



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

---

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

ESPECIALIDAD EN:  
COMUNICACIÓN, AUDIOLOGÍA Y FONIATRÍA

**“Emisiones otoacústicas transientes, reflejos estapediales y potenciales provocados auditivos de tallo cerebral en pacientes con enfermedad de Charcot Marie Tooth tipo 1 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. WENDY CAROLINA SOSA DÍAZ**

ASESORES:

Dra. Diana Judith Gutiérrez Tinajero

Dra. Blanca Graciela Flores Ávalos

Dra. Rosa Elena Escobar Cedillo

Dr. Antonio Miranda Duarte



MÉXICO D.F. AGOSTO DEL 2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## DEDICATORIA

*A mis padres, Santiago y Ruby:*

*Por ser ejemplo de amor y humildad,  
de superación y honestidad,  
por cada oración y pensamiento.  
Por hacer de mis metas y sueños  
también suyos.*

*Los amo.*

## AGRADECIMIENTOS

*Ante todo agradezco a Dios por cada paso que me permite dar en su amor y por cuidar de toda la gente que amo.*

*A Santy, Clau, Diego y Leonardo, porque estoy en “deuda” de risas, amor y cariño para con ustedes.*

*A ti, Ben, por ser un “Sí” en mi vida, por impulsarme y nunca detenerme, por aceptarme y amarme, por fortalecerme día con día. Te amo y te admiro.*

*A mis abuelitos, tíos y primos, por darle significado a la palabra familia.*

*A Edith, Sofía, Mercedes, Alondra, María José, Karol y Sol, por permitirme ser parte de sus vidas.*

*A mis amigos y amigas de la Residencia, por hacer de estos tres años alegres y únicos. Mil gracias por las sonrisas, palabras de aliento y el cariño que me han brindado. Sepan que cuentan conmigo siempre.*

*A los Médicos que hicieron posible la realización de esta tesis: Dra. Blanca Flores, Dra. Diana Gutiérrez, Dr. Antonio Miranda y Dra. Rosa Escobar.*

*A mis maestras y maestros quienes con sus conocimientos contribuyeron a mi formación, en especial a la Dra. Guadalupe Leyva, Dra. Nieves Ocaña, Dra. Ariadna Canales, Dra. Alicia Villeda, Dr. Osorio y Dr. Valadéz.*

*A los pacientes, de quienes espero seguir aprendiendo.*

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>2. ANTECEDENTES</b>	<b>2</b>
Enfermedad de Charcot Marie Tooth	2
Neuropatía Auditiva	11
Definición	11
Incidencia	11
Prevalencia	11
Fisiología del sistema auditivo	12
Etiología de la Neuropatía Auditiva	14
Genética	14
Patogenia	15
Diagnóstico	16
Audiometría	16
Logaudiometría	17
Timpanometría y Reflejos estapediales	17
Emisiones otoacústicas	19
Potenciales provocados auditivos de tallo cerebral	22
Enfermedad de Charcot Marie Tooth y Neuropatía Auditiva	30
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>31</b>
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>32</b>
<b>5. HIPÓTESIS</b>	<b>33</b>
<b>6. OBJETIVO GENERAL</b>	<b>33</b>
<b>7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>33</b>
<b>8. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>34</b>
<b>9. RESULTADOS</b>	<b>38</b>
<b>10. DISCUSIÓN</b>	<b>47</b>
<b>11. CONCLUSIÓN</b>	<b>50</b>
<b>12. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>51</b>
<b>13. ANEXOS</b>	<b>55</b>

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Charcot Marie Tooth (CMT) es el desorden hereditario más común del sistema nervioso periférico, presentando entidades clínicas y genéticas heterogéneas. Se caracteriza por una debilidad lenta y progresiva, atrofia muscular y alteración de la sensibilidad, predominando en las porciones distales de las extremidades inferiores.

La hipoacusia en la enfermedad de CMT es una entidad rara, asociada a familias con neuropatía desmielinizante. De manera más frecuente, se ha relacionado con alteraciones del VIII Nervio craneal, manifestándose como prolongaciones en las latencias de las ondas o ausencia de estas, incluso en presencia de audición normal. El sentido de la audición nos permite enriquecer diariamente nuestra vida con los estímulos aferentes que llegan hasta las porciones más altas de la vía auditiva. A través de esta, el ser humano adquiere una característica distintiva que es el lenguaje. Una pérdida auditiva, o bien una alteración en la discriminación del lenguaje se traduce en dificultades constantes en la comunicación diaria del individuo.

En el curso de su evolución, la enfermedad de CMT puede presentar déficit auditivo probablemente causado por daño en el VIII Nervio craneal. Por este motivo, en estos pacientes resulta relevante estudiar detalladamente la integridad de la vía auditiva.

## ANTECEDENTES

### ENFERMEDAD DE CHARCOT MARIE TOOTH

La neuropatía de Charcot Marie Tooth (CMT) representa un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias del nervio periférico, su transmisión es con mayor frecuencia autosómica dominante, pero también puede ser autosómica recesiva y ligada al cromosoma X. Se ha calculado que 1 de cada 2,500 personas presenta alguna forma de CMT, lo que hace que sea el más frecuente de los síndromes neurológicos hereditarios <sup>1,2</sup>.

La enfermedad de CMT, se denomina también neuropatía hereditaria motora y sensitiva (HMSN) <sup>2</sup>.

Este síndrome fue descrito por tres médicos: Charcot y Marie, en París y Tooth en Londres, entre los años de 1886 y 1889, la entidad fue confirmada por Hoffmann en 1889. Los tres autores describieron con detalle los aspectos clínicos: debilidad en extremidades distales, deformidades en pie (pie cavo, dedos en garra) y atrofia muscular progresiva. No fue sino hasta 1974 que Thomas informó que la conducción nerviosa es extremadamente lenta <sup>2,4</sup>.

Las neuropatías hereditarias constituyen un grupo de enfermedades genéticas con mayor prevalencia en los seres humanos. A lo largo de las dos últimas décadas se ha utilizado una clasificación en función de los componentes lesionados del sistema nervioso periférico. Esta clasificación está en pleno cambio a merced de los nuevos conocimientos que la moderna genética molecular va aportando, no sólo para ordenar los distintos tipos según los modos de herencia y los genes involucrados, sino también ofreciendo nuevas técnicas diagnósticas y la posibilidad de un consejo genético orientado, así como la creación de modelos animales de gran utilidad para investigar nuevas herramientas terapéuticas<sup>4</sup>.

La determinación de *loci* genéticos mediante el análisis de ligamento y el aislamiento de genes que se expresan en la mielina periférica o en los axones ha permitido la división de las distintas formas clínicas y electrofisiológicas de HMSN con criterios genéticos, también nos ha permitido conocer proteínas fundamentales del sistema nervioso periférico, bien de expresión primaria en la célula de Schwann, bien de expresión principalmente neuronal. Entre éstas se incluyen proteínas estructurales de la mielina, proteínas de uniones *gap*, factores de transcripción, componentes de citoesqueleto, proteínas involucradas en el crecimiento y diferenciación celular,

receptores para factores neurotróficos, motores moleculares de los microtúbulos y proteínas con supuesta actividad enzimática <sup>4</sup>.

La neuropatía de CMT afecta a nervios motores y sensitivos. Sus características típicas son debilidad y atrofia muscular distal<sup>1,2</sup>, alteraciones de la sensibilidad y reflejos tendinosos profundos ausentes o hipoactivos. Los pacientes suelen presentar antecedentes de marcha en *stepage* con frecuentes caídas (1). Las alteraciones relativas a las deformidades de los pies (pies cavos) <sup>1,2</sup> se deben a la pérdida de la musculatura intrínseca de los mismos. A pesar de la afectación de los nervios sensitivos en la enfermedad de CMT, son infrecuentes los trastornos sensitivos y los cuadros dolorosos en los miembros <sup>1</sup>.

El inicio tiene lugar con mayor frecuencia durante el primer o segundo decenio de la vida, aunque no es infrecuente la presentación del proceso en la mitad de la vida adulta. La variación de la presentación es excepcionalmente grande, de manera que se pueden observar diversas manifestaciones clínicas <sup>1</sup>. En los últimos 30 años se han publicado numerosos casos de neuropatías con inicio de la enfermedad al nacer, con hipotonía marcada, llanto débil y debilidad para tragar y respirar. En estos niños el desarrollo motor estaba considerablemente enlentecido y algunos de ellos fallecieron en la infancia por la insuficiencia respiratoria y neumonía por aspiración. La biopsia del nervio mostró ausencia virtual de vainas de mielina <sup>6</sup>.

Existen numerosas formas de neuropatía hereditaria. El esquema de clasificación más empleado es el de Dick, el cual las divide en sensorimotoras (HMSN) y sensorioautonómicas (HSAN) y numera los subtipos. Los síndromes sensorimotors se conocen como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y tiene varios subtipos, los más frecuentes son el 1 y el 2 <sup>3,4</sup>.

**Tabla 1. Clasificación de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth <sup>1,2,6</sup>.**

<b>Tipo 1 (desmielinizante)</b>			
<b>Autosómico dominante</b>	Locus	Gen	Mecanismo
CMT1A	17p11.2-12	PMP22	Duplicación/mutación puntual
CMT1B	1q22-23	Po	Mutación puntual
CMT1C	Desconocido	Desconocido	Desconocido
CMT1?	10q21-22	EGR2	Mutación puntual
CMTX	Xq13.1	CX32	Mutación puntual
<b>Autosómico recesiva</b>			
CMT4A	8q13-21	Desconocido	Desconocido
	5q23-33	Desconocido	Desconocido
CMT4B	11q13	MTMR2	Mutación puntual
CMT4C	Ligada al cromosoma 5q23-q33 (forma clásica)		
CMT Lom	Ligada al cromosoma 8q24 (acompañado de sordera)		
<b>Tipo 2 (axonal)</b>			
<b>Autosómico dominante</b>	Locus	Gen	Mecanismo
CMT2A	1p35-36	Desconocido	Desconocido
CMT2B	3q13-22	Desconocido	Desconocido
CMT2C	Desconocido	Desconocido	Desconocido
CMT2D	7p14	Desconocido	Desconocido
CMT2E	8p21	NF-L	Mutación puntual
<b>Autosómico recesiva ligada al 1q21.2-q21.3</b>			
<b>Déjerine-Sottas</b>	Locus	Gen	Mecanismo
EDJ (CMT3)	17p11.2-12	PMP22	Mutación puntual
	1q22-23	P0	Mutación puntual
	10q21-22	Egr2	Mutación puntual
<b>Hipomielinización congénita</b>	Locus	Gen	Mecanismo
HC	1q22-23	P0	Mutación puntual
	10q21-22	EGR2	Mutación puntual
<b>Neuropatía hereditaria con parálisis por presión</b>	Locus	Gen	Mecanismo
NHPP	17p11.2-12	PMP22	Delección/mutación puntual

PMP22, proteína de la vaina de mielina periférica 22; Po proteína cero de la mielina; Cx32 conexina 32; EGR2 (krox\_20) gen de respuestas de crecimiento precoz 2; MTMR2 proteína relacionada con la miotubularina-2; NF-L cadena ligera del neurofilamento; HC hipomielinización congénita.

La enfermedad de CMT tipo 1 exhibe una reducción moderada o importante de la velocidad de conducción nerviosa, por debajo de 38 m/s en el nervio mediano, simétrica, que sugiere un defecto de la célula de Schwann <sup>4</sup>. Es el tipo más frecuente con anomalías en la vaina de mielina y presenta diversos subtipos:

- a) CMT-1A, autosómica dominante, producida por la duplicación del gen en el cromosoma 17, cuya función es la de producir la proteína 22 de la mielina periférica.
- b) CMT-1B, autosómica dominante, causada por mutaciones en el gen que interviene en la síntesis de la proteína cero de la mielina.
- c) CMT-1C, el gen que la causa produce anomalías en el axón de los nervios periféricos afectando los microtúbulos.
- d) CMT-X es dominante y se debe a una mutación puntual en el gen 32 de la conexina del cromosoma X.
- e) CMT-4 comprende diversos subtipos, es recesiva, autosómica, desmielinizante y sensorial. Cada uno de los subtipos es causado por una mutación genética diferente y los genes responsables no han sido identificados <sup>2</sup>.

El inicio es insidioso durante las dos primeras décadas de la vida, con deformidades músculo-esqueléticas, presentando atrofia de musculatura peroneal, de tibiales anteriores, en ocasiones gemelar, y después, de la musculatura proximal de las piernas, posteriormente, las extremidades superiores y la musculatura del tronco <sup>3</sup>. La afectación de las piernas confiere a los enfermos un aspecto de botella invertida, la debilidad muscular del compartimento peroneal y tibial anterior produce la caída del pie y la necesidad del paciente de levantar la rodilla, lo que produce una marcha equina, evolucionando a un pie cavo, la debilidad de los músculos intrínsecos de la mano le confiere a ésta un aspecto de mano de garra, los reflejos miotáticos quedan abolidos <sup>4</sup>.

Es una neuropatía uniforme con desmielinización difusa y marcada lentificación de la velocidad de la conducción nerviosa, la cual no cambia significativamente de nervio a nervio o de segmento a segmento, sin evidencia de bloqueo en la conducción o dispersión temporal del potencial. La velocidad de conducción nerviosa es frecuentemente menor al 50% de la normal, con pérdida axonal secundaria y afecta las fibras sensoriales periféricas y centrales, siendo este retardo mayor en los

primeros tres a cinco años de vida, encontrándose anomalías en los potenciales provocados somatosensoriales y el reflejo del parpadeo <sup>3</sup>.

El grado de afectación es leve a moderado y los pacientes mantienen la independencia incluso en la vejez, la biopsia del nervio sural muestra signos de desmielinización y remielinización con la formación de “bulbos de cebolla” que se corresponden con engrosamientos concéntricos de las prolongaciones de las células de Schwann<sup>6</sup>.

Los nervios pueden estar hipertróficos e incluso se pueden observar engrosados en la inspección cutánea, los hallazgos sensitivos son muy raros y se aprecia una disminución de la sensibilidad vibratoria <sup>4</sup>.

En la enfermedad de CMT tipo 1A existe una duplicación en el segmento 17p11.2 que segrega con la enfermedad, disponiéndose en tándem y está flanqueada por secuencias repetitivas, denominadas CMT 1A-REP, presentes en tres copias si hay duplicación o en una copia si existe delección. El entrecruzamiento desigual en la meiosis entre cromosomas homólogos daría como resultado la duplicación de un cromosoma y la delección en el homólogo. Se han descrito dos mutaciones puntuales en el gen para la proteína 22 de la mielina (PMP 22), localizado en el cromosoma 11 murino en una región que se corresponde con el cromosoma 17 humano, pudiéndose encontrar en brazo corto del cromosoma 17. El PMP 22 codifica un polipéptido de 160 aminoácidos que se expresa fundamentalmente en las células de Schwann y determina la producción de ARN en varios tejidos humanos <sup>4,6,7</sup>. El mecanismo se encuentra avalado por varios hechos: el hallazgo de un fenotipo más grave en un paciente con expresión homocigoto (cuatro copias), la existencia de pacientes con trisomías parciales del cromosoma 17p y enlentecimiento de la velocidad de conducción, y el descubrimiento de casos con una duplicación de menor tamaño que la habitual, pero que contienen dos copias del gen <sup>6</sup>. La enfermedad de CMT tipo 1A se ha asociado a hipoacusia.

