumen de la información, con el uso de proporciones, medias, medianas y medidas de dispersión. Para la presentación gráfica se construyen diagramas de caja con los datos numéricos o de escala. Para los datos categóricos se usaron tablas de frecuencia. Las variables numéricas fueron analizadas usando la prueba de Mann-Whitney para obtener significancia estadística entre los diferentes grupos de diagnóstico de las enfermedades mitocondriales, tomando una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Se encontraron 23 pacientes con diagnóstico de mitocondriopatías, se excluyeron 9 pacientes, 2 de ellos por muerte y 7 pacientes por imposibilidad para la realización de estudios auditivos. Se incluyeron 14 pacientes, 8 del género masculino (57.1%) y 6 del femenino (42.9%). Los diagnósticos clínicos fueron: Síndrome de Kearns-Sayre en 4 pacientes, síndrome de MELAS en 1 paciente, síndrome de MERRF en 1 paciente, Síndrome de oftalmoplejía crónica progresiva externa en 4 pacientes y el resto de pacientes no fueron clasificables. (tabla 1)

En relación a la edad se observó una media de 37.5 años, mínima de 17 años, máxima de 69 años, una mediana de 32.5 años. (tabla 2)

La manifestación de sordera fue referida en 5 (37.5%) de los 14 pacientes, con una edad de inicio promedio de 46.6 años, de evolución lentamente progresiva en todos los pacientes. Se documentó la sordera mediante audiometría tonal en 6 pacientes en el oído derecho, 3 se clasificaron como hipoacusia neurosensorial leve, 2 como hipoacusia neurosensorial media, 1 como hipoacusia neurosensorial profunda (tabla 3). Para el oído izquierdo se documentó sordera en 5 pacientes, 3 como hipoacusia neurosensorial leve, 1 como hipoacusia severa, 1 como hipoacusia profunda. (tabla 4)

En la curva de logaudiometría derecha se encontró de tipo neurosensorial en 4 pacientes, 1 paciente con curva logaudiométrica de tipo neural. (tabla 5). En la curva logaudiométrica izquierda se encontró 3 de tipo neurosensorial, 1 no discrimina. (tabla 6). El reflejo estapedial ipsilateral y contra derecho se encontró ausente en 9 pacientes, el reflejo estapedial ipsilateral y contra izquierdo se encontró ausente en 6 pacientes. El timpanograma en oído derecho se encontró normal tipo A en 12 pacientes y únicamente 1 solo paciente con timpanograma tipo B y uno con tipo C, en oído izquierdo se encontró normal en 13 pacientes y un paciente con tipo B.

Las emisiones otoacústicas en oído derecho resultaron ausentes en todas las frecuencias en 9 pacientes, ausentes en frecuencias agudas en 4 pacientes y en un paciente se encontró normal (tabla 7); en el oído izquierdo se encontró: en 6 pacientes ausentes en todas las frecuencias, en 7 pacientes ausentes en frecuencias agudas y en un paciente se encontró normal (tabla 8). Los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral se encontraron con hipoacusia severa en 7 pacientes en oído derecho y en 5 pacientes en oído izquierdo, con hipoacusia periférica en frecuencias agudas se encontró en 2 pacientes en oído derecho y 4 en oído izquierdo, con PEATC normales se observó en 5 pacientes con el oído derecho y 5 pacientes con el oído izquierdo. (tablas 9 y 10)

La sintomatología otológica acompañante en estos pacientes fue principalmente el acúfeno en 6 pacientes y trastornos del equilibrio en 2 pacientes. (tabla 11).

En relación a la exploración neurológica de estos pacientes, las funciones mentales se encontraron alteradas en 2 pacientes, los nervios craneales afectados en 7 pacientes, de los cuales los más afectados fueron el III, IV y el VI. Las funciones motoras se observaron alteradas en 5 pacientes; las funciones sensitivas se alteraron en 3 pacientes; las funciones cerebelosas se alteraron en 4 pacientes. La marcha alterada se observó en 5 pacientes; reflejos patológicos en 1 paciente. Los signos meníngeos y atáxicos estuvieron ausentes en todos los pacientes. La prueba comparativa de Mann-Whitney observó $p < 0.400$ (diagramas de caja 1,2,3,4,5,6).

