



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

ESPECIALIDAD EN:  
COMUNICACIÓN, AUDIOLOGÍA Y FONIATRÍA

**“ANÁLISIS DE LAS ALTERACIONES VESTIBULARES  
EVALUADAS MEDIANTE PRUEBAS DE LA MARCHA Y  
VIDEONISTAGMOGRAFIA EN PACIENTES CON  
OSTEOGENESIS IMPERFECTA DEL INSTITUTO NACIONAL  
DE REHABILITACION”**

**T E S I S**

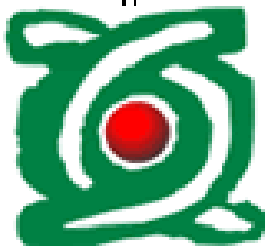
PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO  
ESPECIALISTA EN:  
**COMUNICACIÓN, AUDIOLOGÍA Y FONIATRÍA**

P R E S E N T A :

**DRA. JAZMÍN JUSTO RAMÍREZ**

PROFESORA TITULAR:  
DRA. XOCHIQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ

ASESORES:  
DRA. MARIA ISABEL BARRADAS HERNANDEZ  
DR. EMILIO ARCH TIRADO



MÉXICO D.F.

AGOSTO 2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

---

DRA. MATILDE L. ENRÍQUEZ SANDOVAL  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

---

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

---

DR. LUIS GÓMEZ VELÁZQUEZ  
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

---

DRA. MARIA ISABEL BARRADAS HERNANDEZ  
ASESORA CLÍNICA

---

DR. EN C.M.V.Z EMILIO ARCH TIRADO  
ASESOR METODOLÓGICO

## **AGRADECIMIENTOS**

A dios: por haberme permitido llegar a éste momento de mi vida, en el que he logrado alcanzar una más de mis metas, por darme una familia que me quiere y me apoya, y porque ha mandado a mi vida el mejor regalo que he recibido: un hijo, que aunque aún no nace, ya lo queremos y esperamos con mucho amor y cariño.

A mis padres: por sus consejos, porque me enseñaron a luchar y perseverar por la superación diaria, por el amor y cariño que me han brindado y porque siempre han estado a mi lado en los mejores y peores momentos de mi vida.

A Israel: mi esposo, que siempre me dio ánimo para continuar, porque ha sabido quererme, comprenderme y apoyarme en éstos años y sobre todo en éstos últimos meses.

A la Dra. Isabel Barradas y al Dr. Emilio Arch, por su invaluable ayuda y apoyo para la realización de ésta tesis.

**Investigador asociado**

Departamento de Videonistagmografía del Servicio de Otoneurología  
del Instituto Nacional de Rehabilitación

Dra. Pilar García López

## ÍNDICE

|   | <b>Página</b> |
|---|---------------|
| Introducción  | 1             |
| Osteogénesis Imperfecta                               |               |
| Definición  | 2             |
| Prevalencia   | 2             |
| Etiología y patrón de herencia                        | 2             |
| Clasificación   | 6             |
| Histología y Bioquímica de la Osteogénesis imperfecta | 8             |
| Manifestaciones clínicas generales                    | 8             |
| Manifestaciones clínicas auditivas                    | 10            |
| Manifestaciones clínicas vestibulares                 | 11            |
| Diagnóstico   | 12            |
| Diagnóstico diferencial                               | 14            |
| Tratamiento   | 15            |
| Planteamiento del problema                            | 22            |
| Hipótesis   | 22            |
| Justificación   | 23            |
| Objetivos del Estudio                                 | 24            |
| Material y métodos                                    | 25            |
| Resultados  | 35            |
| Discusión   | 50            |
| Conclusiones  | 52            |
| Anexo 1   | 53            |
| Anexo 2   | 55            |
| Bibliografía  | 57            |

## INTRODUCCIÓN

La Osteogénesis Imperfecta es una enfermedad genética que se produce por un defecto en la síntesis de las cadenas alfa 1 y alfa 2 del colágeno tipo 1, debido a una alteración en los genes COL1A1 y COL1A2, localizados en los cromosomas 7 y 17. Su prevalencia estimada es de 1 en 10 mil habitantes, generalmente como una forma heredada en patrón dominante.

Tiene una variada presentación clínica, desde la letalidad en el período neonatal hasta un diagnóstico tardío en edad adulta, pudiendo comprometer cualquier sistema. Sus características más significativas son la fragilidad ósea y la coloración azul de las escleras.

La Osteogénesis Imperfecta se ha clasificado, según Silience, en cuatro tipos:

- a) Tipo I: el más frecuente, de herencia autosómica dominante, caracterizado por fragilidad ósea leve, fracturas óseas tardías, escleras azules y compromiso auditivo en aproximadamente el 50% de los casos.
- b) Tipo II: es la forma más severa, de herencia autosómica recesiva, y determina una extrema fragilidad ósea con fracturas perinatales, escleras azules y curso letal.
- c) Tipo III: es el más severo entre quienes sobreviven al período neonatal. Presenta herencia autosómica recesiva o dominante, con fracturas severas, deformidad ósea, escleras normales y una asociación menor con hipoacusia.
- d) Tipo IV: es de herencia autosómica dominante, con estatura baja, huesos frágiles, escleras normales y, algunas veces, compromiso auditivo. Posteriormente se han agregado tres nuevos tipos sin una caracterización completa.



## **OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA**

### **Definición**

La Osteogénesis Imperfecta es un desorden genético del tejido conectivo, causado por un defecto en la síntesis de las cadenas alfa 1 y alfa 2 de la colágena tipo 1, por una reducción en la producción de la misma o ambos. Tiene una amplia expresión clínica, desde múltiples fracturas in útero y muerte en el periodo neonatal, hasta una presentación y diagnóstico tardíos, en la edad adulta, en individuos prácticamente asintomáticos. Sus manifestaciones clínicas más significativas y representativas son: la fragilidad ósea generalizada, hipoacusia progresiva, presencia de escleras azules, dentición defectuosa e hiperlaxitud articular (4,6,13,25).

### **Prevalencia**

La prevalencia estimada es de 1 en 10 000 en la población mundial (12,25). Se cree que en EUA existen entre 20 000 y 50 000 afectados (4).

### **Etiología y Patrón de Herencia**

Se debe a una mutación en los genes que codifican la molécula de la colágena tipo 1; sin embargo la localización de la mutación varía de acuerdo al tipo de Osteogénesis, de modo que en los pacientes con Osteogénesis Imperfecta del tipo I al IV el trastorno es causado por una mutación autosómica dominante en los genes: COLA1 (localizado en 17q21.31-q32) y COL1A2 (localizado en 7q22.1), el tipo V también es causado por una mutación autosómica dominante, para el tipo VI se desconoce el tipo de mutación, para ambos V y VI no se ha identificado ningún gen relacionado, el tipo VII se debe a una mutación autosómica recesiva y se ha identificado un locus relacionado (localizado en 3p22-p24.1), el tipo VIII se debe también a una mutación autosómica recesiva y se han encontrado mutaciones en el gen LEPRE1 (localizado en 1p34) (8,21,32).