En la enfermedad de CMT tipo 1B el gen candidato se encontró hasta 1993 <sup>6</sup>, tras la caracterización y clonación del gen de la proteína cero (P0) de la mielina, siendo la más abundante de la mielina en el sistema nervioso periférico, desempeñando un papel importante para hacerla compacta. Las mutaciones en el gen que codifica la P0 son heterocigotos y presumiblemente expresan la mitad de la dosis de la proteína normal (efecto dominante-negativo). Se ha postulado que actúa como una molécula de adhesión hemofílica en el mantenimiento de la mielina <sup>5,6</sup>, compuesto de una

parte extracelular, una intracelular y un campo transmembrana, siendo la porción extracelular la que juega un rol importante en el mantenimiento y compactación de la mielina periférica<sup>8</sup>.

La enfermedad de CMT tipo 1C se ha publicado en al menos dos familias que no mostraron ligamiento a los cromosomas 1 ni 17; este hecho sugiere la posibilidad de un tercer locus para la enfermedad de CMT-1 autosómico dominante y amplía el espectro de la heterogeneidad<sup>6</sup>.

La enfermedad de CMT autosómica recesiva no debe asumirse a menos que se haya examinado clínicamente a ambos padres y, de manera preferible, con estudios neurofisiológicos, ya que los signos de la enfermedad pueden ser muy leves, la realización de estudios genéticos en formas autosómicas recesivas es mucho más complicada que las dominantes, debido a la escasez de familias que la presentan y a que, generalmente, las fratrías suelen ser muy cortas, hasta ahora se han descubierto cuatro *loci*<sup>6</sup>.

En la enfermedad de CMT tipo 4A (forma tunecina) los marcadores del ligamiento se encuentran en el cromosoma 8q-21.1 y no se encuentra evidencia de heterogeneidad genética en las familias, se caracteriza por edad de inicio precoz y debilidad distal grave, hasta el momento se desconocen genes candidatos en esta región<sup>6</sup>.

En la enfermedad de CMT 4B (neuropatía con desdoblamiento focales de mielina), la biopsia se caracteriza por engrosamientos o desdoblamiento focales de la vaina de mielina, el *locus* para una larga familia con alto índice de consanguinidad se ha hallado en el cromosoma 11q23<sup>6</sup>.

En la enfermedad de CMT 4C (forma clásica) un tercer *locus* se ha encontrado en dos largas familias argelinas consanguíneas, cuyas manifestaciones clínicas, electrobiológicas y neuropatológicas semejan a las formas autosómicas dominantes de CMT-1<sup>6</sup>.

La enfermedad de CMT Lom se acompaña de sordera que suele comenzar alrededor de la tercera década de la vida, los marcadores genéticos han sido significativos para un *locus* localizado en el cromosoma 8q24<sup>6</sup>.

La enfermedad de CMT ligada al cromosoma X se deduce observando el árbol genealógico y viendo que no existe transmisión varón-varón. El patrón clínico es bastante uniforme en las diferentes familias, los varones experimentan síntomas en la primera década y el grado de afectación suele ser bastante importante, las

mujeres no suelen presentar síntomas hasta el final de la segunda década de la vida o más adelante, en general, muestran signos escasos de enfermedad <sup>6</sup>.

En la enfermedad de CMT tipo 2 se observa un fenotipo muy similar al del tipo 1 si bien la edad de inicio es más variable y, en muchas ocasiones, más tardía. Los nervios periféricos no están engrosados, los músculos de la mano están menos afectados mientras que los músculos plantares suelen presentar mayor debilidad y atrofia, las formas autosómicas recesivas suelen ser más agresivas que las dominantes, algunos pacientes acaban necesitando silla de ruedas, en ocasiones los pacientes asocian otros rasgos como la sordera, parálisis de las cuerdas vocales y retraso mental <sup>1,4</sup>.

Se conoce como la forma neuronal o axonal, presenta velocidad de conducción nerviosa motora (VCM) periférica normal o mínimamente descendida y atrofia axonal primaria con mínima afección de la mielina de las fibras nerviosas. La prevalencia es similar a la del tipo 1 y es heterogénea debido a que existen varios posibles loci genéticos relacionados con la enfermedad y debido a que la transmisión autosómica dominante es el modo principal de herencia pero existen familias aisladas con transmisión autosómica recesiva <sup>1,5</sup>.

En la electrofisiología el valor de VCM es  $> 38$  m/s, se acompaña de una caída en la amplitud de los potenciales motores en los miembros inferiores, pero no siempre ocurre así en los miembros superiores, la biopsia de nervio sural demuestra pérdida de fibras mielínicas gruesas y *clusters* de regeneración con aumento de fibras mielínicas finas, las fibras existentes tienen fenómenos de atrofia axonal y ocasionales acúmulos intrazonales de neurofilamentos, la presencia de desmielinización es muy rara y no se observan “bulbos de cebolla”, existe atrofia neuronal primaria crónica con degeneración axonal difusa <sup>1,5</sup>.

Los estudios de relación genética han situado el locus de la CMT2 en el brazo corto del cromosoma 1 (1p35-36) y a esta variante se le ha denominado CMT2A, en un árbol genealógico de CMT2 se ha demostrado la relación con marcadores del cromosoma 3q13-q22, y a esta variante se ha denominado CMT2B. Es probable que la CMT2 tenga mayor heterogeneidad genética, dado que se han descrito pacientes con características de neuropatía axonal, debilidad del diafragma y parálisis de cuerdas vocales en lo que se ha denominada como CMT2C, otra forma ha sido denominada como CMT2D y se ha localizado en el cromosoma 7p14. Más recientemente se ha localizado en un árbol genealógico ruso un gen en el

cromosoma 8p21 denominado CMT2E y se ha observado una mutación en el gen de neurofilamento ligero <sup>1,5</sup>.

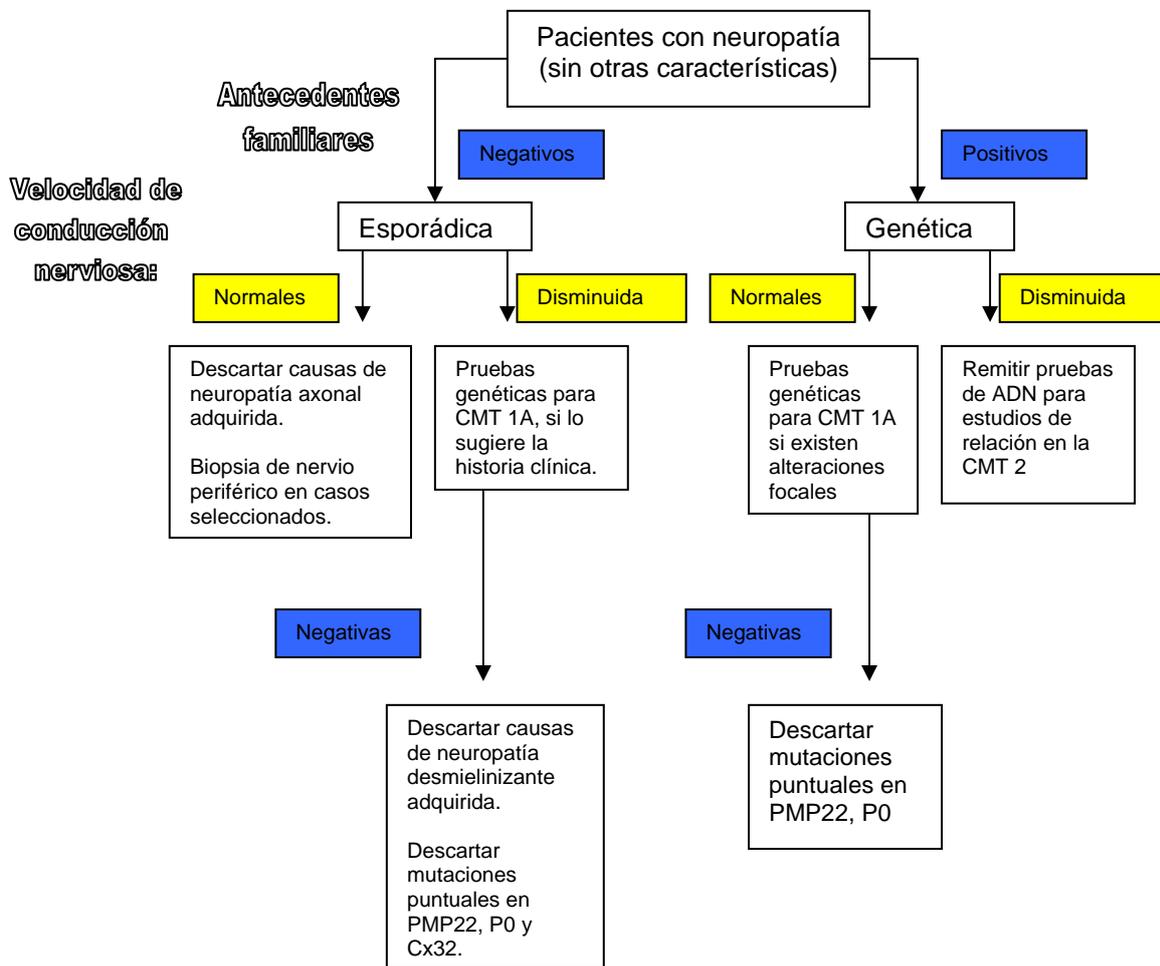


Diagrama de flujo 1.- Evaluación de los pacientes con presunta neuropatía periférica hereditaria CMT (modificado de Lynch y Chance) (1).

Dentro de la biología y patogénesis de la enfermedad de CMT, las proteínas defectuosas se expresan en las células de Schwann o en la neurona, concretamente en el axón, aun con variaciones fenotípicas, y en la historia natural de las distintas formas genéticas, se mantiene el cuadro clínico global de síndrome clásico de atrofia muscular peroneal. Los datos hasta ahora reportados parecen indicar que la degeneración axonal desempeña un papel muy importante en la aparición de la enfermedad, incluso en las formas desmielinizantes, la interacción célula de Schwann-axón está alterada, lo que puede causar cambios significativos en la fisiología axonal. El hecho de que la desmielinización de las células de Schwann pueda producir un daño axonal es importante para el tratamiento de la neuropatía

CMT, la regulación de la mielinización es compleja, y mutaciones en diferentes genes puede tener efectos distintos en la célula de Schwann por lo que el tratamiento puede resultar difícil y complicado, planteándose el uso de factores de crecimiento nervioso como el GDNF (*glial derived growth neurotrophic factor*) del que se conoce su capacidad de rescatar neuronas motoras degenerativas. El desarrollo de nuevas terapias está supeditado, sin duda, al conocimiento de la interacción entre la célula de Schwann y el axón neuronal.

La información orientada que se puede ofrecer a los enfermos y a sus familiares ha cambiado en los últimos años, la posibilidad de detectar la mutación subyacente a la enfermedad permite determinar qué miembros con riesgo en una familia pueden o no padecer la enfermedad, sin embargo el consejo genético debe presentarse de una forma global como actividad clínica y terapéutica. Los pasos fundamentales que deben darse antes de que se plantee la realización de cualquier prueba genética son los siguientes:

- 1.-Determinar el diagnóstico exacto del tipo de neuropatía, para lo que se requiere de un estudio electrofisiológico exhaustivo y en ocasiones la biopsia de un nervio sural.
- 2.-Definir, en la medida de lo posible, la historia natural del proceso en el caso probando y en otros individuos de la familia.
- 3.-Dibujar un árbol genealógico completo y determinar la forma de herencia o que se trate de un caso realmente esporádico.
- 4.-Atender el requerimiento concreto, que puede ser desde una simple información del riesgo de recurrencia de la enfermedad en descendencia o en el propio consultando, caso de no estar afectado, hasta la solicitud de un diagnóstico prenatal.

## NEUROPATIA AUDITIVA

### Definición

El término neuropatía auditiva (NA) fue definido por primera vez en 1996 por Starr et al <sup>1,2</sup>. Se define como un desorden auditivo caracterizado por ausencia o anomalías en los potenciales provocados auditivos de tallo cerebral (PPATC), con preservación de la microfónica coclear (MC) y de las emisiones otoacústicas (EOAs). Clínicamente, la NA se manifiesta por una hipoacusia, generalmente bilateral, que va desde leve a profunda con pobre discriminación fonémica, función normal de las células pilosas externas (CPE) y ausencia de reflejos estapediales (RE) ipsilaterales y contralaterales <sup>1</sup>.

El sitio de lesión en la NA puede estar localizado a nivel de las células pilosas internas, el VIII Nervio Craneal (NC), así como en las sinapsis entre estos, motivo por el cual Foerst agrega al término NA el de sinaptopatía auditiva (SA) <sup>1,3</sup>. Por otro lado, Hood propone el término **desincronía auditiva** debido a la existencia de un desorden sensitivo más que neural basado en la ausencia de onda I de la electrococleografía (ECOG) y de los PPATC, la ausencia de neuropatía en otros sistemas del paciente a excepción del auditivo y en la pérdida de células pilosas internas (CPI) observada en huesos temporales de humanos con NA y en la evidencia de falta de sincronía neural halladas por Zeng y Kraus <sup>4</sup>.

### Incidencia

Existen pocos estudios sobre la incidencia de la NA en la población en general. En un estudio realizado en la Universidad de Colorado durante los años 2003 y 2004 se obtuvo una incidencia de 1 caso por 7092 nacimientos o bien 1.27 por cada 10,000 nacidos vivos <sup>5</sup>.

### Prevalencia

La frecuencia de ocurrencia de la NA en el estudio realizado por Foerst en pacientes con factores de riesgo fue de 0.94% mientras que en pacientes con pérdidas auditivas profundas fue de 8.44% <sup>3</sup>.

En un estudio realizado en 841 estudiantes hipoacúsicos con edades entre 2 a 20 años, en Irán se encontró una prevalencia del 1.55% <sup>6</sup>, mientras que en 282 niños con pérdida auditiva en Colorado se obtuvo una prevalencia de 6.0% <sup>5</sup>.

En la revisión realizada por Peñaloza se menciona que la prevalencia fue del 11% en población con hipoacusia permanente y del 0.2% en niños con factores de riesgo para hipoacusia <sup>7</sup>, en tanto que Madden estudió a 428 niños con hipoacusia obteniendo una prevalencia de 5.1% <sup>1</sup>.

### **Fisiología del Sistema Auditivo**

Para entender mejor lo que es una NA es necesario recordar la fisiología auditiva.

Cuando son activadas las CPI se libera glutamato a los receptores de las dendritas mielinizadas tipo I de células del ganglio espiral (neuronas de primer orden) con las cuales las CPI efectúan un contacto sináptico. Si la estimulación es suficiente para activar las células del ganglio espiral, estas generarán potenciales de acción en sus axones mielinizados hacia las sinapsis de las neuronas del núcleo coclear en la unión ponto-medular del tallo cerebral. Estas neuronas de segundo orden envían la mayoría de sus axones mielinizados al complejo olivar superior (COS) contralateral de la parte superior del puente y del colículo inferior del mesencéfalo <sup>2</sup>.

Estas, a su vez, activan a las neuronas del cuerpo geniculado medial del tálamo desde donde se proyectan a las áreas auditivas primarias y secundarias del lóbulo temporal <sup>2</sup>.