TABLAS

Tabla 1. Clasificación de mitocondriopatías

DIAGNÓSTICO	NÚMERO DE PACIENTES	%
Síndrome de MELAS	1	7.1
Síndrome de Kearn-Sayre	4	28.6
Síndrome CPEO	4	28.6
MERRF	1	7.1
Otros	4	28.6
Total	14	100%

Tabla 2. Edad

	EDAD (años)
Media	37.5
Mediana	32.5
Desviación estándar	15.24
Rango	52
Mínimo	17
Máximo	69

Tabla 3. Umbral auditivo derecho

UMBRAL AUDITIVO DERECHO	FRECUENCIA	%
Normales	8	57.14
Hipoacusia neurosensorial leve	3	21.42
Hipoacusia neurosensorial media	2	14.28
Hipoacusia neurosensorial severa	0	0.00
Hipoacusia neurosensorial profunda	1	7.14
Restos auditivos	0	0.00
Total	14	100.00

Tabla 4. Umbral auditivo izquierdo

UMBRAL AUDITIVO IZQUIERDO	FRECUENCIA	%
Normales	8	57.14
Hipoacusia neurosensorial leve	3	21.42
Hipoacusia neurosensorial media	2	14.28
Hipoacusia neurosensorial severa	0	0.00
Hipoacusia neurosensorial profunda	1	7.14
Restos auditivos	0	0.00
Total	14	100.00

Tabla 5. Curva de logaudiometría derecha

CURVA DE LOGOaudiOMETRÍA	FRECUENCIA	%
Normal	9	64.28
Conductiva	0	0.00
Neurosensorial	4	28.57
Neural	0	0.00
No discrimina	1	7.14
total	14	100.00

Tabla 6. Curva de logaudiometría izquierda

CURVA DE LOGOaudiOMETRÍA	FRECUENCIA	%
Normal	9	64.28
Conductiva	0	0.00
Neurosensorial	4	28.57
Neural	0	0.00
No discrimina	1	7.14
Total	14	100.00

Tabla 7. Emisiones otoacústicas derechas

EMISIONES OTOACÚSTICAS	FRECUENCIA	%
Normales	1	7.14
Ausentes en frecuencia agudas	4	28.57
Ausentes en todas las frecuencias	9	64.28
Total	14	100.00

Tabla 8. Emisiones otoacústicas izquierdas

EMISIONES OTOACÚSTICAS	FRECUENCIA	%
Normales	1	7.14
Ausentes en frecuencia agudas	7	50.00
Ausentes en todas las frecuencias	6	42.85
Total	14	100.00

Tabla 9. Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) derecho

PEATC	FRECUENCIA	%
Normales	5	35.71
Hipoacusia periférica en frecuencias agudas	2	14.28
Hipoacusia periférica severa (PEATC ausentes)	7	50.00
Hipoacusia neural	0	0.00
Total	14	100.00

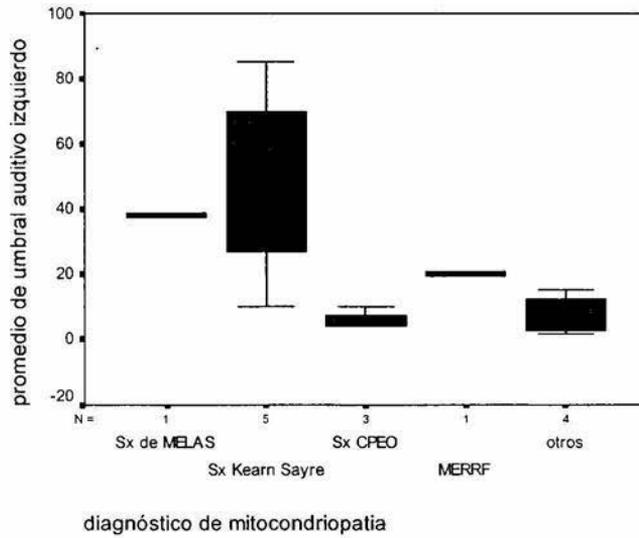
Tabla 10. Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) izquierdo