La Osteogénesis Imperfecta también puede deberse a una mutación de novo, las cuales se presentan con una frecuencia estimada del 25%, implican un cambio patogénico (causante de enfermedad) en la molécula de ADN, los padres no presentan esa mutación y se da al azar con una frecuencia de  $10^{-6}$ . El riesgo de recurrencia para los padres es el mismo que para la población general. Hace años se postuló la posible existencia de un mosaicismo germinal, que significa que existen personas que presentan dos tipos de células reproductoras, unas normales y otras portadoras de una mutación dominante en uno de los genes del colágeno tipo I. En la Osteogénesis Imperfecta tipo II, el mosaicismo germinal se estima en un 2-4% de las familias con más de un afectado (4).

La colágena tipo I es una molécula formada por tres cadenas polipeptídicas: 2 $\alpha$ 1 (alfa 1) y 1 $\alpha$ 11 (alfa2), con estructura tri-helicoidal, si éstas cadenas están dispuestas en forma incorrecta la estructura se torna débil (lo que sucede en la Osteogenesis Imperfecta). Para que las moléculas de colágeno se interrelacionen correctamente deben tener un residuo de glicina en cada posición 3 (punto más frecuente de mutaciones), dependiendo de la cadena que esté afectada, la posición de la triple hélice en donde se encuentre la sustitución y del aminoácido que haya sido sustituido, aparecerán las distintas presentaciones clínicas de la enfermedad (7,15).

Hay dos clases generales de mutaciones en la colágena tipo 1 que resultan en Osteogénesis Imperfecta: 1) Las que causan un defecto cuantitativo, con síntesis de colágeno tipo 1 estructuralmente normal pero con disminución en cantidad de alrededor del 50%. 2) Las que resultan de la síntesis de moléculas de colágena con anormalidades estructurales. La primera clase de mutaciones usualmente originan codones de terminación prematura en la secuencia codificante de un alelo del gen COL1A1, ocasionando una insuficiencia en la cantidad de colágeno en la matriz extracelular y produce un fenotipo leve de Osteogénesis Imperfecta, generalmente se deben a deleciones, inserciones y duplicaciones en el dominio triple hélice o mutaciones a nivel de los propéptidos amino y carboxilo terminal.

Las mutaciones que cambian la secuencia de la proteína en las cadenas del dominio triple hélice de la colágena resultan en un rango fenotípico de forma letal a leve o moderada. De éstas, las más comunes son las que resultan en sustituciones de cualquiera de los residuos de glicina por otro aminoácido en el dominio triple hélice de las 2 cadenas del colágeno tipo 1. Otras mutaciones comunes ocurren en los sitios de splicing en los exones que codifican el dominio triple hélice, éstas pueden provocar un salto de exón, inclusión de intrones o activar sitios críticos de intrones o exones (8,21,32).

La base de datos actual (2007), contiene 832 mutaciones independientes que afectan la secuencia de una de las cadenas del colágeno tipo 1, todas las mutaciones son heterocigotas, con un alelo mutante y otro normal y son heredados en forma autosómica dominante o son mutaciones *de novo*. Hay 682 mutaciones independientes (81.97 %), que resultan en sustitución de los residuos de glicina; 391 en COL1A1 (46.99 %) y 291 en COL1A2 (34.98 %). Para las mutaciones en los sitios de splicing se han descrito 102 en COL1A1 (12.25 %) y 48 en COL1A2 (5.53 %), para un total de 150 mutaciones independientes en los sitios de splicing (18.03 %). Dependiendo si la sustitución del nucleótido es en la primera, segunda o tercera posición del codón la glicina puede ser substituida por alanina, serina, cisteína, valina, arginina, asparagina, o ácido glutámico. La distribución de las mutaciones se muestra en la tabla siguiente (22,23):

**Tabla 1. Mutaciones en el gen COL1A1.**  
Se identifican con azul los sitios más frecuentes

| Gen<br>COL1A1     | Mutaciones    |            | Total      | %           |
|-------------------|---------------|------------|------------|-------------|
|                   | no<br>letales | Letales    |            |             |
| Exón 7            | 3             |            | 3          | 0.76        |
| <b>Exón 8</b>     | <b>14</b>     |            | <b>14</b>  | <b>3.58</b> |
| Exón 9            | 3             |            | 3          | 0.76        |
| Exón 10           | 2             |            | 2          | 0.51        |
| <b>Exón 11</b>    | <b>19</b>     | <b>1</b>   | <b>20</b>  | <b>5.11</b> |
| Exón 12           | 9             | 2          | 11         | 2.81        |
| Exón 13           | 2             |            | 2          | 0.51        |
| Exón 14           | 7             |            | 7          | 1.79        |
| <b>Exón 15</b>    | <b>14</b>     |            | <b>14</b>  | <b>3.58</b> |
| Exón 16           | 4             |            | 4          | 1.02        |
| Exón 17           | 9             | 6          | 15         | 3.83        |
| Exón 18           | 7             | 4          | 11         | 2.81        |
| Exón 19           | 10            | 8          | 18         | 4.60        |
| Exón 20           | 1             |            | 1          | 0.25        |
| Exón 21           | 2             | 13         | 15         | 3.58        |
| Exón 22           | 1             | 1          | 2          | 0.51        |
| Exón 23           | 6             | 10         | 16         | 4.09        |
| Exón 24           | 1             |            | 1          | 0.25        |
| Exón 25           | 12            | 8          | 20         | 5.11        |
| Exón 26           | 5             | 1          | 6          | 1.53        |
| Exón 27           |               | 1          | 1          | 0.25        |
| Exón 28           | 3             | 7          | 10         | 2.55        |
| Exón 29           | 1             | 2          | 3          | 0.76        |
| Exón 31           | 8             | 5          | 13         | 3.32        |
| Exón 32           | 8             | 7          | 15         | 3.58        |
| <b>Exón 33/34</b> | <b>20</b>     | <b>4</b>   | <b>24</b>  | <b>6.13</b> |
| Exón 35           | 7             |            | 7          | 1.79        |
| Exón 36           | 1             | 5          | 6          | 1.53        |
| Exón 37           | 8             | 12         | 20         | 5.11        |
| Exón 38           | 8             | 7          | 15         | 3.58        |
| Exón 39           |               | 3          | 3          | 0.76        |
| Exón 40           |               | 4          | 4          | 1.02        |
| Exón 41           | 1             | 4          | 5          | 1.27        |
| Exón 42           | 1             | 2          | 3          | 0.76        |
| Exón 43           | 3             | 5          | 8          | 2.04        |
| <b>Exón 44</b>    | <b>20</b>     | <b>2</b>   | <b>22</b>  | <b>5.62</b> |
| Exón 45           | 11            | 2          | 13         | 3.58        |
| Exón 46           |               | 5          | 5          | 1.27        |
| Exón 47           |               | 1          | 1          | 0.25        |
| Exón 48           | 10            | 9          | 19         | 4.85        |
| Exón 49           | 2             | 7          | 9          | 2.30        |
| <b>Total</b>      | <b>243</b>    | <b>148</b> | <b>391</b> |             |