Algunas neuronas del COS envían sus axones mielinizados vía eferente a través del haz olivococlear (HOC) del VIII NC hacia las CPE de ambas cócleas, con una mayor proyección contralateral que ipsilateral. La activación del HOC, que utiliza acetilcolina como neurotransmisor, inhibe las CPE y, por lo tanto, suprime su actividad. Los axones olivococleares no tienen contacto directo con las CPI y solo hacen contacto con las dendritas de las células tipo I del ganglio espiral que hacen sinapsis con las CPI <sup>2</sup>.

En contraste con las CPI, las cuales cada una de ellas hace sinapsis con las neuronas de tipo I del ganglio espiral, cada neurona tipo II del ganglio espiral hace contacto dendrítico con muchas CPE. Por lo tanto, el 90-95% de las células del ganglio espiral son neuronas con proyecciones largas de tipo I (auditivas), contrastando con el 5-10% de las neuronas de tipo II, las cuales tienen proyecciones más cortas (moduladoras), a pesar de que la relación de las CPE con respecto a las CPI es de al menos 3 a 1. La activación de las CPE es el principal contribuidor para la amplificación coclear, por medio de la cual ante sonidos bajos y moderados realiza la amplitud y la selectividad de frecuencias de las CPI. El amplificador coclear es el

responsable de esa sensibilidad exquisita, de la resolución de frecuencia y del rango dinámico de la audición normal y de las EOAs audibles. El daño de las CPE (característico de algunos, pero no de todos los tipos de pérdidas auditivas sensorineurales) reduce la actividad del amplificador coclear y por lo tanto reduce la vibración coclear ante sonidos bajos y moderados. El resultado del daño de las CPE se manifiesta en la necesidad de intensidades altas de sonido para poder excitar a las células internas. Clínicamente esto se observa en el audiograma como una elevación en los umbrales auditivos. La pérdida completa del amplificador coclear se manifiesta en elevaciones del umbral tonal de 40-55 dB HL <sup>2</sup>.

Queda claro que las CPI y CPE son receptoras de dos sistemas biológicamente distintos que difieren en su vulnerabilidad, genética y patología. Por lo tanto, las emisiones otoacústicas, generadas principalmente por las CPE no son un indicador confiable de la ausencia de patología en las CPI <sup>2</sup>.

Las neuronas del ganglio espiral no se proyectan únicamente a la vía auditiva central. También se proyectan al núcleo facial ipsi y contralateral en el puente, cuyos axones forman el VII NC, el cual a su vez inerva el músculo estapedio del oído medio. En un timpanograma normal (función adecuada del oído medio), la ausencia del reflejo estapedial del oído medio puede deberse a patología de las CPI, neuronas del ganglio espiral o del nervio auditivo, o bien a una patología del tallo cerebral que afecte núcleo coclear, núcleo facial o nervio facial. Es poco probable que la ausencia de reflejos estapediales ante los sonidos sea causada por una patología del tallo cerebral si existe respuesta del músculo tensor del tímpano ante estimulación táctil de la córnea, ya que este reflejo es mediado por el V NC, el cual tiene sus núcleos motores y sensitivos localizados en el tallo cerebral <sup>2</sup>.

El VIII NC es un nervio mixto formado por tres tipos de axones: (a) axones auditivos aferentes de las neuronas del ganglio espiral, (b) axones vestibulares aferentes y (c) axones eferentes del HOC, los cuales viajan con la división vestibular hasta que alcanzan la cóclea y son dirigidos, la mayoría, a las CPE. Los nervios craneales VII y VIII viajan juntos desde la unión pontomedular a través del conducto auditivo interno (CAI) hasta que el VII NC se separa de los nervios coclear y vestibular del VIII NC para llegar al oído medio. Existen patologías que afectan tanto al VII como al VIII NC, por ejemplo, la compresión por tumores en la región pontomedular, infección por virus del herpes zoster (varicela, Síndrome de Ramsay Hunt), así como neuropatías hereditarias <sup>2</sup>.

Los mejores ejemplos de neuropatías que afectan el VIII par craneal son las neuropatías hereditarias sensoriomotoras (HMSN), también conocidas como enfermedad de Charcot Marie Tooth (CMT). Estas tienen tanto edad de presentación variable como variabilidad en los síntomas asociados, patología y modo de herencia. Una minoría se asocia con pérdida de la audición, la cual también difiere en la edad de presentación, progresión y severidad <sup>2</sup>.

### **Etiología de la neuropatía auditiva**

Las condiciones médicas asociadas a la neuropatía auditiva son la asfixia neonatal, prematuridad, hiperbilirrubinemia neonatal, procesos infecciosos (meningitis, parotiditis), desórdenes inmunológicos (Síndrome de Guillain Barré), enfermedad febril inespecífica, enfermedad de CMT, defectos mitocondriales enzimáticos, degeneración olivo pontina cerebral, ataxia de Friedreich, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Ehlers Danlos, degeneración espinocerebelar, leucodistrofia, disgenesia gonadal <sup>8</sup>.

### **Genética**

Muchos casos de NA son esporádicos, sin embargo, existe herencia tanto autosómica dominante como recesiva. Varga encontró mutaciones del gen de la otoferlina en pacientes con neuropatía auditiva recesiva no sindrómica <sup>9</sup>.

En cuanto a la relación genética de la enfermedad de CMT y sordera se ha encontrado lo siguiente:

Las neuropatías hereditarias desmielinizantes ligadas al cromosoma X (Charcot Marie Tooth [CMTX]) causadas por mutaciones en el gen de la conexina 32 originan aproximadamente del 10% al 20% de todas las neuropatías hereditarias desmielinizantes y se han involucrado con hipoacusia, acúfeno y alteraciones de los PPATC <sup>10, 11</sup>. De igual manera se ha observado mutaciones en el gen de la proteína cero (MPZ) de la mielina que origina NA en pacientes con Charcot Marie Tooth <sup>12, 13</sup>.

Las mutaciones puntuales y deleciones en el gen de la proteína periférica de la mielina 22 (PMP22) en pacientes con CMT 1A ocasionan hipoacusia <sup>14</sup>. La sordera puede acompañarse también en la enfermedad de CMT Lom (CMT 4D), de tipo desmielinizante ligada al cromosoma 8q24 o también en la neuropatía CMT2 con parálisis de cuerdas vocales <sup>15</sup>.

## **Patogenia**

La degeneración de células del ganglio espiral puede ser el resultado de un daño o enfermedad de la neurona propiamente dicha, o bien puede ser el resultado de alguna condición patológica que afecte la cóclea. Por lo tanto, los síntomas de una NA pueden deberse a alguna patología a nivel coclear (CPI), a nivel de las neuronas de primer orden (células del ganglio espiral) o de una porción más distal del nervio <sup>16</sup>.

Exámenes post-mortem en la Ataxia de Friedreich y enfermedad de CMT mostraron degeneración de las células del ganglio espiral con o sin degeneración de CPI o con desmielinización del nervio auditivo; en estos casos la hipoacusia corresponde al desorden neurológico que presentan estos pacientes. Cuando existe una enfermedad perinatal como hiperbilirrubinemia, anoxia o hemorragia intracraneal, se produce una lesión neurológica central en la cual puede permanecer intacta la cóclea, lo cual explica las EOAs normales <sup>17</sup>.

En casos de lesiones aisladas del nervio auditivo se piensa que las CPI podrían estar involucradas <sup>18</sup>, por lo tanto el término de NA sería inadecuado ya que la lesión estaría restringida a la cóclea (endococlear). Teóricamente, los reflejos estapediales (RE) podrían ayudar a diferenciar la hipoacusia endococlear, en los cuales los reflejos están ausentes, de la NA, donde se encuentran presentes cuando la cóclea está intacta, aunque esto es difícil en los casos en los que coinciden ambas patologías <sup>17</sup>.

Starr estudió a una familia con mutación de la proteína cero de la mielina que se acompañaba de neuropatía hereditaria sensorio motora. Un sujeto afectado de 77 años de esta familia fue sometido a un examen histopatológico post-mortem de hueso temporal, encontrándose pérdida de células ganglionares, CPI sin alteraciones y una pérdida del 30% de CPE en la vuelta apical de la cóclea, compatible con la edad del paciente. Este tipo de patología coclear es similar a lo que se ha descrito como “hipoacusia sensorineural” asociada a neuropatía hereditaria periférica. Los cambios observados en las CPE así como la pérdida de EOAs se atribuyen a los cambios cocleares propios del envejecimiento más que a efectos de la neuropatía <sup>12</sup>.

La diferencia entre pérdida auditiva sensorial y neuropatía auditiva se puede ir perdiendo en el tiempo. Se han estudiado huesos temporales de pacientes hipoacúsicos en los cuales se observó pérdida tanto de CPI y CPE, así como una

disminución del número de células ganglionares. Tanto la enfermedad de Charcot Marie Tooth con pérdida axonal y con desmielinización, así como una combinación de ambos procesos, involucran al nervio auditivo <sup>12</sup>.

El estudio de una familia con neuropatía periférica y auditiva sugiere que esta última se relaciona con daño a las fibras nerviosas auditivas que comienza distalmente en el nervio mientras que las CPI permanecen intactas. La alteración en la fibra nerviosa produce una disminución de las aferencias neurales debido a: 1) la pérdida tanto de células ganglionares como de fibras nerviosas auditivas y 2) a la reducción en la tasa de descarga de las fibras nerviosas restantes. La des-sincronía en la descarga de estas fibras nerviosas es considerada un posible factor adicional que contribuye al desorden auditivo. Existen sitios en la periferia auditiva, además de las células ganglionares, que si se afectan podrían también originar una reducción y des-sincronía del nervio auditivo y por lo tanto el cuadro clínico de la NA. Estos sitios incluyen a las CPI, sinapsis entre las CPI y las dendritas del nervio auditivo, dendritas terminales del nervio auditivo, o dendritas y axones del nervio auditivo <sup>12</sup>.

### **Diagnóstico**

La anamnesis y la exploración clínica facilitan el diagnóstico. En las neuropatías auditivas es una prioridad la búsqueda de antecedentes hereditarios de neuropatías sensitivomotoras y los antecedentes de prematuridad, hiperbilirrubinemia, sufrimiento fetal agudo, anoxia perinatal y cuadros febriles intermitentes. La exploración neurológica y la resonancia magnética de los oídos internos y de los ángulos pontocerebelosos deben incluirse en la batería de pruebas diagnósticas para descartar como causa de la hipoacusia neurosensorial de estos pacientes un origen tumoral o una enfermedad hereditaria tipo neurofibromatosis I o II. Los estudios de genética molecular otológica también deben de practicarse en estos pacientes <sup>19</sup>.

La evaluación médica y audiológica debe incluir los siguientes puntos:

### **Audiometría**

Algunos pacientes con neuropatía auditiva no responden tan bien a los tonos puros como a los tonos modulados. Por lo tanto el médico audiólogo debe considerar el uso de tonos modulados en la audiometría para comparar los umbrales obtenidos con la audiometría estándar de tonos puros <sup>8</sup>.

La audiometría, tanto en niños como en adultos, tiene configuraciones variables, que van desde audición normal hasta hipoacusia profunda. Por lo tanto el médico debe de estar conciente de que la neuropatía auditiva puede presentarse con cualquier tipo de audiograma <sup>8</sup>.

### **Logoaudiometría**

El reconocimiento de la palabra presenta una disminución que puede ser atípica para la pérdida auditiva observada. La discriminación del habla es peor en pacientes con NA que en los pacientes con pérdidas sensorineurales <sup>8</sup>.

No es posible predecir cuánto estará disminuía la audición y la comprensión del habla debido a que el impacto de una NA es variable entre los individuos <sup>3</sup>.

Es importante llevar a cabo un diagnóstico diferencial entre una NA y anomalías en el procesamiento auditivo central (PAC), puesto que en ambas el paciente puede reflejar una alteración en la comprensión de la palabra. Sin embargo, la normalidad de los PPATC y de los RE, en los casos con anomalías en el PAC, lo diferencian de la NA <sup>20</sup>.

### **Timpanometría y Reflejos estapediales**

La timpanometría es el procedimiento por el cual se pueden determinar los cambios de la complacencia (admitancia) de la membrana del tímpano y de la cadena osicular por la variada presión de aire en el conducto auditivo externo. La presión de aire en el oído medio varía entre +50 y -50 mm de agua o daPa (deca Pascales). La impedancia acústica es la resistencia al movimiento vibratorio de la membrana del tímpano y de la cadena osicular cuando el sonido impacta sobre estas estructuras, la cual es medida en términos de complacencia. El rango normal de esta se encuentra entre 0.5 cm<sup>3</sup> y 1.50<sup>3</sup> cm o ml <sup>3, 21</sup>.

Los tipos de timpanogramas obtenidos con tonos de 226 Hz se clasifican en cinco tipos, según Liden y Jerger <sup>22</sup> :

- a) Timpanograma A: característico de una función normal en el oído medio. La admitancia pico cercana a 0 daPa o 0 mm de agua (con los rangos mencionados anteriormente), concuerda con un funcionamiento normal de la trompa de Eustaquio.

- b) Timpanograma As: es similar al tipo A excepto en su amplitud máxima, o admitancia estática, en la que se encuentra reducido, fenómeno típico de rigidez anormal en el oído medio causada por otoesclerosis.
- c) Timpanograma Ad: presenta una morfología timpanométrica y presión en oído medio normales, pero la admitancia pico es anormalmente alta. Se presenta en discontinuidad osicular o patología del tímpano como en las membranas neoformadas o placas de timpanoesclerosis.
- d) Timpanograma B: es de morfología plana, característica de líquido en oído medio, perforación de membrana timpánica, permeabilidad de un tubo para igualar presiones o cerumen impactado.
- e) Timpanograma C: se caracteriza por un pico a presiones muy negativas, típicamente -150 daPa. Un pico negativo en el timpanograma sugiere presión negativa similar en el oído medio, ya que la transferencia máxima de energía acústica sucede cuando hay una presión diferencial de 0 a lo largo de la membrana timpánica.

El reflejo acústico estapedial se registra como un cambio en la admitancia acústica del oído, que se observa durante la contracción del músculo del estribo <sup>23</sup>. La contracción de este músculo se registra ante un estímulo sonoro que tenga una intensidad entre 70 y 80 dB <sup>24</sup> (o hasta de 95 dB <sup>21</sup>), siendo esta contracción total y bilateral <sup>24</sup>, por lo tanto, una hipoacusia leve puede bastar para elevar el umbral reflejo más allá de la capacidad del sistema de medición de admitancia acústica. La patología del oído medio puede reducir la admitancia acústica del oído hasta el grado de que pueda resultar imposible identificar el efecto de la contracción del músculo del estribo <sup>23</sup>.

Los RE son esenciales para el diagnóstico de la NA. La ausencia de reflejos ha sido observada en casos de pacientes con NA con audición residual. La ausencia o el aumento de estos en presencia de niveles adecuados de audición podría deberse a descargas neurales desincronizadas en la vía auditiva aferente <sup>8, 25</sup>.

Cuando los RE se desencadenan entre 75 y 95 dB HL en 500, 1000 y 2000 Hz se confirma la existencia de una vía intacta entre las CPI de la cóclea, las fibras nerviosas primarias, el tallo cerebral, el cuerpo olivococlear y el nervio facial. Las EOAs normales son incongruentes en ausencia o aumento de los RE en las mismas frecuencias y ambos deben de estar presentes de manera concomitante. Cuando las EOAs están presentes y los RE ausentes, se debe de pensar fuertemente en una

Neuropatía/Des-sincronía auditiva. En este punto, se debe de realizar PPATC para confirmar el diagnóstico <sup>25</sup>.