PEATC	FRECUENCIA	%
Normales	5	35.71
Hipoacusia periférica en frecuencias agudas	4	28.57
Hipoacusia periférica severa (PEATC ausentes)	5	35.71
Hipoacusia neural	0	0.00
Total	14	100.00

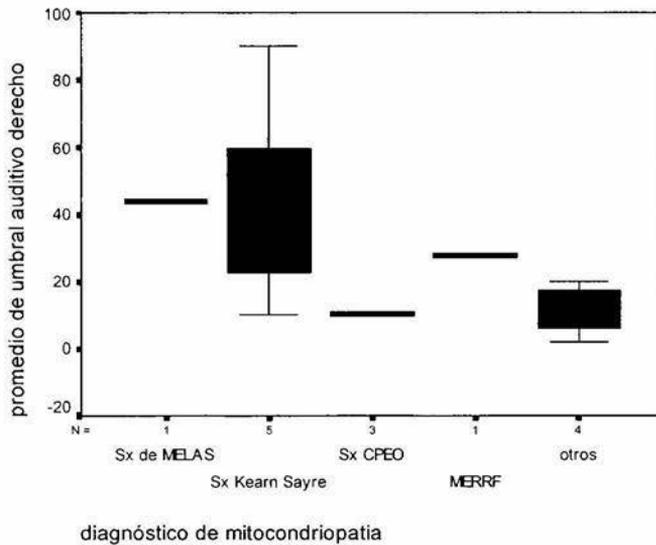
Tabla 11. Síntomas otológicos acompañantes

SÍNTOMAS	FRECUENCIA	%
Acúfeno	6	42.85
Vértigo	1	7.14
Mareo	1	7.14
Otros	1	7.14
Sin síntomas	5	35.71
Total	14	100.00