**Tabla 2.- Mutaciones en el gen COL1A2**  
Se identifican con azul los sitios más frecuentes

| Gen<br>COL1A2  | Mttaciones    |           | Total      | %            |
|----------------|---------------|-----------|------------|--------------|
|                | No<br>letales | Letales   |            |              |
| Exón 8         | 2             |           | 2          | 0.68         |
| Exón 9         | 2             |           | 2          | 0.68         |
| Exón 11        | 2             |           | 2          | 0.68         |
| Exón 12        | 3             |           | 3          | 1.02         |
| Exón 13        | 5             |           | 5          | 1.70         |
| Exón 14        | 1             |           | 1          | 0.34         |
| Exón 16        | 6             |           | 6          | 2.04         |
| <b>Exón 17</b> | <b>15</b>     |           | <b>15</b>  | <b>5.11</b>  |
| Exón 18        | 3             |           | 3          | 1.02         |
| <b>Exón 19</b> | <b>50</b>     | <b>1</b>  | <b>51</b>  | <b>17.40</b> |
| Exón 20        | 6             |           | 6          | 2.04         |
| <b>Exón 21</b> | <b>13</b>     |           | <b>13</b>  | <b>4.43</b>  |
| Exón 22        | 1             | 2         | 3          | 1.02         |
| Exón 23        | 5             | 4         | 9          | 3.07         |
| Exón 24        | 9             | 1         | 10         | 3.41         |
| Exón 25        | 7             | 1         | 8          | 2.73         |
| Exón 26        | 4             | 2         | 6          | 2.04         |
| Exón 27        | 6             |           | 6          | 2.04         |
| Exón 28        | 1             | 4         | 5          | 1.70         |
| Exón 29        |               | 1         | 1          | 0.34         |
| Exón 30        |               | 1         | 1          | 0.34         |
| Exón 31        | 6             | 6         | 12         | 4.09         |
| Exón 32        | 3             | 3         | 6          | 2.04         |
| Exón 33        | 3             | 2         | 5          | 1.70         |
| Exón 34        | 5             |           | 5          | 1.70         |
| Exón 35        | 2             |           | 2          | 0.68         |
| Exón 36        | 2             | 6         | 8          | 2.73         |
| <b>Exón 37</b> | <b>11</b>     |           | <b>11</b>  | <b>3.75</b>  |
| Exón 38        | 10            |           | 10         | 3.41         |
| Exón 39        | 4             | 5         | 9          | 3.07         |
| Exón 40        | 4             | 1         | 5          | 1.70         |
| Exón 41        | 3             | 1         | 4          | 1.36         |
| Exón 42        | 5             | 3         | 8          | 2.73         |
| Exón 43        | 1             |           | 1          | 0.34         |
| Exón 44        | 4             | 7         | 11         | 3.75         |
| Exón 45        | 1             | 2         | 3          | 1.02         |
| <b>Exón 46</b> | <b>16</b>     | <b>2</b>  | <b>18</b>  | <b>6.14</b>  |
| Exón 47        | 3             | 1         | 4          | 1.36         |
| Exón 48        | 4             | 2         | 6          | 2.04         |
| Exón 49        | 7             |           | 7          | 2.38         |
| <b>Total</b>   | <b>235</b>    | <b>58</b> | <b>293</b> |              |

La distribución de estas mutaciones a lo largo del dominio triple hélice de las cadenas del colágeno tipo 1, se han estudiado en diferentes poblaciones (22,23).

## **Clasificación**

Inicialmente la Osteogénesis Imperfecta fue clasificada por Silience y cols. (1979) en 4 tipos basada en la severidad y progresión del cuadro clínico, modo de herencia y hallazgos radiológicos (27); actualmente la clasificación se ha expandido a 7 tipos con base en estudios de imagen más detallados, estudios histomorfométricos del hueso y análisis molecular. Recientemente (Cabral y cols. 2007), se ha descrito la Osteogénesis Imperfecta tipo VIII en 5 pacientes de ascendencia Africana con cuadro similar a la tipo II/III pero con diferente base molecular. La clasificación más actual se basa en criterios clínicos, radiográficos y genéticos (Rauch y Glorieux 2004 y Niyibizi et. Al 2004) (18,28) y es la siguiente:

| <b>Tipo</b> | <b>Herencia</b>                            | <b>Gen y locus</b>                                      | <b>Hallazgos clínicos e histológicos.</b>   | <b>Hallazgos radiológicos</b>  |
|-------------|--|---|---|--|
| <b>I</b>    | Autosómica dominante                       | <b>COL1A1</b><br>17q21.3-q22                            | Siendo el tipo más frecuente, presentan fracturas sin deformidad o muy leve, talla normal, sordera en el 50% de los pacientes, escleras azules, dentinogénesis imperfecta.                    | Huesos wormianos, platispondilia, adelgazamiento de la cortical, osteopenia.   |
| <b>II</b>   | Autosómica Dominante<br>Mutaciones de novo | <b>COL1A1</b><br>17q21.3-q22<br><b>COL1A2</b><br>7q22.1 | Forma letal en el periodo perinatal, fragilidad ósea severa, genera múltiples fracturas <i>in utero</i> , deformidad esquelética severa.  | Placas de calcificación en cráneo, platispondilia, deformidad severa, costillas pequeñas en rosario.                           |
| <b>III</b>  | Autosómica dominante                       | <b>COL1A1</b><br>17q21.3-q22<br><b>COL1A2</b><br>7q22.1 | Deformidad esquelética progresiva, talla baja, dentinogénesis imperfecta, escleróticas azules, sordera variable.  | Huesos wormianos, cifoescoliosis, y platispondilia, ensanchamiento metafisiario, adelgazamiento cortical, osteoporosis severa. |
| <b>IV</b>   | Autosómica dominante                       | <b>COL1A1</b><br>17q21.3-q22<br><b>COL1A2</b><br>7q22.1 | Escleróticas normales, deformidad leve a moderada con las fracturas, talla baja, dentinogénesis imperfecta, sordera.  | Huesos wormianos, platispondilia, adelgazamiento cortical, protrusión acetabular   |
| <b>V</b>    | Autosómica dominante                       | ?   | Similar a la tipo IV, calcificación de la membrana interósea del antebrazo.   | Formación de callos hiperplásicos.   |
| <b>VI</b>   | Desconocida                                | ?   | Deformidad leve a moderada, fracturas vertebrales por compresión, acumulación osteoide, laminación anormal en apariencia de escamas, escleras blancas o ligeramente azules, dientes normales. | Similar a la tipo IV   |
| <b>VII</b>  | Autosómica recesiva                        | <b>3p22-p24.1</b>                                       | Deformidad esquelética y fragilidad ósea severa, acortamiento rizomélico de las 4 extremidades.   | Acortamiento rizomélico  |
| <b>VIII</b> | Autosómica recesiva                        | <b>LEPRE1</b><br>1p34                                   | Forma severa/letal, deformidad esquelética y fragilidad ósea severa, talla baja y facies redonda.   | Desmineralización esquelética severa, metáfisis bulbosas   |