### **Emisiones otoacústicas**

La existencia y naturaleza de EOAs provenientes del oído humano fue descubierta por Kemp en el año de 1978. El término emisión se refiere a la energía que puede ser liberada espontáneamente o en respuesta a una estimulación física <sup>26</sup>.

Las EOAs son sonidos encontrados en el conducto auditivo externo que se originan a partir de una actividad fisiológica vital y vulnerable dentro de la cóclea <sup>26</sup>. Se generan debido a la energía acústica de las células ciliadas externas del oído interno <sup>8</sup>. Existe evidencia experimental de que esta actividad está íntimamente asociada con la audición y se observan únicamente cuando el Órgano de Corti se encuentra en condiciones normales y el oído medio funciona sin anomalía alguna <sup>26</sup>.

Las EOAs representan el equivalente acústico de la microfonía coclear (MC). Ambas son procesos activos del oído interno, las cuales realzan la actividad del umbral y mejoran la sintonía del oído interno. El proceso activo de las CPE permite la amplificación del movimiento de la membrana basilar <sup>8</sup>.

No se necesitan electrodos para observar las EOAs porque no son fenómenos eléctricos sino respuestas vibratorias, por lo que se utilizan micrófonos para detectarlas y son convertidas en energía eléctrica para estudiarlas de mejor manera <sup>26</sup>.

### **Tipos de emisiones otoacústicas.**

Existen tres tipos de emisiones otoacústicas <sup>27</sup>:

1.-Emisiones otoacústicas espontáneas (SOAEs): se originan en ausencia de estimulación acústica externa.

2.-Emisiones otoacústicas provocadas por sonido, las cuales se dividen en dos grandes grupos.

a) Emisiones otoacústicas transientes (TEOAEs): se obtienen con clicks acústicos

b) Emisiones otoacústicas por productos de distorsión (DPOAEs): se obtienen con estímulos tonales en frecuencias específicas.

3.-Emisiones otoacústicas provocadas eléctricamente (EEOAEs): se obtienen a través de un estímulo aplicado directamente al oído interno.

### **Emisiones otoacústicas transientes (TEOAEs)**

Las TEOAEs son eventos acústicos complejos que pueden ser registrados en todas las personas que poseen una audición normal. Kemp notó que al utilizar un click como estímulo la respuesta era una onda, probablemente formada por diferentes componentes frecuenciales. Kemp notó también que la energía cercana a los 1500 Hz era producida en respuesta a los clicks y su amplitud se relacionaba con la magnitud del estímulo de manera compleja. A medida que la intensidad del estímulo aumenta, la amplitud de la respuesta se incrementa. El patrón de crecimiento de la respuesta es compatible con la entrada de energía en el conducto auditivo a partir del “amplificador coclear”, el cual proporciona una ganancia substancial de los estímulos de baja intensidad y alcanza una saturación para estímulos de mediana intensidad <sup>26</sup>.

Para medir las EOAs se utiliza el sistema ILO, el cual está compuesto de interfases análogo a digital y digital a analógico, un preamplificador, un micrófono y un *software* para manejar el estímulo y guardar los datos elaborados <sup>26</sup>.

La aplicación clínica más comúnmente utilizada de las TEOAEs involucra los clicks presentados a intensidades moderadas (80 dB de pico equivalente a SPL o 45 dB por arriba del umbral de percepción). Los clicks originan respuestas de amplio espectro que son más robustas en la región de las frecuencias medias, probablemente debido al hecho que la transmisión del oído medio es más favorable en las regiones entre 1000 y 3000 Hz <sup>26</sup>.

Las TEOAEs poseen una naturaleza no lineal y la intensidad mínima con las que estas pueden ser detectadas raramente corresponden con el umbral perceptual. Kemp observó que el umbral “aparente” de la respuesta depende del ruido del registro así como del estado del oído durante el examen. Por lo tanto es imposible estimar el umbral de audición a partir del umbral aparente de las respuestas de las emisiones, o bien, extrapolarlo a partir de las medidas de la amplitud <sup>26</sup>.

Las EOAs ocurren en presencia de función periférica normal, pero no constituyen la base de la audición <sup>26</sup>.

### **Respuestas obtenidas de los adultos**

Se ha observado que las respuestas de las TEOAEs difieren en cuanto a edad y sexo. Glattke, Robinette, Pafitis, Cumiskey y Herer en 1994 estudiaron a 505

pacientes con audición normal (umbrales de tonos puros de 20 dB o mejores para las frecuencias de 250 a 4000 Hz), con edades entre 2 y 83 años, observando que la *respuesta* disminuía a medida que aumentaba la edad. De igual manera se ha encontrado que son menos robustas en hombres que en mujeres <sup>26</sup>.

### **Influencia de la patología del oído medio en las emisiones otoacústicas.**

La patología del oído medio puede evitar el diagnóstico temprano en niños debido a que impide las adecuadas respuestas de las TEOAEs<sup>3</sup>. Los efectos de las enfermedades en el oído medio sobre las EOAs son complejos. En general, la patología del oído medio disminuye la amplitud y en ocasiones elimina la respuesta. Por ejemplo, una perforación timpánica modifica la transmisión hacia la cóclea, mientras que una membrana timpánica con miringoesclerosis modifica la transmisión de regreso (de la cóclea hacia el oído externo). Por lo tanto, para las aplicaciones clínicas es importante evaluar la función del oído medio para distinguir entre anomalías de este y una patología coclear <sup>26</sup>.

### **Emisiones otoacústicas y resultados audiométricos**

Las TEOAEs y los umbrales de audición derivan de la estimulación de la cóclea. Los parámetros de las TEOAEs se encuentran influenciados fuertemente tanto por los umbrales como por la distribución de las frecuencias de la audición normal y anormal de cada oído. Como regla general, cuando el promedio de la audición es mejor que 25 dB, las TEOAEs estarán siempre presentes. Cuando el promedio es menor de 45 dB, estarán ausentes. Cuando el promedio de audición se encuentra entre 25 y 35 dB HL las TEOAEs pueden estar presentes pero se encuentran generalmente reducidas en amplitud y en frecuencia <sup>26</sup>. A medida que pérdida auditiva sobrepasa los 35 dB, las EOAs transientes estarán ausentes <sup>8</sup>.

Cuando todas las frecuencias entre 250 Hz y 8 KHz están por arriba de 20 dB HL, las TEOAEs se encuentran presentes en el 99% de los oídos. Si se encuentran por debajo de los 40 dB HL, las TEOAEs estarán ausentes en el 100% de los oídos con pérdida auditiva periférica <sup>26</sup>.

Para la identificación de una pérdida auditiva, un porcentaje de reproducibilidad del 50% o más significa que una porción del audiograma tiene niveles de umbrales por arriba de 25 dB HL <sup>26</sup>.

Ha sido inesperado observar que pacientes con NA tienen EOAs normales aún cuando presenten pérdidas auditivas de severas a profundas. Estos pacientes con pérdidas mayores de 30 a 40 dB no solo tienen EOAs sino que sus respuestas son muy fuertes; al menos inicialmente, cuando tienen menos de dos años de edad <sup>8</sup>.

### **Potenciales provocados auditivos de tallo cerebral (PPATC) y/o electrococleografía (ECoG)**

Ambos estudios pueden ser utilizados para medir tanto los potenciales sensoriales (cocleares) y neurales (VIII NC y tallo cerebral) de la vía auditiva. Los PPATC originan series de cinco a siete ondas de 1ms de diferencia que demuestran la transmisión secuencial de la sincronía de los potenciales de acción del VII NC en su trayecto a través de la vía auditiva hasta el cerebro. A medida que la pérdida auditiva se incrementa, la morfología de las ondas cambia y estarán ausentes en personas con pérdida auditiva sensorineural profunda <sup>8</sup>.

Los potenciales auditivos se han clasificado por su latencia en tres grupos principales: potenciales auditivos de latencia corta, potenciales auditivos de latencia media y potenciales auditivos de latencia larga <sup>28</sup>.

Los potenciales provocados auditivos de latencia corta son respuestas eléctricas de la vía auditiva que ocurren en los 10 a 15 mseg posteriores a un estímulo acústico apropiado en sujetos normales. En este tipo de potenciales se incluye la ECoG y los PPATC <sup>29</sup>.

La ECoG consiste en una respuesta eléctrica de la cóclea y del nervio auditivo ante la estimulación acústica. Esto incluye (1) la microfónica coclear (MC); (2) el potencial de sumación (PS); y (3) el potencial de acción compuesto del nervio auditivo. La MC y el PS son receptores de las células pilosas. El potencial de acción compuesto del nervio auditivo se refiere a la activación completa del nervio que se genera por las fibras nerviosas auditivas primarias <sup>29</sup>.

Los PPATC son respuestas generadas por el nervio auditivo, tallo cerebral, y, quizás, por estructuras subcorticales. La mayoría de sus componentes provienen de múltiples fuentes, por lo que no es posible atribuir a una sola estructura anatómica el origen de una onda determinada de los PPATC <sup>29</sup>.

Los términos “electrococleografía ” y “potenciales provocados auditivos del tallo cerebral” son inapropiados ya que (1) el componente más prominente de la “electrococleografía”, por ejemplo, el potencial de acción, no se origina de la cóclea,

sino de de las fibras primarias del nervio auditivo; (2) el primer componente de los “potenciales provocados auditivos del tallo cerebral” no se origina en el tallo sino en el nervio auditivo; y (3) los componentes tardíos pueden o no originarse, al menos en parte, por encima del tallo cerebral. A pesar de esto, los dos términos son utilizados por los conocedores del tema <sup>30</sup>.

### **Características del estimulador**

El estímulo preferido para la investigación clínica neurológica del nervio coclear (VIII) y de la vía auditiva del tallo cerebral es el “click”, producido por el envío de una onda eléctrica cuadrada de 100-200 msec de duración en el conducto auditivo externo <sup>29</sup>.

La intensidad de los clicks varían de acuerdo a la escala de los decibeles (dB) y son necesarios controles adecuados del estimulador para lograr esto, con pequeños incrementos de 5 dB. La intensidad máxima necesaria es de 110-130 picos equivalentes al nivel de presión sonora (pe SPL), esto se refiere a una medición estándar de la “intensidad” de un sonido. La tasa de presentación del estímulo debe de seleccionarse de 0.5-100 por segundo <sup>29</sup>.

Se recomienda que los electrodos se sitúen sobre la piel cabelluda con la técnica necesaria para reducir la impedancia eléctrica a menos de 5 KOhms y de la siguiente manera: (1) en el vértex en el cuero cabelludo (electrodo en la posición Cz del Sistema Internacional 10-20 del Electroencefalograma) y (2) sobre el lóbulo de la oreja izquierda y derecha (posiciones A1 y A2 del Sistema 10-20) o bien en el proceso mastoideo izquierdo y derecho (M1 y M2) .El electrodo “tierra” debe de colocarse en cualquier lugar del cuerpo. Por comodidad se recomienda situarlo en la cabeza, por ejemplo, en el cráneo en una posición frontal medial (posición Fz del sistema 10-20) <sup>30</sup>.

El click puede ser de condensación (el movimiento de la membrana timpánica es hacia adentro) o de rarefacción (movimiento opuesto). La polaridad del click (rarefacción o condensación) afecta tanto la latencia como la morfología de las ondas. Generalmente se utiliza un solo tipo de click para obtener los potenciales auditivos, pero al alternar la polaridad de estos disminuyen los artefactos o se puede diferenciar la onda I de la microfónica coclear. Sin embargo, como la amplitud de esta onda tiende a ser mayor con los clicks de rarefacción y debido a que su reconocimiento es esencial para la interpretación clínica del estudio, se utiliza generalmente este tipo de click <sup>29</sup>.

El ruido blanco se utiliza para enmascarar el oído no estimulado debido a que en el estudio monoaural con clicks de alta intensidad se puede originar un estímulo al oído contrario y producir ondas confusas<sup>29</sup>. Los clicks estimulan no solo el oído ipsilateral sino que también viajan a través del hueso y la conducción aérea para estimular el oído contralateral. Por lo tanto el oído contralateral debe ser enmascarado con ruido blanco a una intensidad de 30 a 40 dB menos que la intensidad de los clicks en el oído estimulado<sup>29</sup>.

### **Amplificación, Promediación, Intensidad y Frecuencia del estímulo**

Los PPATC se registran mejor utilizando una amplificación de 200,000 a 500,000. Los filtros de paso-alto impiden la entrada de frecuencias que abarcan de 50 a 150 Hz y los filtros de paso-bajo impiden la entrada de 3000Hz. El promediador se programa para un barrido de 10 a 12 mseg. El barrido automático debe programarse para 1000 repeticiones, aunque en ocasiones será necesario continuar hasta 2000 repeticiones para asegurar una respuesta adecuada<sup>29</sup>.

La intensidad del estímulo recomendado por la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica recomienda que la intensidad del estímulo oscile entre 40 y 120 dB peSPL<sup>30</sup>, sin embargo para aplicaciones neurológicas la intensidad del clic se programa inicialmente a 65 dB (SL o HL); si las ondas no están definidas se debe incrementar la intensidad 10 dB o más<sup>29</sup>.

La frecuencia del estímulo ideal para observar de manera adecuada las ondas es de 8 a 10/seg<sup>30</sup>.

### **Identificación de las ondas.**

Las siguientes normas se aplican de manera razonable con los resultados normales pero será más difícil aplicarlas a medida que el grado de anormalidad aumente<sup>29</sup>.

1.-La onda V aparece generalmente a los 5.5 mseg como el pico más prominente. Con un filtro de paso de banda de 100 a 3,000 Hz. en los PPATC con onda V ausente, la onda IV (si está presente) tendrá la forma de un triángulo isósceles con su base situada en la línea basal. El hecho de que no exista una depresión subsecuente por debajo de la línea de base indica que el pico en cuestión no es una onda V. Las ondas IV y V interactúan para presentar una variedad de patrones. En sujetos normales, la onda V es el componente más confiable y consiste en una positividad prominente seguida de una deflexión larga y negativa que origina un

cambio de la positividad hacia la negatividad de la línea basal, hasta llegar debajo de la línea horizontal que biseca los picos <sup>29</sup>.

Aún en presencia de anomalías del tallo cerebral, la onda V puede ser identificada debido a ciertas características: es relativamente resistente a frecuencias altas de estimulación (100 por segundo) y especialmente, es resistente a intensidades bajas. Aun con umbrales de 10 dB o menos se puede observar su negatividad característica <sup>29</sup>.

2.-La onda I aparece a más de 1.4 mseg después de presentarse el estímulo <sup>29</sup>.

La forma más fácil de aumentar la resolución de la onda I es incrementar la intensidad del estímulo y disminuir su frecuencia. Si esta medida falla se debe registrar la onda con un electrodo de referencia en el conducto auditivo externo <sup>31</sup>.

3.-La onda III aparece entre la onda I y V, aproximadamente equidistantes a menos de que existan anomalías. La onda III puede presentar dos picos, en cuyo caso se debe de tomar un punto medio para determinaciones de latencia. La ausencia de la onda III, por sí misma no constituye una anomalía <sup>29</sup>.

4.-Las ondas II, IV y VI no se utilizan para interpretaciones clínicas de los PPATC <sup>29</sup>.

La siguiente tabla muestra los valores de latencia absoluta e interonda (interpico) para sujetos normales <sup>28</sup>.