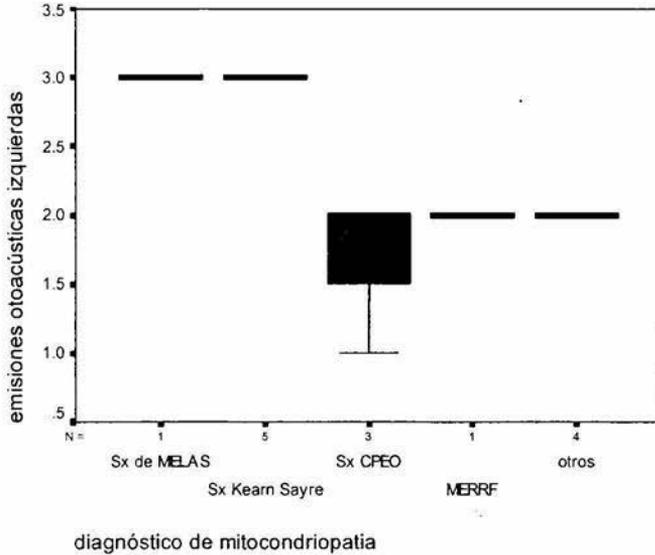
GRÁFICAS



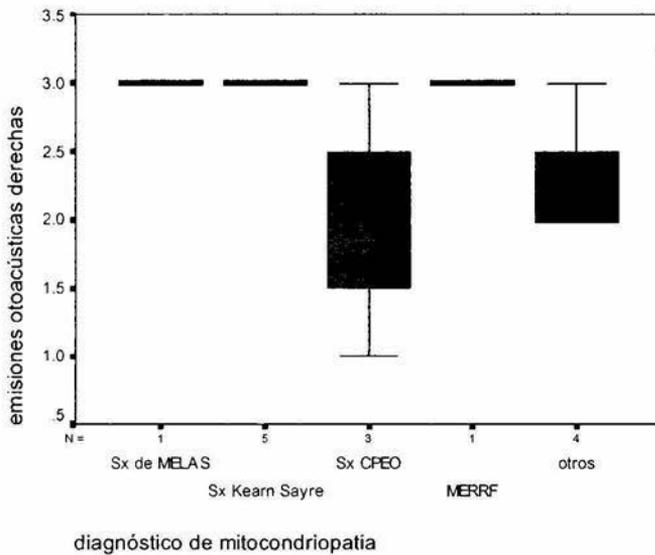
1. DIAGRAMA DE CAJA DE DIAGNÓSTICO/ UMBRAL AUDITIVO IZQUIERDO



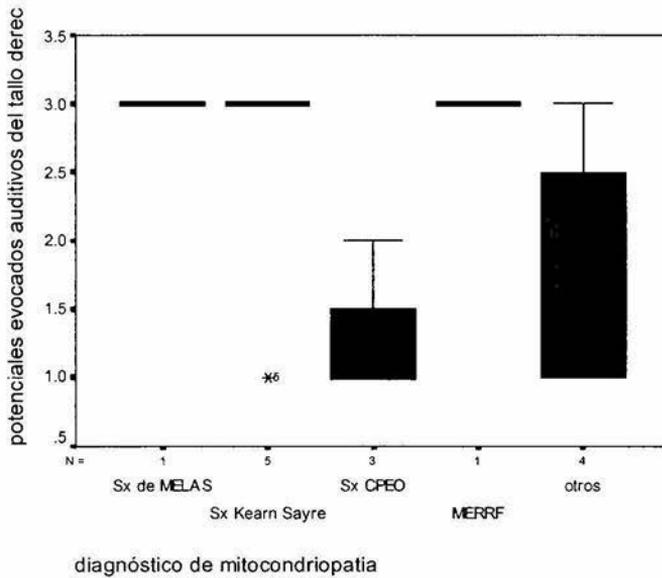
2. DIAGRAMA DE CAJA DE DIAGNÓSTICO/ UMBRAL AUDITIVO DERECHO



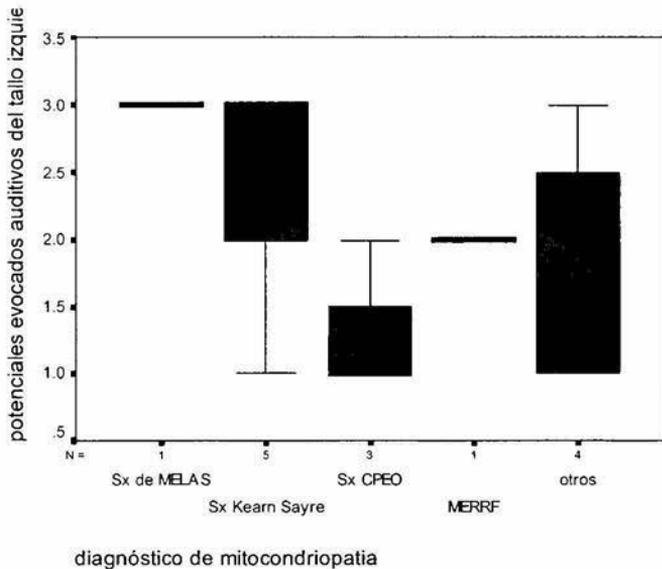
3. DIAGRAMA DE CAJA DIAGNÓSTICO/EMISIONES OTOACÚSTICAS IZQ.