## **Histología y Bioquímica de la Osteogénesis Imperfecta**

Los cambios patológicos en la Osteogénesis Imperfecta se caracterizan por desmineralización ósea, los cuales se presentan no solo a nivel del esqueleto sino también a nivel del hueso temporal, pudiendo encontrar espacios vasculares largos, causando mastoides frágiles. (25)

En estudios de pacientes con Osteogénesis Imperfecta a quienes se les realizaron diferentes cirugías de oído, como parte del tratamiento, los hallazgos fueron: en oído medio mucosa delgada y vascular con tendencia al sangrado, platina delgada, fija u obliterada o de consistencia blanda, con focos otoespongióticos en cabeza o crura, en contraste con hueso denso y duro en otoesclerosis; crura estapedial elástica, fracturada o atrófica, yunque frágil y deficiente y osículos cortos (20, 25).

Especímenes postmortem de huesos temporales de pacientes con Osteogénesis Imperfecta demostraron osificación deficiente y retrasada en las 3 capas de la cápsula ótica, microfracturas, deformidades y la dehiscencia de los huesecillos de la cadena osicular, la cápsula ótica y oído medio, los nervios y células ganglionares cocleares y vestibulares son normales. La hipoacusia conductiva en éstos pacientes es principalmente debido a las fracturas, que causan discontinuidad de la cadena osicular e implican comúnmente al estribo o el mango del martillo. También puede deberse a la anquilosis del martillo a la pared intermedia del ático, o ser resultado de la fijación de la platina al estribo secundaria a otoesclerosis (3,20).

## **Manifestaciones Clínicas Generales**

La tríada clásica de escleras azules, fracturas espontáneas y compromiso auditivo fue descrito, inicialmente, por Van der Hoeve y De Kleyn en 1917 (19,25). La característica más conocida es la fragilidad ósea con la aparición de fracturas

patológicas a lo largo de toda su vida, con predilección en la infancia, las cuales pueden dar lugar a deformidades óseas en huesos largos, columna y cráneo y dar como consecuencia una talla baja. Las fracturas de un paciente con Osteogénesis Imperfecta curan en el mismo tiempo que las de cualquier otra persona; sin embargo ocurre un círculo vicioso: se inmoviliza y el hueso es más débil y más propenso a las fracturas (7, 15).

Existen manifestaciones extraesqueléticas entre las que se incluyen osteoporosis, dentinogénesis imperfecta, escleróticas azules, sordera e hiperlaxitud ligamentosa y de la piel, así como también manifestaciones cardiovasculares (7,15). La presencia o no de escleróticas azules se tiene que tomar con precaución, ya que éstas son típicas en infantes sanos hasta los 2 o 3 años (7,27). La dentinogénesis imperfecta es un problema en el que la dentina que cubre los dientes es transparente, los dientes son débiles y se rompen, puede ser generalizada o parcial. El problema más común de los pacientes con Osteogénesis Imperfecta es la mala oclusión. Los pacientes tienen la mandíbula inferior más grande que la superior, y por lo tanto no mastican bien. La dentinogénesis imperfecta es visible clínicamente en la primera dentición. Estudios radiológicos o histológicos pueden mostrar anomalías en pacientes con dientes aparentemente normales (17).

### **Manifestaciones clínicas auditivas**

La hipoacusia es uno de los síntomas principales; sin embargo es la característica menos constante, su ocurrencia varían entre el 25 y el 78%, estimándose que se presenta en un 50% en mayores de 50 años. El compromiso auditivo puede ser de conducción, sensorineural o mixto (15,17,19,). Es común encontrar una pérdida auditiva sensorineural, especialmente en altas frecuencias (2).

La hipoacusia con evidencia clínica es rara en las dos primeras décadas de la vida, aún cuando se pueden detectar cambios sutiles en niños y adolescentes. Alrededor de la mitad de las personas con Osteogénesis Imperfecta mayores de



50 años presentan hipoacusia (7,9). Los pacientes jóvenes tienen hipoacusia de tipo conductiva, mientras que en los pacientes mayores la hipoacusia es mixta o sensorineural (15,19).

Algunos autores han encontrado que la hipoacusia es en un inicio conductiva y al ser progresiva se torna de patrón mixto o sensorineural conforme aumenta la edad. Sin embargo, algunos pacientes con hipoacusia de comienzo en la niñez, puede ser predominantemente de tipo sensorineural (8,15,16). Algunos pacientes presentan un tipo de hipoacusia en un oído y otro tipo en el oído contralateral (3,24). La hipoacusia conductiva puede deberse a fracturas que causen una discontinuidad en la cadena osicular. Las fracturas pueden afectar a las ramas del estribo o al mango del martillo; otra situación es la fijación de la cabeza del martillo; pero la causa más frecuente de hipoacusia conductiva es la fijación del estribo por focos otoescleróticos. La ventana redonda también puede estar obliterada (8,19,20). La hipoacusia sensorineural puede explicarse por la entrada de sangre a los espacios del oído interno, las células acumuladas y las proteínas del plasma pueden alterar la dinámica del oído interno por alteraciones del laberinto óseo, o fracturas del hueso temporal que impliquen la cápsula ótica (17). La exploración de la membrana timpánica puede ser normal, aparecer anormalmente delgada o mostrar un signo de Schwartz positivo en caso de otoespongiosis (29).

En la Timpanometría se pueden encontrar curvas tipo A de Jerger, en la mayoría de los casos, en presencia de hipoacusia conductiva o mixta. Curvas As con hipoacusia conductiva o mixta, sugiriendo rigidez osicular. Ad en hipoacusias mixtas, conductivas o con afección de frecuencias agudas, sugiriendo una disrupción o laxitud de la cadena osicular. El reflejo estapedial comienza a desaparecer hacia los 14 años de edad. En algunos pacientes se pueden encontrar con reflejos estapediales con efecto on-off, lo cual sugiere fijación estapedial (24,26).

La otoesclerosis fue sugerida como una forma local de Osteogénesis Imperfecta; sin embargo, estudios posteriores han revelado que estas dos entidades son diferentes histológica, enzimática y etiológicamente, pero que mantienen manifestaciones similares (8,15).

### **Manifestaciones clínicas vestibulares**

La ocurrencia del vértigo en los pacientes con Osteogénesis Imperfecta es menos común que la hipoacusia (3,24). Alkadhy reporta un caso de una paciente del sexo femenino con diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta tipo 1 a los 10 años de edad, con hipoacusia bilateral progresiva de inicio a los 24 años, audiometría: con hipoacusia profunda sensorineural en oído derecho y severa en el izquierdo, Timpanometría normal, Reflejos estapediales ausentes y con función vestibular normal (1).