<b>Latencia En ms.</b>	<b>Onda I</b>	<b>Onda III</b>	<b>Onda V</b>	<b>Interonda I-III</b>	<b>Interonda III-V</b>	<b>Interonda I-V</b>
<b>Hombres adultos</b>	1.65	3.79	5.82	2.14	2.02	4.16
<b>Mujeres Adultas</b>	1.62	3.74	5.58	2.12	1.86	3.97

En el Instituto Nacional de Rehabilitación (área de Comunicación Humana), de acuerdo a sus estándares establecidos, los hallazgos obtenidos en los PPATC se clasifican conforme a los resultados en los umbrales como sigue: 30 dB audición normal, 40 dB hipoacusia superficial, 50-60 dB hipoacusia media, 70-80 dB hipoacusia severa,  $\geq$  90 dB hipoacusia profunda, todas para tonos altos.

## **Factores técnicos que afectan los resultados de los PEATC**

### **1.-Intensidad del click**

Los cambios de intensidad producen alteraciones en la amplitud y latencia de todas las ondas de los PPATC. A medida que disminuye la intensidad del click disminuye la amplitud y aumenta la latencia. Por cada decibel de disminución en intensidad aumenta 0.03 msec la latencia <sup>29</sup>.

### **2.-Frecuencia del click**

Al aumentar la frecuencia de los clicks aumenta la latencia absoluta de todas las ondas de los PEATC y disminuye la amplitud de la mayoría. De igual manera aumentan las latencias interpico y pueden modificarse la amplitud de las ondas I, III y V <sup>29</sup>.

### **3.-Polaridad del click**

Los estímulos con clicks de rarefacción originan acortamiento de las latencias de las ondas I, aumento de las latencias interonda I-III y unas ondas IV y V acentuadas. Con los clicks de condensación se han encontrado respuestas variables para todas las ondas. Idealmente se debería de utilizar ambos tipos de estímulos en el registro de los PPATC pero esto no resulta práctico en la clínica. Al utilizar un solo tipo de estímulo se recomienda presentar clicks de rarefacción, ya que originan las ondas más claras en la mayoría de los casos. El estímulo de condensación puede ser utilizado en pacientes quienes la rarefacción no producen ondas claras o cuando la onda V se encuentra ausente <sup>29</sup>.

### **4.-Morfología del audiograma**

En pacientes con pérdida auditiva sensorineural se ha encontrado que la latencia de la onda I presenta un incremento súbito en 50-60 dB, en pérdidas auditivas en 4 a 8 kHz, mientras que la latencia de la onda V permanece sin alteraciones, por lo tanto la latencia interpico I-V es más corta que en los sujetos con audición normal <sup>31</sup>.

Las pérdidas auditivas en frecuencias altas se asocian generalmente a incrementos en la amplitud de la proporción de las ondas IV/V:I debido a que la porción subcortical de la vía auditiva que genera la onda V se origina de zonas más apicales de la cóclea. <sup>31</sup>.

Las pérdidas conductivas equivalen esencialmente a disminuciones del efecto que tiene la intensidad del estímulo en los PPATC y que se asocian con una nula o mínima disminución de las latencias interpico y con un incremento de la amplitud de

IV-V:I , a menos que sea compensada por un incremento en la intensidad del estímulo <sup>31</sup>.

#### 5.-Edad

A mayor edad existe un aumento en las latencias absolutas y en el pico de las ondas de los PPATC. Sin embargo, como regla general, estos incrementos son demasiado pequeños para cambiar los resultados de los PPATC de normal hacia anormal en un individuo <sup>29</sup>. Cabe mencionar que se deben de utilizar normas específicas para pacientes menores de 3 años <sup>28</sup>.

#### 6.-Género

Existe un acuerdo general de que las mujeres presentan latencias absolutas e interpico más cortas que los hombres, además de que en éstas la amplitud de casi todas las ondas tienden a ser mayores <sup>29</sup>.

#### 7.-Temperatura del cuerpo

Existe un aumento en las latencias absolutas e interpico con la disminución progresiva de la temperatura del cuerpo <sup>28</sup>, mientras que la hipertermia tiene efectos opuestos en los PPATC <sup>31</sup>.

### **Correlaciones clínicopatológicas**

Onda I: es una onda negativa registrada en el oído estimulado, es una manifestación del potencial de acción del VIII nervio craneal generado por el click en la porción del nervio más cercana a la cóclea <sup>29</sup>.

Ondas II y III: los estudios realizados hasta el momento sugieren que el núcleo coclear y el complejo olivar superior originan estas ondas respectivamente <sup>29</sup>.

Ondas IV y V: la evidencia disponible sugiere que la onda V se origina en el lemnisco lateral o en el colículo inferior, con tener una respuesta exacta hasta el momento. En términos de interpretación clínica no existe diferencia entre estas dos posibilidades ya que se encuentran muy cerca una de la otra <sup>29</sup>.

Ondas VI y VII: se especula que estas ondas provienen del cuerpo geniculado medial y de las radiaciones auditivas respectivamente. Debido a que estas ondas no aparecen de manera constante no se utilizan en la interpretación clínica <sup>29</sup>.

### **Análisis de los resultados**

En primer lugar se analiza la presencia de las ondas I, III y V.

Las mediciones deben de incluir lo siguiente <sup>30</sup>:

- 1.-Latencia del pico de la onda I.
- 2.-Latencia del pico de la onda II.
- 3.-Latencia del pico de la onda V.
- 4.-Intervalo interpico del complejo I-III.
- 5.-Intervalo interpico del complejo III-V.
- 6.-Intervalo interpico del complejo I-V.
- 7.-Amplitud de la onda I.
- 8.-Amplitud de la onda V.

Las latencias absolutas deben de medirse del borde más prominente del pulso generador (onda eléctrica del click). Las amplitudes se miden a partir de la línea de base del pre-estímulo o del pico inmediato que precede o sigue a la polaridad opuesta <sup>30</sup>.

### **Criterio para Anormalidades Clínicas**

Los criterios para una disfunción retrococlear incluyen lo siguiente <sup>30</sup>:

- 1.-Ausencia de las ondas I a la V de los PPATC que no se puede explicar por una pérdida auditiva severa o profunda mediante un examen audiométrico.
- 2.-Ausencia de las ondas que le siguen a las ondas I, II o III
- 3.-Prolongaciones anormales de los complejos I-III, III-V y de los intervalos interpico I-V. Los intervalos interpico I-III o III-V pueden estar anormalmente prolongados aún cuando se observe un intervalo I-V normal.
- 4.-Disminución anormal de la proporción de la amplitud IV-V/I, especialmente cuando se acompaña de otras anormalidades.
- 5.-Diferencias anormalmente aumentadas entre los dos oídos (diferencias interaurales) con respecto a los complejos I-III, III-V, y con respecto a los intervalos interpico I-V, cuando no se puede explicar por disfunción unilateral o asimétrica o por una disfunción del oído medio determinada por medio de pruebas audiométricas.

Es importante obtener una audiometría del paciente debido a que la aplicación adecuada de los puntos 1 y 5 anteriormente mencionados requiere del conocimiento de esta prueba.

## **Relaciones entre la audición y anomalías centrales de los potenciales provocados auditivos de tallo cerebral**

Parece no existir un efecto clínico importante de los desórdenes de la audición periférica en las latencias interpico de los PPATC. Por lo tanto si las ondas I, II y III son claramente visibles se pueden realizar interpretaciones respecto al estado de la conducción central de la vía auditiva al tallo cerebral. Si la onda I no se observa la porción de la vía entre el VIII nervio craneal y el puente no se puede interpretar<sup>28</sup>.

Si la onda I no se puede registrar, el audiograma puede ser de utilidad para estimar si la latencia de la onda V es apropiada para el grado de pérdida auditiva. Si la latencia de la onda V se encuentra fuera del rango normal, cabe la posibilidad de estar ante un retraso de la conducción de tipo retrococlear, aunque esta evidencia es mucho menos firme que la latencia anormal interpico I-III<sup>29</sup>.

### **Anormalidades en la latencia**

Cuando existe un defecto de conducción en la entrada del VIII nervio craneal hacia el tallo cerebral, la onda I se afecta solo si el defecto de conducción interfiere con el riego sanguíneo hacia porciones más distales del nervio o si ha transcurrido tiempo suficiente como para que ocurra una degeneración retrógrada<sup>29</sup>.

Cuando se observan las ondas I, II y V, la interpretación de las latencias interpico anormales pueden ser las siguientes<sup>29</sup>:

- (1) Latencia interpico I-III anormal: sugiere la presencia de un defecto de conducción entre la cóclea y la parte baja del puente.
- (2) Latencia interpico III-V anormal: sugiere la presencia de un defecto de conducción entre la parte baja del puente y el mesencéfalo.
- (3) Onda I ausente y latencia III-V normal: la ausencia del registro de la onda I se debe generalmente a un desorden auditivo periférico. Debido a esto el estado de conducción en el segmento entre el VIII nervio craneal y la parte baja del puente no puede ser determinado. La conducción de la parte baja del puente al mesencéfalo es normal.

### **Anormalidades en la amplitud**

La amplitud de las ondas I/V depende de dos variables: a) de la intensidad del estímulo y b) de la curva del audiograma. Por lo tanto, estos parámetros solo pueden

ser utilizados cuando los umbrales de audición con clicks son normales. Si existen dudas se debe de realizar una audiometría convencional <sup>29</sup>.

Las anomalías en la amplitud son causadas por: 1) un número reducido de fibras conduciendo la descarga del potencial de acción y 2) desincronización de la descarga secundaria a velocidades de conducción ampliamente diferentes (desmielinización que causa conducción muy lenta) <sup>29</sup>.

Es mejor ser un poco conservador con el uso de este parámetro y esperar a que la onda V sea de muy baja amplitud y poco definida antes de hacer la determinación de anomalía. Por lo tanto, cuando las ondas IV y/o V se encuentran ausentes o son de amplitud muy baja, la interpretación puede sugerir la presencia de un defecto de conducción en el sistema auditivo del tallo cerebral rostral a la parte baja del puente <sup>29</sup>.

### **Enfermedad de Charcot Marie Tooth y Neuropatía auditiva.**

Las investigaciones difieren entre sí. Se ha encontrado pacientes con PPATC sin alteraciones mientras que en otros se ha observado anomalías en los PPATC con prolongación de las latencias interpico I-III <sup>28</sup>.

Los PPATC son una prueba de sincronía neural, evalúan la habilidad de las neuronas para responder sincrónicamente y para mantener una resolución temporal precisa <sup>3</sup>.

Los pacientes con NA presentan ausencia (desincronía) de los PPATC aún cuando el nivel de su pérdida auditiva pudiera originar respuestas medibles. De hecho, no se obtienen respuestas en los PPATC aún cuando tengan niveles normales de audición <sup>8</sup>.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las neuropatías hereditarias motoras y sensitivas constituyen un amplio grupo de trastornos que varían tanto desde el punto de vista clínico como genético, tienen su máxima expresividad clínica en la edad adulta, pero su inicio puede acontecer en la infancia. Los dos grandes grupos en los cuales se dividen (desmielinizantes y axonales) presentan una gran variedad de síntomas en su evolución. Los pacientes con CMT cursan con afección no solamente a nivel musculoesquelético sino también con afección en otros sistemas. Dentro del tipo desmielinizante de CMT podemos encontrar alteraciones auditivas como hipoacusia y neuropatía auditiva.

¿La enfermedad de CMT tipo 1 altera los PPATC y los RE?

## JUSTIFICACIÓN

Las patologías auditivas afectan ampliamente la calidad de vida de las personas, sean niños o adultos. En la literatura mundial, existen pocos estudios específicos, en cuanto al área audiológica, tales como los PPATC, EOAs y RE que relacionen la Enfermedad de CMT con la hipoacusia y/o alteraciones auditivas, y especialmente en México no se ha abordado el problema a fondo.

Los tipos de CMT que con mayor frecuencia se han involucrado con sordera han sido el CMT 4D (CMT Lom), así como CMT 1A.

Debido a que el CMT tipo 1 es el de mayor presentación en la población en general, se decide investigar las alteraciones auditivas que podrían presentar, ya que una disminución en la capacidad auditiva además de las alteraciones sensitivas y motoras propias de la enfermedad, incidirían negativamente en la calidad de vida del paciente.

El contar con evidencia científica de las alteraciones en la vía auditiva que podrían existir en población Mexicana con CMT ayudaría a la detección temprana, ya que como es bien conocido, mientras más precoz sea la instalación de las alteraciones en esta vía, peor será el pronóstico de estos pacientes en cuanto a su comunicación, interacción social y educacional. De esta manera y al tomar en cuenta al paciente como un ser bio-psico-social, se contribuye a la rehabilitación integral del este con el fin de mejorar la calidad de vida del mismo.

## **HIPÓTESIS**

Los pacientes con enfermedad de CMT 1 presentarán alteraciones en la vía auditiva, que se manifiestan en los potenciales auditivos de tallo cerebral mediante alteraciones de los PPATC. Así mismo existirán alteraciones en los RE tales como ausencia o aumento de estos, mientras que las TEOAEs estarán presentes.

## **OBJETIVO GENERAL**

Conocer las alteraciones auditivas que existen en los pacientes con CMT tipo 1

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1.-Conocer las características de las EOAs transientes en pacientes con enfermedad de CMT tipo 1.
- 2.-Conocer las características de los PPATC en pacientes con CMT tipo 1.
- 3.-Conocer las características de los RE en estos pacientes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### **Diseño**

Estudio prospectivo, descriptivo, transversal y observacional.

### **Población y muestra**

Pacientes del Instituto Nacional de Rehabilitación con diagnóstico de Charcot Marie Tooth tipo 1, que acudieron a la clínica de enfermedades neuromusculares.

### ***Criterios de selección de pacientes***

#### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con enfermedad de CMT tipo 1 que aceptaron participar en la investigación, que presenten una velocidad de conducción nerviosa por debajo de 38 m/s en el nervio mediano, nervio radial, nervio peroneal y nervio sural, previamente diagnosticados por Médico en Rehabilitación en la clínica de enfermedades neuromusculares del Instituto Nacional de Rehabilitación.
- De ambos sexos.
- Sin importar edad.
- Sin importar tiempo de diagnóstico.

#### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con diagnóstico de CMT Tipo 2 u otra forma de neuropatía hereditaria.
- Pacientes que presenten perforación timpánica.
- Pacientes con timpanometría con curvas tipo B o C de Jerger, las cuales nos indican patología de oído medio.
- Pacientes con malformaciones de oído externo.
- Pacientes con enfermedades crónico degenerativas (Diabetes mellitus, hipertensión arterial, etc).

#### **Criterios de eliminación**

- Pacientes que no concluyan todos los estudios programados.

### **Descripción de las variables:**

1.-Charcot Marie Tooth: pacientes con diagnóstico de CMT tipo 1, con una velocidad de conducción nerviosa por debajo de 38 m/s de manera simétrica en los nervios mediano, radial, peroneal y sural.

2.-Neuropatía auditiva: caracterizada por ausencia o anomalías en los PPATC, con EOAs normales y ausencia de RE ipsilaterales y contralaterales

3.-Emisiones otoacústicas: las cuales deberán de estar presentes en todos los pacientes para cumplir con los criterios de Neuropatía auditiva. En este punto se tomará como adecuado o normal que el paciente presente una reproducibilidad  $\geq 85\%$ , amplitud de la respuesta  $>3$  dB, así como una estabilidad del estímulo  $> 85\%$ .