4. DIAGRAMA DE CAJA DE DIAGNÓSTICO/EMISIONES OTOACÚSTICAS DERECHA.



5. DIAGRAMA DE CAJA DE DIAGNOSTICO/POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DEL TALLO CEREBRAL DERECHO.



6. DIAGRAMA DE CAJA DE DIAGNOSTICO/POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DEL TALLO CEREBRAL IZQUIERDO

DISCUSION

Las citopatías mitocondriales se caracterizan por un grupo de enfermedades progresivas que afectan a múltiples sistemas, principalmente el sistema nervioso y el oído, los investigadores establecen que estos pacientes presentan sordera progresiva de tipo neurosensorial bilateral, simétrica en un 42 a 70%, en este trabajo se observó al igual que otros autores, hipoacusia neurosensorial bilateral simétrica en 42.85 % por audiometría tonal, la curva de logaudiometría corroboró la hipoacusia neurosensorial, asociada a reflejos estapediales ausentes en el 64% y timpanograma prácticamente normal en todos los pacientes.

La sordera se confirmó con pruebas de emisiones otoacústicas por productos de distorsión, se observó disfunción coclear en el 92.85% de los pacientes, al encontrarse las emisiones otoacústicas ausentes en frecuencias agudas y en otros casos ausentes en todas las frecuencias, lo que demuestra un daño estructural y funcional de las células ciliadas externas del órgano de Corti, por lo que las emisiones otoacústicas no pueden ser evocados por un estímulo acústico, lo que refleja un proceso inactivo en la cóclea, en el cual no se produce la electromotilidad de la célula ciliada externa y no se genera energía mecánica en la cóclea. Al estar ausentes las emisiones otoacústicas se infiere en una hipoacusia neurosensorial media a profunda.

En los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral (PEATC) se demostró una hipoacusia periférica en el 64.28 %, se encontró ausencia de estos en las frecuencias agudas y en otros casos en todas las frecuencias, con reducción de la amplitud, prolongación de las latencias absolutas y ausencia de las ondas previas a las onda V. La prolongación de las latencias es el resultado del incremento en el tiempo en el que la onda viajera de la membrana basilar alcanza las zonas sanas de la cóclea. Esto ayuda a confirmar que las vías auditivas centrales están intactas en estos pacientes. En ningún caso los PEATC fueron indicativos de lesión neural. Las mitocondriopatías afectan tejidos de rápido intercambio metabólico. En todos los casos la hipoacusia fue coclear y se manifestó tanto en grados superficiales como profundos por lo que se infiere que tiene un patrón progresivo. El hecho de que la hipoacusia sea coclear permite la rehabilitación auditiva a diferencia de las hipoacusias de origen neural. Lo anterior justifica el estudio de audición en estos pacientes con el fin de identificar la hipoacusia y proveer rehabilitación necesaria que brinde mejor calidad de vida de por si deteriorada en estos pacientes.

La sintomatología otológica asociada fue principalmente el acúfeno debido a la disfunción coclear presente.

En la evaluación neurológica se observó que los pacientes con distintas citopatías mitocondriales se encuentran bastante funcionales para la adecuada realización de los estudios audiométricos.

Al realizar la historia clínica de cada uno de los pacientes no se observó ningún otro factor de daño auditivo en estos pacientes.

La sordera demostrada fue indistinta en ambos géneros, la edad fue principalmente adultos jóvenes con una inicio promedio de la sordera a los 46 años, su evolución fue lentamente progresiva. La sordera la expresaron solamente el 37.5% de los pacientes, el resto se refirió con adecuada audición, lo que los estudios audiométricos especializados demostraron un daño coclear subclínico en estos pacientes y daño severo en los que si manifestaron este síntoma.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES

- Se concluye en este trabajo de investigación que la enfermedad mitocondrial afectan principalmente a los tejidos de alta demanda de energía como es el oído, especialmente la cóclea.
- La mitocondriopatía más encontrada en este estudio fue el Síndrome de Kearns-Sayre y la oftalmoplejía progresiva externa.
- La edad de los pacientes con enfermedad mitocondrial se observó principalmente entre los adultos jóvenes.
- Se presentó hipoacusia neurosensorial , bilateral, simétrica y progresiva en el 42.85 % de los pacientes con enfermedad mitocondrial.
- Las emisiones otoacústicas como uno de los estudios más fidedignos de este estudio, demostró daño coclear en el 92.85% de los pacientes.
- Los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral establecieron hipoacusia periférica en el 64.28% de los pacientes e integridad de las vías neurales.
- La sintomatología otológica asociada fue principalmente el acúfeno en el 42%, seguida de los trastornos del equilibrio.
- Se recomienda para estos pacientes evitar el uso de fármacos ototóxicos, ambiente ruidoso laboral , además del seguimiento de los casos en el departamento de neuro-otología para establecer el momento en el que se requiera el uso de auxiliares auditivos e implementar otras terapias de rehabilitación como lectura labio- facial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Petra Zwiener MD, Ekkehard Wilichowski MD. Progressive Sensorineural Hearing Loss in Children With Mitochondrial Encephalomyopathies. *Laryngoscope* 2001;111:515-521.
2. Simone Bosbach, Cornelia Kornblum. Executive and visuospatial deficit in patients with chronic progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *Brain* 2003;126:1231-1240.
3. Sue C.M, Lipsett LJ, Crimmins DS. Cochlear origin of hearing loss in MELAS syndrome. *Ann Neurol* 1998;43:350-359.
4. Kim Cryns, Guy Van Camp. Deafness Genes and Their Diagnostic Applications. *Audiology and Neuro-Otology* 2004;9:2-22.
5. Narihisa Ueda MD, Takeshi Oshima MD. Mitochondrial DNA Deletion Is a Predisposing Cause for Sensorineural Hearing Loss. *Laryngoscope* 1998;108:580-584.
6. A.L. Andreu, R.Gonzalo-Sanz. Las enfermedades mitocondriales: una clasificación para el siglo XXI. *Neurología* 2004;19:(1):15-22.
7. Michael D. Seidman, Mumtaz J.Khan. Biologic Activity of Mitochondrial Metabolites on Aging and Age-Related Hearing Loss. *The American Journal of Otology* 2000;21:161-167.
8. Katsumasa Takahashi MD, Saamil N. Marchant, MD. Temporal Bone Histopathological and Quantitative Analysis of Mitochondrial DNA in MELAS. *Laryngoscope* 2003;113:1362-1368.
9. A.R. Sinnathuray, V. Raut. A review of Cochlear Implantation in Mitochondrial Sensorineural Hearing Loss. *Otology and Neuro-Otology* 2003;24:418-426.
10. Gurtler N, Lalwaani A.K. Etiology of syndromic and nonsyndromic sensorineural hearing loss. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2002;35(4):
11. Cyrille Barthelemy BSc, Helene Ogier de Baulny MD. Late-Onset Mitochondrial DNA Depletion: DNA Copy Number, Multiple Deletions, and Compensation. *Ann Neurol* 2001;49:607-617.
12. Oshima T MD, Ueda N MD. Bilateral Sensorial Hearing Loss Associated With the Point Mutation in Mitochondrial Genome. *Laryngoscope* 1996;106: 43-48.
13. Everland H. M.D. Audiologic findings in a family with mitochondrial disorder. *The American Journal of Otology* 1991; 12 (6): 459-465.
14. Kitamura K. Audiologic findings in patients with a point mutation at nucleotide 3243 of mitochondrial DNA. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106: 338-342.
15. Yamasoba T MD, Oka Y MD. Auditory Findings in Patients with Maternally Inherited Diabetes and Deafness Harbor a Point Mutation in the Mitochondrial Transfer RNA^{Leu} (UUR) Gene. *Laryngoscope* 1996; 106: 49-53.
16. Matsunaga T MD. Audiological features and mitochondrial DNA sequence in a large family carrying mitochondrial A1555G mutation without use of aminoglycoside. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114: 153-160.
17. Pickles J. Mutación in Mitochondrial DNA as a Cause of Presbycusis. *Audiol Neurootol* 2004; 9:23-33.