El vértigo se asocia frecuentemente con otosclerosis, en la que la pérdida de la audición clínicamente se asemeja a la Osteogénesis Imperfecta. El vértigo es también común en impresión basilar hasta en un 25% de los pacientes adultos con Osteogénesis imperfecta (16).

Kuurila y Kentala realizaron un estudio para evaluar las causas, la frecuencia y características de vértigo en pacientes con Osteogénesis Imperfecta, se incluyeron 42 pacientes, fueron estudiados por la entrevista, examen clínico, exámenes audiológicos y complementado con Electronistagmografía y radiografía lateral de cráneo. La audiometría mostró pérdida de la audición en 25 pacientes (59,5%). Nueve pacientes (21%) mostraron anatomía anormal de base de cráneo (forma de impresión basilar, invaginación basilar, o ambos), todos los designados como impresión basilar. 22 pacientes (52,4%) presentaban vértigo rotatorio de corta duración. Los pacientes con pérdida auditiva tendían a tener más vértigo que los pacientes con audición normal. El vértigo no se correlaciona con el tipo de pérdida de la audición. La electronistagmografía fue anormal en 14 pacientes (33,3%), no

se encontró relación entre el la presentación de vértigo y las electronistagmografías alteradas. Los pacientes con impresión basilar tendían a tener más vértigo que los pacientes con base de cráneo normal, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Ninguna patología diagnosticada en la electronistagmografía, ni la presencia o el tipo de pérdida auditiva mostró correlación con la Impresión Basilar. En conclusión, encontraron que el vértigo es común en pacientes con Osteogénesis Imperfecta. En la mayoría de los casos, puede ser secundaria a patología del oído interno, y sólo en algunos pacientes puede explicarse por Impresión Basilar. Sin embargo no pudieron definir la patogénesis de vértigo en la Osteogénesis Imperfecta (16).

## **Diagnóstico**

El diagnóstico de la Osteogénesis Imperfecta es fundamentalmente clínico, apoyado en los hallazgos radiológicos y tipo de herencia. Los hallazgos y la gravedad del cuadro son variables según el tipo de Osteogénesis Imperfecta (11). El diagnóstico es:

1. Clínico. Historia de fracturas, deformidades óseas, xifoesciosis, retraso del crecimiento, escleras azules, dentinogénesis imperfecta, hipoacusia, antecedentes familiares (11).
2. Hallazgos radiológicos. Lo más frecuente es la presencia de fracturas, osteopenia (disminución de densidad y contenido mineral óseo) variable en función de la gravedad clínica, rarefacción ósea progresiva, callos múltiples de distinta antigüedad, etc. El signo radiológico más característico son los huesos wormianos (11).

Los hallazgos encontrados en la Tomografía computada de oídos son: desmineralización ósea pericoclear y en el canal del facial con irregularidades en el segmento laberíntico de ambos oídos. Los hallazgos en la Resonancia magnética de oídos son: bandas pericocleares hipointensas en la cápsula

ótica, bilaterales, que se realzan con la administración de medio de contraste. Las proyecciones de T2 mostraron irregularidades bilaterales de los márgenes de las estructuras del laberinto y estrechamiento de la base de la cóclea (1).

3. Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo. Existe disminución de los marcadores de formación y resorción ósea, éstos marcadores son: la fosfatasa alcalina en suero, calcio sérico, productos de descomposición de colágena tipo I C-telopéptido de suero N-telopéptido urinario medidos por análisis de inmunoabsorciometría ligados a enzimas. Pero en las formas graves predomina la resorción. Estos resultados proporcionan también una fuente confiable para el uso de bifosfonatos para el tratamiento de Osteogénesis Imperfecta de cualquier tipo y en cualquier edad (11).
4. Densitometría ósea. Se realiza con densitometría radiológica de doble energía (DEXA), valorando el contenido mineral óseo a nivel L1-L4, donde el contenido trabecular del hueso es mayor. En las forma graves la densidad mineral ósea es baja o muy baja, pero algunas formas muy leves de Osteogénesis Imperfecta pueden tener densidad mineral ósea normal (11).
5. Estudios moleculares. El estudio genético es necesario para el diagnóstico, es un estudio molecular, que requiere la extracción del DNA y estudia un fragmento del genoma para analizar la secuencia de un determinado gen. Se obtienen estudios genéticos moleculares de los genes COL1A1 y COL1A2, encontrar mutación en éstos genes confirma el diagnóstico, mientras que la falta de mutación no implica la ausencia de la enfermedad (9,10).
6. Biopsia ósea. Las alteraciones morfológicas y ultraestructurales de la biopsia guardan estrecha correlación con la gravedad clínica. La biopsia puede dar información que no puede obtenerse de otra manera y ayudaría a clasificar de una forma más exacta los distintos grupos de Osteogénesis Imperfecta (11).

7. Biopsia de piel y cultivo de fibroblastos. Confirma el diagnóstico. Se demuestra un patrón electroforético del colágeno tipo I diferente del colágeno normal. El problema es que en un 10 % de los casos la mutación se presenta sólo a nivel de hueso y no de piel y la biopsia puede ser normal (11).

### **Diagnóstico Prenatal**

El diagnóstico prenatal, en el caso de la Osteogénesis Imperfecta tipo II se puede realizar mediante ecografía, a partir de las 16 semanas de gestación, los hallazgos que se encuentran frecuentemente son: mala identificación de la estructura ósea de la calota, visualización inusualmente clara de la masa encefálica, aplanamiento de la bóveda craneana con la compresión del traductor a través del abdomen materno. El tórax suele ser pequeño, con múltiples fracturas costales y los huesos largos anchos se presentan incurvados, fracturados y muy acortados. Se puede describir en algunos casos polihidramnios y disminución de los movimientos fetales (33).

Los estudios de segregación de alelos pueden proveer el diagnóstico a las 11-12 semanas de gestación si se utilizan las muestras de vellosidades coriónicas. El análisis de la cantidad de procolágeno tipo I sintetizado por células cultivadas de muestras de vellosidades coriónicas tomadas en la novena-décima semana de gestación pueden proveer un medio para detectar fetos afectados tempranamente en la gestación (5).

### **Diagnóstico diferencial**

Existen múltiples trastornos que pueden cursar con fracturas u otros signos que asemejen una Osteogénesis Imperfecta, además de desórdenes esqueléticos primarios con los que se pudiese confundir, algunos de ellos son los siguientes (10).

Maltrato Infantil: ante un niño que presenta fracturas de repetición, luxaciones, equimosis, el diagnóstico lo proporciona la experiencia del médico y un exhaustivo examen físico que revele lesiones provocadas por abuso, se puede apoyar en radiografía con absorciometría de energía dual que se encontrará normal en niños con maltrato.