4.-Potenciales provocados auditivos de tallo cerebral: cuyos valores normales se describen en apartado previo. Las alteraciones son variables, ya que no existe un patrón patognomónico de la enfermedad.

5.-Reflejos estapediales: reportándose como ausentes o aumentados en presencia de niveles normales de audición.

### **Análisis estadístico:**

Se realizó estadística descriptiva calculando frecuencias para las variables cualitativas y promedios y desviaciones estándar para las cuantitativas. Se utilizó el paquete estadístico STATA 8.0.

### **Métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información:**

1. Se solicitó la participación de los pacientes previa información a los mismos y firma de consentimiento informado para llevar a cabo el estudio.
2. Durante los meses de Marzo a Mayo del 2008 se recolectaron de manera voluntaria pacientes con CMT tipo 1, los cuales fueron diagnosticados por Médico en Rehabilitación de la clínica de enfermedades neuromusculares, cumpliendo con los criterios de inclusión.
3. Se le programó una cita a cada paciente en el área de Audiología para realizar interrogatorio, el cual incluyó antecedentes heredofamiliares, antecedentes personales no patológicos, antecedentes personales patológicos y otros de importancia.
4. Se realizó otoscopia para corroborar permeabilidad del conducto auditivo externo e integridad de la membrana timpánica. En los casos en los que se

encontró cerumen impactado se retiró para asegurar la confiabilidad de los estudios requeridos.

5. Seguidamente se llevó a cabo la timpanometría. No se encontró ningún paciente con curva tipo "B" o "C" de Jerger, por lo que se procedió a realizar los RE y posteriormente las EOAs transientes dentro de una cámara sonoamortiguada.
6. A continuación se realizaron los PPATC, siendo necesario que el paciente se encontrara en decúbito supino, en reposo o dormido y en silencio. Se obtuvieron los umbrales de audición, las latencias absolutas de las ondas I, III y V, los intervalos interonda I-V, I-III y III-V, la relación de voltaje V-I, así como la curva de función latencia intensidad.
7. Los resultados obtenidos se registraron en una base de datos para cada paciente y se procedió a realizar su análisis estadístico.
8. Se interpretaron los resultados del análisis estadístico con conclusión y discusión

#### **Recursos Materiales:**

- 1.-Oscopio Welch Allyn
- 2.-Cámara sonoamortiguada: Acoustic Systems 800/749-1460 modelo 27740-F serie RO-252.
- 3.-Equipo de Emisiones Otoacústicas ILO-96 Analyzer de Otodynamics Limited compatible con PC
- 4.-Equipo de Potenciales Provocados Auditivos de Tallo Cerebral Nicolet Biomedical Viking Select de 2 canales.
- 5.-Impedanciómetro Zodiac 901, marca Madsen Electronics, bajo regulación de la ANSI S-3.39

#### **Recursos Humanos:**

- Médico Residente en la especialidad de Comunicación, Audiología y Foniatría.
- Médico adscrito al servicio de Rehabilitación.
- Médicos adscritos al servicio de Neurofisiología.
- Médico adscrito al servicio de Audiología.

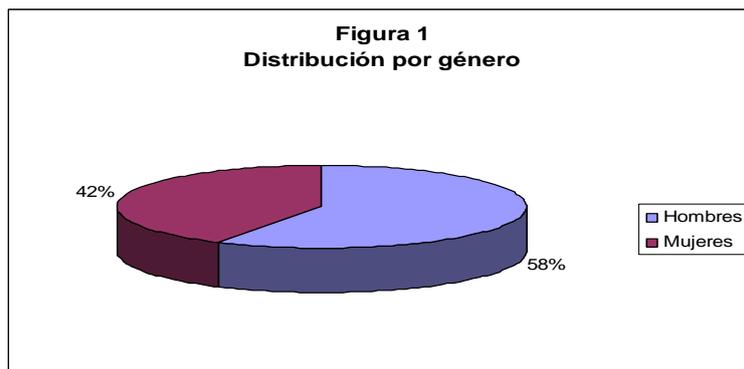
- Médico asesor en Estadística.

**Aspectos éticos:**

A cada paciente se le explicó en qué consistirá su participación en esta investigación. Una vez enterados del proceso, el cual no es invasivo ni representa riesgo alguno para la salud del paciente, firmaron el consentimiento para poder llevar a cabo los estudios que se requirieron para este fin. Cabe mencionar que la información que se obtuvo se manejó de manera confidencial y únicamente se utilizó para fines de la presente investigación.

## RESULTADOS

Fueron citados 26 pacientes con diagnóstico de CMT 1 para realizarles estudios audiológicos, de los cuales se excluyeron 2 pacientes, el primero por presentar perforación de la membrana timpánica y el segundo por diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución, permaneciendo dentro del estudio 24 pacientes, siendo 10 mujeres y 14 hombres (Figura 1). La edad promedio de los pacientes fue de 18 (desviación estándar de 8.35), con una máxima de 40 años y una mínima de 6 años.



### Antecedentes de importancia

Dentro del interrogatorio se refirieron antecedentes heredofamiliares de hipoacusia en 6 pacientes, la cual fue de presentación en edad adulta en padres o abuelos, sin causa aparente y sin confirmación ni tratamiento médico. Siete pacientes (seis de los cuales pertenecían a una misma familia) refirieron antecedentes de malformaciones craneofaciales (labio y paladar hendido) en primo de primer grado.

Todos los pacientes negaron presentar enfermedades crónicodegenerativas y uso de medicamentos ototóxicos

Solamente un paciente refirió exposición a ruido de taller mecánico durante 10 años.

El 83% de los pacientes cursaron con varicela, sin complicaciones. El 95% de los pacientes mencionó infecciones de vías aéreas de una a dos veces por año y todos negaron antecedente de otorrea.

### Tiempo de evolución de CMT 1

La evolución de la enfermedad fue de 6.8 años en promedio, con una desviación estándar de 3.6 años, siendo la evolución más reciente de un año y la más antigua de 15 años.

### Sintomatología

En cuanto a los síntomas auditivos solamente un paciente (4.17%) mencionó presentar sospecha de hipoacusia izquierda detectado por fallas a la discriminación fonémica a voz de intensidad normal, de un año de evolución, de inicio insidioso, evolución estable, con acúfeno bilateral, de tono agudo, intensidad leve, de segundos de duración, así como plenitud ótica bilateral de un año de evolución, que cede con maniobras de Valsalva.

### Exploración física

Durante la exploración física todos los pacientes presentaron una conducta auditiva de normoyente. No se encontraron datos relevantes en la otoscopía, rinoscopía ni en la exploración de cabeza y cuello.

### Estudios audiológicos

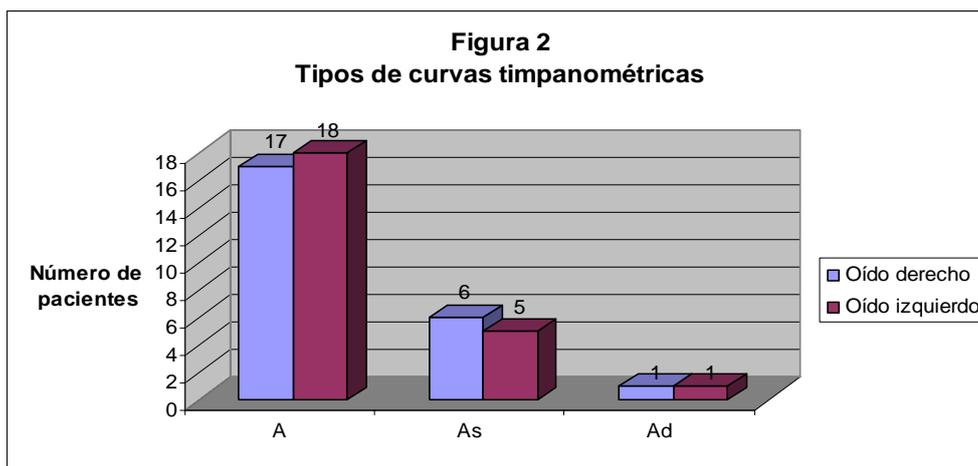
#### Estudio audiométrico

Por medio de la audiometría se confirmó hipoacusia superficial derecha por promedio de tonos audibles (PTA), de tipo sensorial en un paciente que mencionó sospecha de hipoacusia izquierda en el interrogatorio. El resto de los pacientes presentaron audición normal bilateral por PTA

#### Impedanciometría

##### Timpanometría

De los 24 pacientes con CMT 1, 71% presentaron curva tipo A de Jerger, 25% curva tipo As de Jerger y solamente un paciente presentó curva Ad de Jerger, en el oído derecho. En el oído izquierdo, 75% presentaron curva A de Jerger, 21% curva As de Jerger y el 4% presentó curva Ad de Jerger. En la Figura 2 se indica los tipos de curvas que presentaron los pacientes.



El promedio de presión para el oído derecho e izquierdo fue de  $-5$  da Pa, con una desviación estándar de 14.06 y de 18.11 para cada oído respectivamente, mientras que el promedio de la compliancia fue de 0.70 ml para el oído derecho con una desviación estándar de 0.38 y de 0.80 ml para el oído izquierdo con una desviación estándar de 0.52.

### Reflejos estapediales

Los reflejos estapediales derechos estuvieron presentes de manera ipsilateral y contralateral, corroborando con los umbrales auditivos de la audiometría tonal en 14 pacientes (58%). En el oído izquierdo se presentaron ipsilateralmente y contralateralmente en 13 pacientes (54%).

Los reflejos estapediales contralaterales se encontraron ausentes en oído derecho en dos pacientes (8%) y en el izquierdo en un paciente (4%), aun cuando presentaban curvas normales de audición.

En cuatro pacientes (17%) se observó ausencia de reflejos estapediales ipsilaterales derechos e izquierdos de manera inconstante (es decir, que no se presentaron en su totalidad en todas las frecuencias testadas, ya sea ipsi o contralaterales), en tanto que los reflejos contralaterales derechos e izquierdos estuvieron ausentes en once pacientes (46%) de manera inconstante, siendo lo esperado encontrarlos, ya que presentaban curvas normales de audición. En la tabla 2 y tabla 3, se pueden observar los reflejos estapediales derechos e izquierdos ipsilaterales y contralaterales de los pacientes estudiados. Se indican las frecuencias (\*) en las que se debieron de observar los reflejos a intensidades menores, así como los que no se observaron a pesar de umbrales tonales normales.

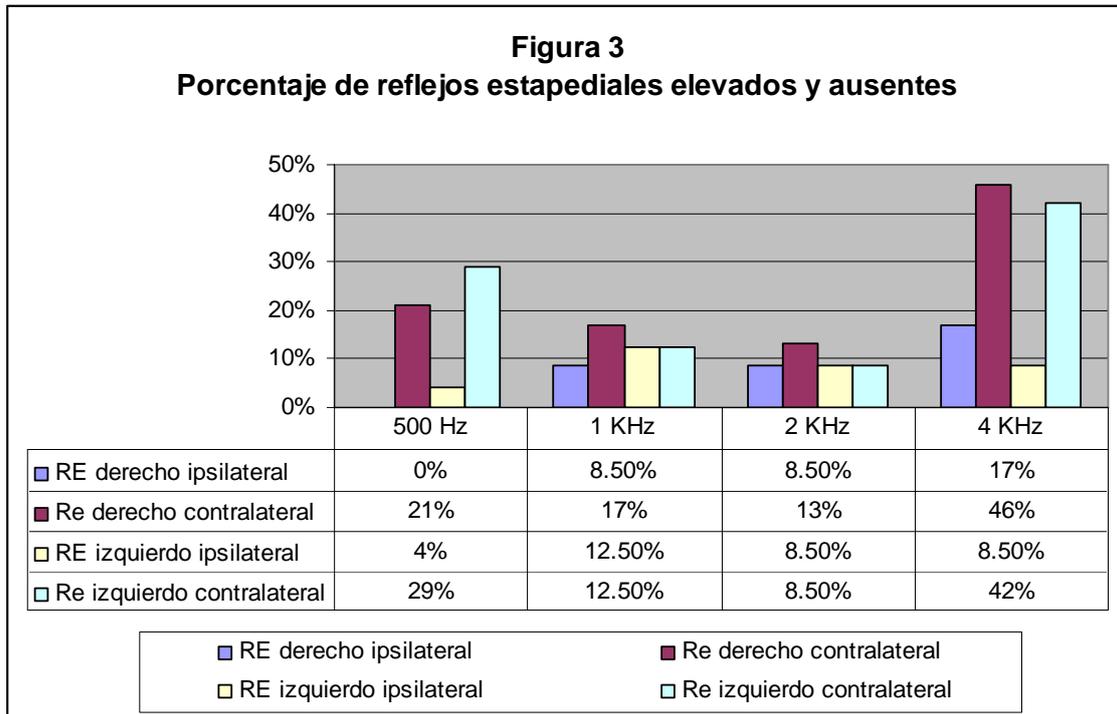
**Tabla 2.**

Reflejos estapediales derechos								
Paciente	Ipsilateral				Contralateral			
	500Hz	1KHz	2KHz	4KHz	500Hz	1KHz	2KHz	4KHz
1.	90	85	100	*100	85	90	90	*100
2.	85	90	85	80	95	95	90	85
3.	85	90	95	90	*SR	*SR	*SR	*SR
4.	85	85	85	80	90	85	85	80
5.	85	85	85	80	95	90	85	80
6.	90	95	*SR	*SR	90	90	85	*SR
7.	85	85	90	80	*100	95	85	80
8.	85	85	80	90	90	90	90	90
9.	95	95	95	*SR	*100	95	95	*SR
10.	85	85	85	80	95	90	85	90
11.	85	85	90	80	85	85	85	80
12.	80	85	80	80	90	90	*100	*100
13.	85	85	90	90	95	90	90	85
14.	90	*100	95	90	*SR	95	90	90
15.	90	*100	90	80	90	*100	85	85
16.	85	95	90	85	100	95	85	95
17.	85	90	95	80	95	*SR	95	95
18.	85	85	85	80	85	85	85	80
19.	85	85	90	80	95	85	85	*SR
20.	85	85	85	95	*SR	*SR	*SR	*SR
21.	85	85	85	80	85	85	90	*SR
22.	85	90	90	80	90	90	90	*SR
23.	90	85	*100	95	90	90	95	*SR
24.	90	90	95	*SR	90	90	95	*SR