Síndrome de Ehlers Danlos: es una enfermedad de la colágena, hay hiperlaxitud articular, escleróticas azules, huesos wormianos, en ocasiones talla baja y retardo de cierre de las fontanelas, sin embargo las fracturas están ausentes.

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

Hiperfosfatasa (Enfermedad de Paget juvenil): escleras azules, múltiples fracturas, osteoporosis, arqueamiento de huesos, macrocráneo, talla baja. Su diferencia es el aumento de fosfatasa alcalina en suero.

Acondrogénesis: presentan micromelia severa y agrandamiento de la cabeza, así como displasia tanatofórica (anomalías craneales con osificación normal) (33).

## **Tratamiento**

En la actualidad no existe ningún tratamiento eficaz, curativo, de la Osteogénesis Imperfecta, porque no puede actuarse directamente sobre la formación de colágeno tipo I. A lo largo de la historia se han utilizado diversos tratamientos médicos (calcitonina, esteroides anabólicos, etc.) para intentar aumentar la masa ósea, sin obtener resultados. El tratamiento en la actualidad es sintomático y debe enfocarse de manera multidisciplinaria. Los mejores resultados se han conseguido con hormona de crecimiento y bifosfonatos (11).

## **Hormona de crecimiento**

Fue propuesta como posible tratamiento hace 3 décadas, actúa directamente y a través de los factores de crecimiento estimulando la proliferación celular (osteoblastos) y la síntesis de matriz extracelular (colágeno, osteocalcina y otras proteínas), facilitando la aposición y mineralización ósea. Actúa también indirectamente aumentando la fuerza y la masa muscular, beneficiando la ganancia de masa ósea. Además, por su capacidad anabolizante proteica, favorece la recuperación de las fracturas. Diversos autores (Marini, Antoniazzi) han demostrado una acción positiva de la hormona de crecimiento sobre el *turnover* óseo, mejorando el contenido mineral óseo y la clínica, en formas leves-moderadas de Osteogénesis Imperfecta. Diversos estudios, describen que la hormona de crecimiento sí estaría indicada en Osteogénesis Imperfecta con defecto cuantitativo en la síntesis de colágeno tipo I, que sea estructuralmente normal (formas leves o tipo I). No estaría indicado, sin embargo, en Osteogénesis Imperfecta con alteración estructural del colágeno I, es decir, las formas más graves (sobre todo la tipo III), porque se produciría mayor cantidad de colágeno anómalo (11).

## **Bifosfonatos**

Los bifosfonatos son fármacos que se acumulan en el hueso y se absorben a la superficie de los cristales de hidroxapatita de fosfato cálcico de la matriz ósea, reduciendo la solubilidad de dicha matriz y la hacen más resistente a la acción de los osteoclastos. Es el grupo de fármacos más utilizados. El *pamidronato* es un bifosfonato usado por vía intravenosa, que actúa como un potente inhibidor de la resorción ósea osteoclástica. Diversos autores han demostrado la utilidad del pamidronato en niños con Osteogénesis Imperfecta grave. Han observado efectos espectaculares en cuanto a la evolución clínica (disminución del dolor y número de fracturas, aumento de la movilidad y autonomía y mejora de la calidad de vida), aumento de la densidad mineral ósea y disminución de la resorción ósea. Estos

autores han observado mejor respuesta del tratamiento cuanto más precozmente se utiliza dicho fármaco, sobre todo en niños menores de 2 años (11). Es importante conocer los efectos adversos del uso de los bifosfonatos:

1. La reacción de fase aguda: sensación de constipación nasal y fiebre la primera vez que reciben el tratamiento. Se da en un 80% de los casos.
2. Epiescleritis y conjuntivitis
3. Tromboflebitis local: es importante dar la infusión con la dilución correcta.
4. Retraso en la curación de fracturas
5. Aumento de peso: se da en algunos varones adolescentes, presentan un aumento de peso desmedido y difícil de controlar.
6. Necrosis de la mandíbula

Los bifosfonatos son una novedad terapéutica en el tratamiento sintomático de la Osteogénesis Imperfecta, aunque quedan dudas por resolver como: cuánto tiempo debe durar el tratamiento, edad de inicio del mismo, dosis óptima y régimen terapéutico más adecuado, utilidad de otros bifosfonatos vía oral (como el alendronato) (11).

El suplemento de calcio y de vitamina D es útil en estos pacientes, ya que los bifosfonatos producen disminución de la calcemia y riesgo de hiperparatiroidismo secundario. Los niveles de vitamina D deberían ser normales para no acentuar la disminución de la calcemia (31).

### **Tratamiento combinado de hormona del crecimiento y pamidronato**

Este tratamiento favorece la ganancia de mineral óseo por mecanismos distintos y complementarios, ya que la hormona del crecimiento favorece la formación ósea y el pamidronato inhibe la resorción ósea (11).



## **Cirugía de oído**

El tratamiento de la hipoacusia en pacientes con Osteogénesis Imperfecta es controvertido en lo que se refiere a la estapedectomía, ya que no siempre existe fijación del estribo. Ante una hipoacusia conductiva en pacientes con Osteogénesis Imperfecta, con buena reserva coclear y con una brecha aérea-ósea por promedio de frecuencias 500, 1000 y 2000Hz mayores a 20dB, debe realizarse una exploración quirúrgica del oído y en caso de que se evidencie una fijación del estribo se puede realizar estapedectomía (2,11). Se han utilizado prótesis de teflón y se han reportado buenos resultados después de practicar cirugías estapediales a pacientes con Osteogénesis Imperfecta tipo I y III, que incluyen estapedectomías, estapedotomías, crurotomía como estapedectomía parcial, movilización del estapedio, prótesis de la ventana oval y prótesis del martillo, con reporte de ganancias en el cierre de la diferencia aérea-ósea, mayores a 10dB postcirugía en un 70-84% de los oídos operados y menor de 10dB en el 9-12%, y peor audición solo en un 4-21%, esto basado en resultados obtenidos de audiometrías a los 6 y 12 meses posteriores a la cirugía (2,15).

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

### **Adaptación de auxiliares auditivos**

Indicada en los casos de hipoacusia neurosensorial o conductivas en las que no se acepte o esté contraindicada la cirugía (2,11).

### **Implante coclear**

Indicado en pacientes con hipoacusias profundas, en las que no se consigue un resultado satisfactorio con los auxiliares auditivos, aunado a una adecuada rehabilitación (11).

## **Terapia celular**

Consiste en reemplazar mediante trasplante de médula ósea los osteoblastos mutantes por osteoblastos normales. Las células madre de la médula ósea se pueden diferenciar en distintas líneas celulares incluyendo osteoblastos. Hay que irradiar al paciente, tener donantes compatibles (sistema de histocompatibilidad HLA) y es un tratamiento de por vida. Se pretende aumentar la matriz ósea y conseguir formación de hueso (9).