**Tabla 3**

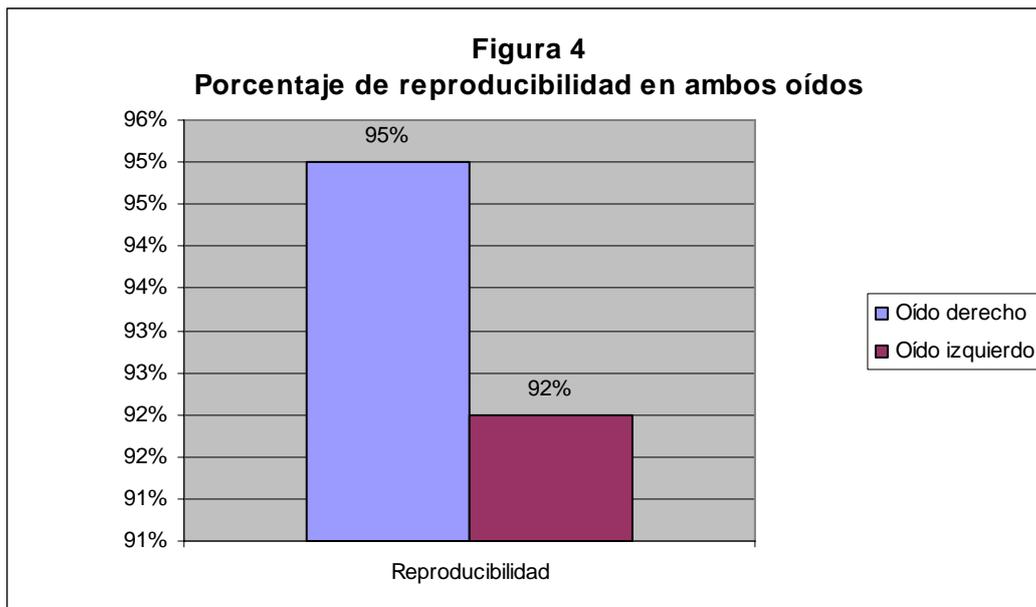
Reflejos estapediales izquierdos								
Paciente	Ipsilateral				Contralateral			
	500Hz	1KHz	2KHz	4KHz	500Hz	1KHz	2KHz	4KHz
1	85	85	*100	90	90	90	*100	90
2	85	90	85	80	90	90	85	85
3	90	95	95	85	*SR	*SR	*SR	*SR
4	85	85	85	80	85	85	85	80
5	85	85	85	85	85	85	85	80
6	85	90	95	80	85	90	95	*SR
7	90	85	90	80	*100	95	90	85
8	80	80	95	*100	90	90	*100	90
9	95	90	*100	95	*100	90	90	95
10	85	90	85	85	90	95	85	85
11	85	85	85	80	85	85	90	85
12	85	90	90	85	85	90	85	*100
13	90	95	95	95	95	90	85	90
14	95	*100	95	80	*SR	*SR	95	*100
15	90	*100	*100	80	90	*100	85	80
16	*100	*100	95	*SR	*100	90	90	*SR
17	85	85	90	80	*SR	90	95	90
18	85	85	85	80	90	85	85	80
19	90	85	85	*100	*100	95	85	*SR
20	85	85	90	85	95	90	*SR	*SR
21	85	85	95	95	95	85	85	*SR
22	85	90	95	90	90	95	95	*SR
23	90	85	*100	95	85	90	90	95
24	85	85	95	*SR	90	90	85	*SR

Se encontró un aumento o falta de respuesta en los reflejos estapediales ipsi y contralaterales derechos e izquierdos en el siguiente porcentaje (Figura 3).



### Emissiones otoacústicas

La reproducibilidad global de los 24 pacientes en el oído derecho fue del 95%, con una desviación estándar de 3.14, siendo la amplitud de la respuesta de 9 dB en promedio. La reproducibilidad en el oído izquierdo fue del 92%, con una desviación estándar de 6.58 y con promedio de la amplitud de la respuesta de 7.7 dB (Figura 4). En un paciente y de manera unilateral (oído izquierdo) se observó una reproducibilidad del 67% con amplitud de 1 dB. En tres oídos más se encontró una amplitud menor de 3 dB. En todos los estudios la estabilidad se encontró por arriba del 85%, lo cual indica confiabilidad de las pruebas.



### Potenciales Provocados Auditivos de Tallo Cerebral

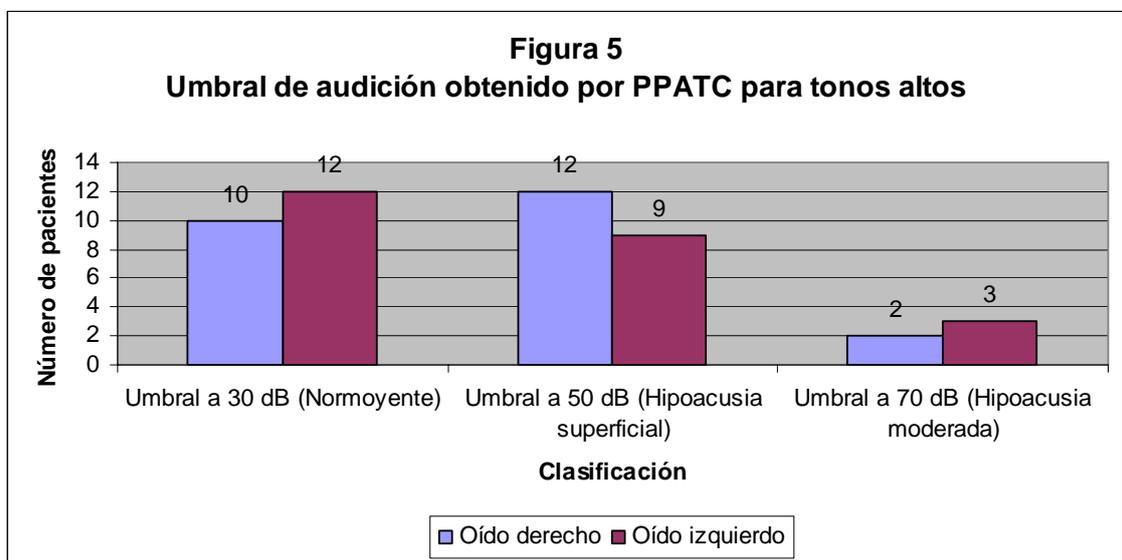
De los 24 pacientes a los que se les realizaron los PPATC, se observó que a 70 dB el promedio de latencia de la onda I fue de 1.79 ms (desviación estándar de 0.18), siendo la mínima 1.62 ms y la máxima aparición de 2.3 ms, para el oído derecho, encontrando ausencia de onda I en 4 pacientes. En el oído izquierdo la media de la latencia de la onda I fue de 1.76 ms (desviación estándar 0.17), con una mínima de 1.48 ms y una máxima de 2.32 ms, teniendo en cuenta que 7 pacientes no presentaron esta onda.

A la misma intensidad y de manera bilateral encontramos el promedio de la latencia absoluta de la onda III a 4 ms (desviación estándar 0.28 y 0.27 para oído derecho e izquierdo, respectivamente). La latencia de la onda V se obtuvo en oído derecho a 6.16 ms (desviación estándar 0.46) y en el izquierdo a 6.13 ms (desviación estándar 0.40). En la tabla 3 se pueden observar las latencias absolutas para ambos oídos, las ondas ausentes se marcan con una "A" (ausente).

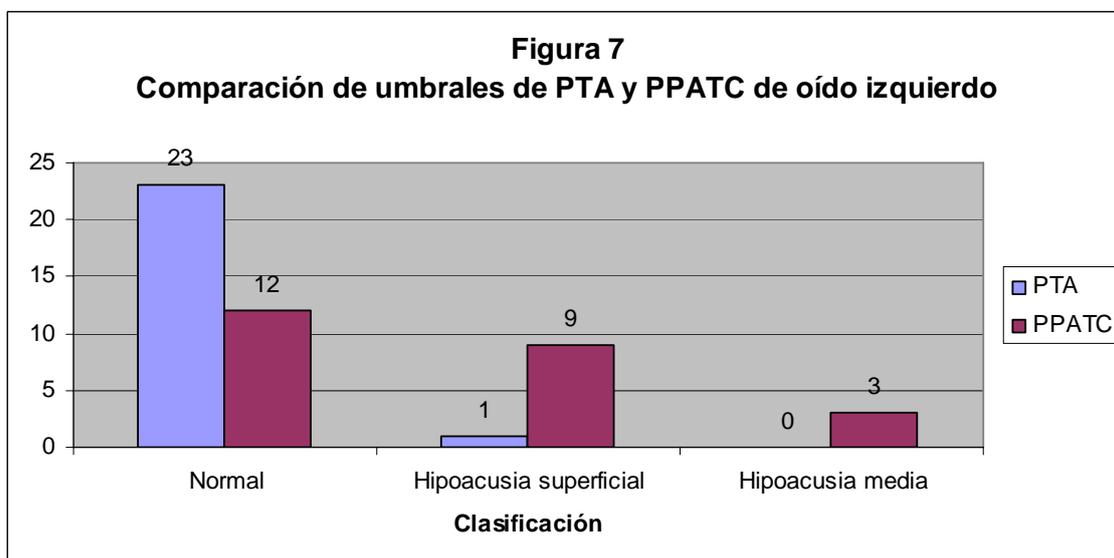
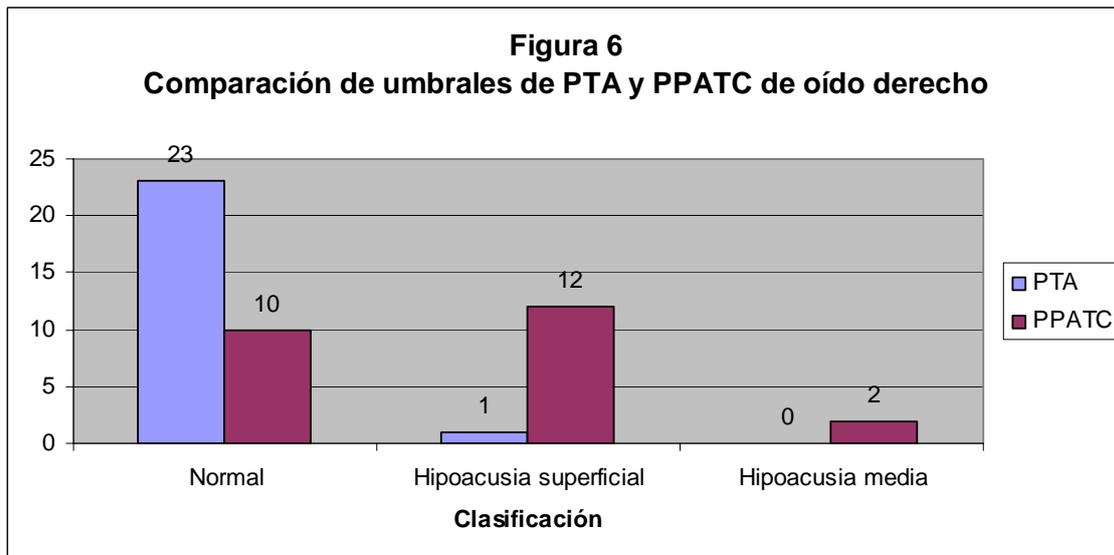
**Tabla 3**

Paciente	Oído derecho			Oído izquierdo		
	Onda I	Onda III	Onda V	Onda I	Onda III	Onda V
1	2.02	4.46	6.3	A	4.34	6.26
2	2.3	4.74	6.36	2.32	4.54	6.16
3	1.76	4	6.02	1.86	4.2	6.2
4	1.72	3.84	5.72	1.76	4.02	5.74
5	1.66	3.52	5.4	1.74	3.6	5.56
6	1.74	3.96	5.8	1.73	4.08	5.74
7	1.9	4.1	6.04	1.7	4.1	6.24
8	A	4.02	6.12	A	4.1	6.42
9	1.7	3.58	5.64	1.64	3.56	5.54
10	1.79	3.97	5.99	1.48	3.88	6.13
11	1.64	3.66	5.58	A	3.64	5.6
12	A	A	6.16	A	3.98	6.26
13	1.84	3.98	6.22	1.72	3.94	5.94
14	1.72	3.88	6.26	A	A	6.1
15	1.76	3.84	5.92	1.86	4.04	6
16	A	4.08	6.32	A	3.88	6.3
17	1.65	4.26	7.02	1.66	4.38	7.1
18	1.58	3.74	5.94	1.68	3.78	6.06
19	1.68	A	6.98	1.68	4.24	6.98
20	1.6	3.88	6.62	1.68	4.1	6.64
21	A	A	7.41	A	A	6.62
22	2.08	4.28	5.9	1.9	3.48	5.88
23	2.06	4.28	6.2	1.8	4.16	6.02
24	1.72	4.04	6.14	1.72	4	5.84

Los umbrales de audición derechos por medio de PPATC para tonos altos se encontraron a 30 dB en el 42%, a 50 dB en el 50% y a 70 dB en 8%. En el oído izquierdo los umbrales de audición se encontraron en el 50% a 30 dB, en el 38% a 50 dB y en el 12% a 70 dB (Figura 5).



Al comparar los umbrales de audición por PTA con los umbrales de audición para tonos altos de los PPATC, se encontró que coincidían únicamente en el 46% en el oído derecho y en el 54% en el oído izquierdo. En las figuras 6 y 7 se muestra la comparación de ambos umbrales.



La latencia interonda I-V para el oído derecho fueron de 4.33 ms en promedio (desviación estándar 0.44), encontrándose ausentes en 4 pacientes (17%). Para el oído izquierdo fue de 4.33 ms (desviación estándar 0.49), no presentándose en 7 pacientes (30%), por datos insuficientes en cuanto a las latencias absolutas. Las latencias interonda I-III fueron de 2.16 ms (desviación estándar 0.22) y 2.36 ms (desviación estándar 0.55) para oído derecho e izquierdo respectivamente, con ausencia de este complejo en 5 pacientes (21%) para el derecho y en 6 pacientes (25%) para el izquierdo (por razones expuestas anteriormente). La media de la latencia interonda III-V fue de 2.06 ms para oído derecho con una desviación estándar de 0.29 y de 2.11 ms para oído izquierdo con una desviación estándar de 0.31, con ausencia en 3 pacientes y en 2 pacientes respectivamente.

En cuanto a la función latencia intensidad de la onda V. se encontró que en el oído derecho no fue posible obtener dicha curva en dos pacientes (por datos insuficientes en cuanto a las latencias absolutas), en los 22 restantes la media fue de 0.038 ms/dB, siendo la mínima 0.014 ms/dB y la máxima 0.084 ms/dB. En el oído izquierdo la función latencia intensidad de la onda V no fue posible obtenerla en 3 pacientes, por razones previamente expuestas, en el resto de la población estudiada la media fue de 0.03863 ms/dB, con una mínima de 0.018 ms/dB y una máxima de 0.0615 ms/dB.

En todos los casos y de manera bilateral se encontró que la relación voltaje de la onda I respecto a la onda V fue menor, descartando los casos en los que la onda I no apareció, es decir 4 casos en el oído derecho y 7 casos en el oído izquierdo.

## DISCUSIÓN

De los 24 pacientes que se incluyeron en el estudio, encontramos que todos presentaron audición normal bilateral por PTA, a excepción de un paciente que presentó hipoacusia derecha de tipo sensorial, de etiología no determinada.

La mayoría de los pacientes presentaron curvas A y As de Jerger, con lo cual descartamos alguna patología de oído medio que podría interferir con el resto de los estudios realizados, y de esta manera originar resultados anormales. Dos pacientes presentaron curvas Ad de Jerger en un oído, probablemente por membranas timpánicas hipermóviles.

Las EOAs transientes se presentaron en la mayoría de los pacientes (98%) con adecuada reproducibilidad. Un bajo porcentaje (8%) presentó una amplitud disminuida de la respuesta. En un paciente esta baja reproducibilidad no coincidió con el PTA de dicho oído, ya que a pesar de presentar disminución de la audición, esta fue superficial lo cual no disminuiría a tal grado las emisiones. Es importante mencionar que en la literatura se refiere que algunos pacientes que cursan con una inadecuada sincronización auditiva pueden perder sus EOAs con el tiempo. Sin embargo, de acuerdo a los conocimientos actuales, la adecuada reproducibilidad de las emisiones en la mayoría de los pacientes de manera bilateral traduce una adecuada función periférica del oído interno (células ciliadas externas).

Se menciona en la literatura<sup>32</sup> que existe una incongruencia cuando las emisiones otoacústicas transientes son normales y los RE se encuentran elevados o ausentes, ya que lo esperado sería que los RE no se encontraran. Una alteración a nivel de las células ciliadas internas y/o del VIII Nervio Craneal puede originar ausencia o aumento de los reflejos estapediales en presencia de niveles normales de audición. Este tipo de alteración se observó en 16 oídos (de manera ipsilateral) y en 31 oídos (de manera contralateral), lo cual aunado a la presencia de EOAs normales podría sugerir una desincronización auditiva. En estos casos el paso a seguir es la realización de los PPATC.

Verhagen<sup>39</sup> menciona que en diversos estudios realizados en pacientes con CMT 1 y sordera asociada se observó una respuesta variada de los PPATC, que consistían desde una alteración leve hasta anormalidad en las diversas ondas, lo cual coincide con el alargamiento de las latencias absolutas de las ondas I, III y V encontradas en esta investigación. A nivel central, estas latencias alargadas podrían indicarnos una anomalía en la conducción del nervio auditivo, pudiendo sugerir desmielinización<sup>40</sup>.

Coincidente con los estudios de Tapia<sup>27</sup>, se encontró que la anomalía más constante fue la ausencia de la onda I. En algunos casos se observó también ausencia de la onda III. A pesar de estas alteraciones, en todos los casos se presentó la onda V, a diferencia de los hallazgos de Starr<sup>21</sup> en una familia con CMT e hipoacusia.

La ausencia de la onda I podría traducirse en una falta de sincronización a nivel de la vía auditiva debido a la adecuada función del oído interno comprobada por las EOAs. De igual manera, la ausencia de dicha onda se podría traducir en afección a la porción distal del VIII NC, ya que se ha comprobado histopatológicamente, en pacientes con CMT<sup>40</sup>, que existe una pérdida de células del ganglio espiral coclear. La lesión a nivel del ganglio coclear, junto a la probable desmielinización del nervio auditivo encontrado en diversos tipos de pacientes con neuropatía auditiva (pacientes con CMT, Ataxia de Friedreich, etc.)<sup>40</sup>, marcarían el punto de partida de la heterogeneidad que puede existir en las alteraciones de los PPATC en los pacientes con CMT.

Las latencias interonda, contrario a lo mencionado en la literatura<sup>39</sup>, no presentaron alargamiento.

Al comparar los umbrales de audición por PTA con los umbrales de audición para tonos altos de los PPATC, se encontró que coincidían únicamente en 11 pacientes (46%) en el oído derecho y en 13 pacientes (54%) en el oído izquierdo. Es decir, por PTA no se encontró alteración de la audición, sin embargo por umbral de PPATC se evidenciaron umbrales de hipoacusia superficial, media y severa. Debido a estas diferencias es primordial investigar en el paciente con CMT 1 no solamente los umbrales tonales de audición sino también los umbrales de los PPATC, ya que la comparación de estos umbrales nos alertan sobre alteraciones a nivel del VIII Nervio Craneal y probablemente a otros niveles.

Es importante mencionar que de los 24 pacientes estudiados solamente un paciente mencionó sintomatología auditiva, comprobándose posteriormente la existencia de esta hipoacusia por PTA. Los 23 pacientes restantes negaron algún tipo de patología auditiva, sin embargo por medio de los PPATC se evidenció una alteración a nivel del VIII nervio craneal. Esto nos alerta sobre posibles manifestaciones subclínicas que podrían pasar desapercibidas por los profesionales de la salud.

Con este estudio, se abre una línea de investigación para aumentar la muestra y poder tener un conocimiento más amplio de estos pacientes en cuanto al área audiológica.

## **CONCLUSIONES**

Los pacientes con CMT 1 presentan alteración en las latencias absolutas de las ondas I, III y V, siendo un hallazgo importante la ausencia de la onda I en presencia de onda V (a 70 dB y en presencia de audición normal por PTA).

Las TEOAEs adecuadas, en conjunto con las alteraciones en los PPATC y la ausencia y/o aumento de los reflejos estapediales y las alteraciones en los potenciales auditivos, se traduce en una probable falta de sincronía auditiva.

Aunque no es posible hablar de neuropatía auditiva propiamente dicha, en la enfermedad de CMT 1 podemos encontrar alteraciones auditivas subclínicas, que con la evolución de la enfermedad podrían manifestarse. Es por esto que el médico audiólogo, médico en rehabilitación y todo profesional de la salud involucrado en su atención deben de tener conocimiento de esta patología para su seguimiento y tratamiento oportuno.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Braunwald, Fauser, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. Principios de medicina interna. 15ª edición. Tomo II, p. 2939-2943. Ed. McGraw-Hill. Interamericana.
- 2.-Villegas-Castrejón, et al. Neuropatías periféricas hereditarias: Charcot-Marie-Tooth tipos 1 y 2; Cir Ciruj 2004; 72; 387-394.
- 3.-Collado Corona MA. Comentario al trabajo titulado: "Neuropatías periféricas hereditarias: Charcot-Marie-Tooth tipos 1 y 2"; Cir Ciruj 2004; 72; 395-396.
- 4.-Palau F, Cuesta A, Pedrosa L. Avances en la genética molecular de las neuropatías hereditarias. Rev Neurol 2002; 35 (3); 246-253.
- 5.-Combros-Pascual O. Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2; Rev Neurol 2000; 30 (1); 79-81.
- 6.-Sevilla T. Genética de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1, de las neuropatías focales hereditarias y de las neuropatías hereditarias motoras distales; Rev Neurol 2000; 30 (1); 71-79.
- 7.-Hattori N, Yamamoto M, Yoshihara T, Koike H, Nakagawa M, Yoshikawa H, et al. Demyelinating and axonal features of Charcot-Marie-Tooth disease with mutations of myelin-related proteins (PMP22, MPZ and Cx32): a clinicopathological study of 205 Japanese patients ; Brain 2003;126:134-151.
- 8.-Bienfait HME, BaasF, Faber CG y cols. Late onset axonal Charcot-Marie-Tooth phenotype caused by a novel protein zero mutation; J Neurol Psychiatry 2006; 77; 534-537.
- 9.-Kawakami H, Inoue K, Sakakihara I, Nakamura S. Novel mutation in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease associated with CNS impairment; Nuerology 2002; 59; 923-926.
- 10.-Hanemann O, Bergmann C, Senderck J, Zerres K, Sperfeld A. Transient, recurrent, white matter lesion in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with novel connexin 32 mutation. Arch neurol 2003;605-609.
- 11.-Madden C, Rutter M, Hilbert L, Greinwald J, Choo D. Clinical and audiological features in auditory neuropathy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:1026-1030.
- 12.-Rapin I, Gravel J. "Auditory neuropathy": physiologic and pathologic evidence calls for more diagnostic specificity. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2003;67:707-728.

- 13.-Foerst A, Beutner D, Lange-Roth R, Huttenbrink K, von Wedel H, Walger M. Prevalence of auditory neuropathy/synaptopathy in a population of children with profound hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolayngol* 2006;70:1415-1422.
- 14.-Hood L. Auditory neuropathy/ auditory dys-synchrony: news insights. *The hearing journal* 2002;55(2):10-18.
- 15.-Auditory neuropathy/dyssynchrony in newborns: incidence, prevalence, and risk factors [poster]. University of Colorado at Boulder. Department of speech, language, and hearing sciences, 2005.
- 16.-Lotfi Y, Mehrkian S. The prevalence of auditory neuropathy in students with hearing impairment in Tehran, Iran. *Arch Iranian Med* 2007;10(2):233-235.
- 17.-Peñaloza López Y, Arias Velázquez M, Altamirano González A, García Pedroza F. Neuropatía Auditiva. *Rev Mex Neuroci* 2005;6(1):78-84.
- 18.-Tibestar R, Shallop J. Auditory neuropathy. In: Cummings: *Otolaryngology: Head and neck surgery*. 4<sup>th</sup> ed. Mosby;2005.
- 19.-Varga R, Kelley P, Keats B, Starr A, Leal S, Cohn E, et al. Non-syndromic recessive auditory neuropathy is the result of mutations in the otoferlin (OTOF) gene. *J Med Genet* 2003;40:45-50.
- 20.-Bähr M, Andres F, Timmerman V, Nelis M, Van Broeckhoven C, Dichgans J. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:202-206.
- 21.-Starr A, Michalewski H, Zeng F-G, Fujikawa-Brooks S, Linthicum F, Kim C, et al. Pathology and physiology of auditory neuropathy with a novel mutation in the MPZ gene (Tyr145-Ser). *Brain* 2003;126:1604-1619.
- 22.-Sambuughin N, de Bantel A, Mc Williams S, Sivakumar K. Deafness and CMT disease associated with a novel four amino acid deletion in the PMP22 gene. *Neurology* 2003;60:506-508.
- 23.-Cone-Wesson B. Auditory neuropathy. Evaluation and habilitation of a hearing disability. *Infants and young children* 2003;17:69-81.
- 24.-Loundon N, Marcolla A, Roux I, Rouillon I, Denoyelle F, Feldmann D, et al. Auditory neuropathy or endocochlear hearing loss?. *Otology and neurootology* 2005;26:748-754.
- 25.-Amatuzzi M, Northrop c, Liberman M. Selective inner hair cell loss in premature infants and cochlear pathological patterns from neonatal intensive care autopsies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:629-636.

- 26.-Tapia Toca, Savio López G, Almenar Latorre A, Moro Serrano M. Audiología. Técnicas de exploración. Hipoacusias neurosensoriales. En: Medicina STM Editores Diagnóstico y tratamiento de la neuropatía auditiva. Barcelona, España. p.109-123.
- 27.-Tapia MC. Neuropatía auditiva infantil [en línea]. Auditio: Revista electrónica de audiología 2001;1:3-5. Disponible en:  
<http://www.auditio.com/revista/pdf/pdf/vol1/1/020101.pdf>
- 28.-Kohen E. Impedancia acústica. La medición como método objetivo de la evaluación clinicoquirúrgica en audiología. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 1985.
- 29.-Shanks J, Shelton C. Principios básicos y aplicaciones clínicas de la timpanometría. En: Clínicas otorrinolaringológicas de Norteamérica; 1991. p. 295-324.
- 30.-Margolis R, Levine S. Mediciones del reflejo acústico en valoración audiométrica. En: Clínicas otorrinolaringológicas de Norteamérica; 1991. p. 327-345.
- 31.-Sebastián G, Audiología práctica. 5ª ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 1999.
- 32.-Berlin C, Hood L, Morlet T, Wilensky D, John P, Montgomery E, et al. Absent or elevated middle ear muscle reflexes in the presence of normal otoacoustic emissions: a universal finding in 136 cases of auditory neuropathy/dys-synchrony. J Am Acad Audiol 2005; 16: 546-553.
- 33.-Robinette M, Glattke T. Otoacoustic emissions. Clinical applications. New York. Thieme; 1997.
- 34.-Musiek F, Baran J. The auditory system. Anatomy, physiology and clinical correlates. Pearson, 2007.
- 35.-Hernández F, Flores T, Peñaloza Y. Registros electrofisiológicos para el diagnóstico de la patología de la comunicación humana. México: Instituto de la Comunicación Humana; 1997.
- 36.- Chiappa K. Evoked potentials in clinical medicine. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Editorial Lippincott-Raven, 1997.
- 37.-Guidelines 9C: Guidelines on short-latency auditory evoked potentials. American clinical neurophysiology society 2006.
- 38.-Aminoff M. Electrodiagnosis in clinical neurology. 2<sup>nd</sup> ed. London: Editorial Churchill Livingstone, 1986.

- 39.-Verhagen W, Huygen P, Gabreëls-Festen A, Engelhart M, van Mierlo P, van Engelen B. Sensorineural hearing impairment in patients with Pmp22 duplication, deletion, and frameshift mutations. *Otology and Neurotology* 2005; 26:405-414.
- 40.-Sininger Y, Starr A. *Auditory Neuropathy. A new perspective on hearing disorders*. Los Angeles, California. Singular, Thomson Learning; 2001.

## ANEXOS

Anexo 1

### Carta de Consentimiento informado

México; D. F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2007.

Nombre del Paciente: \_\_\_\_\_.

Por medio de la presente carta acepto participar en el protocolo de investigación, que se titula:

**Emisiones otoacústicas transientes, reflejos estapediales y potenciales provocados auditivos de tallo cerebral en pacientes con enfermedad de Charcot Marie Tooth tipo 1 del Instituto Nacional de Rehabilitación**

El objetivo de este estudio es identificar los problemas auditivos con los que pueden cursar los pacientes que presentan enfermedad de Charcot Marie Tooth.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en proporcionar algunos datos en relación a mi estado de salud; por otro lado, se me realizarán estudios audiológicos los cuales son no invasivos, no causan dolor, ni tienen efectos secundarios, así mismo, se me hace saber que toda la información obtenida es estrictamente confidencial.

Los estudios que se me realizarían son: Timpanometría, Reflejos Estapediales, Potenciales Provocados Auditivos de Tallo Cerebral y Emisiones Otoacústicas.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio.

El Investigador responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevaran a cabo.

Entiendo que tengo derecho a retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente.

El Investigador me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven del estudio.

El investigador me ha informado que si al momento de que se me realicen las pruebas antes mencionadas detectara que existe alguna afección en lo que a mi audición se refiere, se me dará la posibilidad de acudir al servicio de Audiología, para continuar con mi valoración y manejo, en caso de que lo considere conveniente.

\_\_\_\_\_  
Firma del Paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Testigo

\_\_\_\_\_  
Dra. Wendy Sosa Díaz

Medico Residente de la Especialidad de Comunicación, Audiología y Foniatría

Anexo 2

**Formato para la recolección de datos de Historia Clínica**

<b>PACIENTE #.</b>	
Nombre:	
Edad:	Sexo:
Teléfono:	
Ocupación:	
Fecha de los estudios audiológicos:	
<b>ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS</b>	
Exposición a ruido:	
Uso de ototóxicos:	
<b>ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES</b>	
Hipoacusia:	
Síndrome genético:	
Malformaciones craneofaciales:	
Otro:	
<b>ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS</b>	
Fecha del diagnóstico de Charcot Marie Tooth:	
Diabetes:	
Hipertensión:	
Dislipidemia:	
Enfermedad tiroidea:	
Infecciones de vías aéreas superiores (por año):	
Enfermedades exantemáticas:	
Historia de otorrea:	
Diagnóstico previo de hipoacusia:	
Tratamiento o uso de auxiliar auditivo:	
Cirugía en oído:	
Trauma craneoencefálico:	
Otra patología:	
<b>SINTOMATOLOGÍA AUDIOLÓGICA</b>	
<b>Hipoacusia</b>	
Si ____ No ____	OD ____ OI ____ Bilateral ____
Tiempo evolución:	
Inicio: Súbito _____ Insidioso _____	

Evolución: Estable _____ Progresiva _____	
<b>Acúfeno</b>	
Si ____ No _____	OD ____ OI ____ Bilateral _____
Tiempo evolución:	Tono: agudo _____ grave _____ bitonal _____
Presentación (veces por semana) :	
Duración:	Interfiere c/audición o sueño:
Modificaciones en ambiente silente:	
<b>Plenitud Ótica</b>	
Si ____ No _____	OD ____ OI ____ Bilateral _____
Tiempo:	Intensidad:
Cede con maniobras de Valsalva: SI ____ NO _____	
<b>EXPLORACIÓN FÍSICA</b>	
Cara:	
Oídos:	
Nariz:	
Cavidad Oral:	