## **Terapia génica**

Consiste en insertar un gen sano dentro de las células afectadas (reemplazar un gen defectuoso) o colocando genes en lugares donde el gen no se encuentra (9). En el caso de la Osteogénesis imperfecta se trata de anular un gen defectuoso y reemplazarlo por otro que codifique la proteína normal. El problema es que en la Osteogénesis imperfecta las mutaciones en los genes del colágeno dan una proteína anómala (mutación dominante negativa) que puede degradarse intracelular o extracelularmente, o bien, depositarse en la matriz extracelular, en las fibras de colágena defectuosas, por lo tanto no basta con reemplazar el gen mutante, sino que hay que debemos conseguir que no se exprese. Si esto no se consigue, la proteína codificada por el alelo mutante interfiere con la función del alelo normal (9).

## **Complementos terapéuticos**

La fisioterapia, la rehabilitación y las cirugías ortopédicas son complementos adicionales del tratamiento de la Osteogénesis Imperfecta. Con la actividad física se evitan las contracturas musculares y la pérdida ósea inducida por la inmovilización. Se utilizan aparatos ortopédicos (ortesis) para proteger los miembros inferiores en las primeras etapas de movilización. Los pacientes pueden pararse o caminar gracias al enderezamiento de extremidades con clavos intramedulares (31).

## **Complicaciones del tratamiento**

Los efectos adversos del tratamiento intravenoso a corto plazo son de una fase aguda de reacción durante la primera infusión y consisten en fiebre y mialgias. Se han descrito hipocalcemia, dolores óseos, iritis o uveítis transitoria. Y a largo plazo son: disminución de la mineralización ósea, retraso en la formación del callo óseo con las osteotomías, y efectos aún desconocidos sobre la deposición ósea.

Los efectos secundarios del tratamiento oral son cefaleas, náuseas, fiebre, dolor abdominal y dolores óseos. El tratamiento induce también cierto grado de hipocalcemia, que en general es irrelevante. Las complicaciones oculares, ya sea dolor ocular, fotofobia y uveítis, se han observado durante el tratamiento con pamidronato. Osteomalacia y osteopetrosis han sido publicadas como complicación del tratamiento con bisfosfonatos (34).

## **Asesoramiento genético**

Estimación del riesgo: la Osteogénesis Imperfecta es una enfermedad autosómica dominante, por lo tanto una persona afectada tiene una probabilidad de un 50% de transmitir el gen a su descendencia. En los casos de una pareja sana que tenga un hijo con Osteogénesis Imperfecta, lo primero que se piensa es en una mutación de novo, en éstos casos, el riesgo para los padres de tener otro hijo afectado es equivalente al riesgo que tendría cualquier individuo en la población. Existen parejas sanas que tienen más de un hijo con Osteogénesis Imperfecta, sin antecedentes familiares y sin que se compruebe que alguno de ellos dos tengan signos mínimos de la enfermedad, en éstos casos puede tratarse de un mosaicismo germinal o gonadal y no se puede estimar con seguridad el riesgo de recurrencia para esa pareja. Si se demuestra la recesividad en una familia, el riesgo de recurrencia para los padres será del 25% (10).

Ante una pareja en riesgo de tener hijos con Osteogénesis Imperfecta, se brindarán opciones reproductivas, dentro de ellas se pueden citar (10):

- a) Diagnóstico prenatal mediante ecografía, estudio molecular del gen, (entre las 9-14 SDG) o por amniocentesis (entre la 16-20SDG).
- b) Diagnóstico preimplantación: consiste en detectar la presencia de genes de Osteogénesis Imperfecta en embriones creados por fertilización in vitro, de modo que se implantarían en el útero solo los embriones sanos y se desecharían los que tuviesen Osteogénesis Imperfecta. Este método aún no se realiza.
- c) Inseminación con semen heterólogo: cuando el hombre es quien padece la Osteogénesis Imperfecta, se insemina a la mujer con espermatozoides donados de un banco de espermatozoides.
- d) Fertilización in vitro con óvulos donados: cuando la mujer es la que tiene el riesgo de que sus hijos tengan Osteogénesis Imperfecta, así se tomará espermatozoides del padre, se fecundará el óvulo fuera del útero materno y se implantará el embrión ya formado para la continuación natural de la gestación.
- e) Asumir el riesgo: consiste en no someterse a diagnóstico prenatal ni las otras técnicas disponibles, asumiendo que sus hijos pueden tener Osteogénesis Imperfecta.
- f) Abstención de tener hijos
- g) Adopción

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La Osteogénesis Imperfecta es un padecimiento que afecta a 1 personas de 10000 en la población mexicana, su relación con los daños vestibulares es manifiesta y poco reportada en nuestro país, por lo que estudios donde podamos observar y describir las características de los mismos son fundamentales dentro del cuerpo teórico de la especialidad de Comunicación, Audiología y Foniatría.

## **HIPÓTESIS**

Los daños en el hueso temporal y por ende en el vestíbulo en los pacientes con Osteogénesis Imperfecta, generarán patologías no solo auditivas sino también vestibulares.

## **JUSTIFICACIÓN**

Las alteraciones auditivas en los pacientes con Osteogénesis Imperfecta han sido consideradas como uno de los síntomas cardinales que caracteriza dicha enfermedad (hipoacusia, fragilidad ósea y presencia de escleras azules); existen diversos artículos que describen la presencia de hipoacusia ya sea conductiva, mixta o sensorial en éste tipo de pacientes, en ellos se describen también las alteraciones encontradas a nivel de hueso temporal, como son zonas de desmineralización a nivel de cápsula ótica, cóclea, conductos semicirculares y vestíbulo, no solo alteraciones a nivel de la cadena osicular; pensando en la afección a éstas estructuras también podríamos encontrar alteraciones vestibulares caracterizadas por vértigo, mareo o inestabilidad a la marcha en éstos pacientes; sin embargo en nuestro país y a nivel mundial no hay estudios suficientes que nos permitan conocer la alteraciones vestibulares en estos pacientes, así como estimar la prevalencia y/o incidencia de las mismas, de modo que se pudiera contribuir con mayor conocimiento del comportamiento vestibular, así como poder otorgar tratamiento médico y rehabilitatorio oportuno para lograr la compensación vestibular en éstos pacientes, y de ésta manera mejorar su calidad de vida.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **OBJETIVO GENERAL**

Analizar las alteraciones vestibulares mediante pruebas de videonistagmografía y de la marcha en pacientes con Osteogénesis Imperfecta del Instituto Nacional de Rehabilitación.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las alteraciones vestibulares encontradas en los pacientes con Osteogénesis Imperfecta.
- Determinar la incidencia de las alteraciones vestibulares encontradas en dichos pacientes.
- Conocer el porcentaje de pacientes que presentaron sintomatología vestibular y las alteraciones encontradas en las pruebas de la marcha y el estudio de videonistagmografía.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

**DISEÑO:** Estudio transversal y descriptivo

**TIPO DE MUESTREO:** Censal

### **SUJETOS:**

14 pacientes con diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta tipo I a IV del Instituto Nacional de Rehabilitación.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### Criterios de inclusión:

1. Pacientes del sexo femenino y masculino
2. Mayores de 8 años de edad
3. Con diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta
4. Sin patología de oído
5. Que acepten participar en el protocolo

#### Criterios de exclusión:

1. Menores de 8 años de edad
2. Pacientes que no cumplan con los criterios diagnósticos de Osteogénesis Imperfecta.
3. Pacientes que estén bajo tratamiento con antivertiginosos u ototóxicos
4. Presencia de alguna patología de oído externo, medio y/o interno previa
5. Pacientes con déficit visual severo
6. Pacientes que no deseen participar en el protocolo



## **DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES**

Variable independiente: Osteogénesis Imperfecta

Variable dependiente: alteraciones vestibulares

## **RECURSOS HUMANOS**

1. Dra. Jazmín Justo Ramírez, Residente de Audiología, Otoneurología y Foniatría.
2. Dra. María Isabel Barradas Hernández, Médico Adscrito al servicio de Audiología del Instituto Nacional de Rehabilitación (Asesor clínico).
3. Dra. Pilar García Médico Adscrito al servicio de Otoneurología ( Médico adscrito al área de auxiliares de diagnóstico).
4. Dr. en C. Emilio Arch Tirado Investigador en Ciencias Médicas (Asesor Metodológico).

## **RECURSOS MATERIALES**

1. Hoja de recolección de datos generales y síntomas principales (Anexo 1 y 2)
2. Carta de consentimiento informado (Anexo 3)
3. Otoscopio Welch Allyn modelo 12850 y conos de plástico desechables
4. Sillón para exploración otorrinolaringológica
5. Pantalla para pruebas oculomotoras
6. Equipo de Videonistagmografía ICS Medical (googles con videocámara con luz infrarroja y programa de procesamiento de datos)
7. Pipeta de vidrio con termómetro
8. Irrigador

9. Agua fría y caliente

10. Riñón

11. Hemeroteca, bases de datos Med Line, Pub Med, OVID, etc.

## **PROCEDIMIENTO**

### **1. CAPTACIÓN DE LOS PACIENTES.**

Se captarán a todos los pacientes con diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta tipo I a tipo IV del Instituto Nacional de Rehabilitación.

### **2. REALIZACIÓN DE HISTORIA CLÍNICA**

A todos los pacientes con diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta que acudan en el periodo de diciembre del 2008 a junio del 2009 y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión se les realizará historia clínica, los datos que se interrogarán se encuentran resumidos en el Anexo 1.

### **3. EXPLORACIÓN FÍSICA Y OTONEUROLÓGICA**

Se les realizará una Exploración física y Otoneurológica, que se resumirá en el ANEXO 2, la cual incluye:

- Inspección general: conducta auditiva, voz y lenguaje del paciente.
- Exploración de ojos (para valorar presencia o ausencia de nistagmus espontáneo).
- Exploración de oídos (que incluya conductos auditivos externos, membranas timpánicas), así como exploración de nariz y cavidad oral.
- Exploración de pares craneales
- Exploración de la marcha mediante las siguientes pruebas:

### PRUEBA DE ROMBERG

Es rápida y de fácil realización e informa sobre el equilibrio estático, se realiza de la siguiente forma: se le pide al paciente que se mantenga en posición de firmes, con las puntas de los pies y los talones juntos, que extienda los brazos hacia enfrente y que cierre los ojos, en un sujeto normal que tiene intactos los 3 sistemas que integran el equilibrio (sistema vestibular, propiocepción y sistema visual), aunque cierre los ojos mantiene el equilibrio porque le quedan dos de los 3 sistemas que lo integran; por lo tanto no se modifica su posición estática y se reporta **negativo**; en cambio cuando fracasa la función vestibular o están alteradas las aferencias propioceptivas de la sensibilidad profunda, con el apoyo visual se mantiene el equilibrio, pero al cerrar los ojos, solo queda una función, entonces surgen oscilaciones que hacen que el paciente pierda el equilibrio, esto aparece con cierto retraso después de cerrar los ojos, esta latencia dura unos segundos y es el tiempo que el paciente tarda en olvidar sus referencias visuales y se reporta **positivo**. En caso de ser positivo, se describe hacia que lado osciló el paciente (derecha o izquierda).

### PRUEBA DE ROMBERG SENSIBILIZADO

Es una variante de la anterior, pero es más sensible, ya que se aumenta el grado de dificultad, se coloca al paciente con un pie adelante y otro atrás tocando con la punta de un pie el talón del otro, se extienden los brazos al frente, se inclina la cabeza un poco hacia atrás y se le pide al paciente que cierre los ojos. El resultado se basa en el mismo principio y se reporta también **positivo o negativo**, y si es positivo si fue a la derecha o a la izquierda.

### MARCHA EN TANDEM

Se le pide al paciente que camine colocando un pie delante de otro, tocando con la punta de un pie el talón del otro siguiendo una línea imaginaria, con la vista al frente y los brazos a los lados. Se reporta **estable o inestable** dependiendo si el paciente presentó o no oscilaciones durante la marcha.

### MARCHA DE BABINSKY WEILL

Esta prueba informa sobre la situación del equilibrio dinámico, el paciente debe caminar 5 pasos adelante y 5 pasos hacia atrás con los ojos cerrados hasta completar al menos 5 veces el doble recorrido, en el primer trayecto adelante-atrás puede no manifestar una alteración de la dirección de la marcha porque el paciente conserva aún un recuerdo visual del camino que va a recorrer. Un sujeto normal realiza los pasos adelante y atrás sin a penas desviarse de la línea recta, un sujeto con alteración vestibular en ésta marcha se desvía hacia el lado enfermo (derecha o izquierda), aunque en ocasiones terminan trazando un recorrido en estrella (cuando al caminar hacia atrás se desvía a la izquierda y así lo repite cada vez), en ballesta (cuando la desviación es hacia el mismo lado tanto al caminar hacia adelante como hacia atrás), en abanico (cuando la desviación es únicamente en la marcha hacia adelante y no cuando camina hacia atrás), en zigzag (cuando la marcha en vez de ser rectilínea sufre oscilaciones homogéneas a derecha e izquierda), atáxica (cuando aumentan la base de sustentación). Se reporta como **lateraliza o no lateraliza** y hacia que lado lo hace.

### PRUEBA DE FUKUDA O DE LA MARCHA SOBRE EL LUGAR

Se pide al paciente que se coloque en posición de firmes con puntas y talones juntos, que extienda los brazos hacia el frente y que comience a marchar en su lugar, levantando bien sus rodillas, debe realizar de 50 a 100 pasos, un sujeto normal no deberá desplazarse o rotar más de 45 grados después de realizar la prueba, un sujeto con alteraciones vestibulares presentará lateralizaciones del tronco, y rotará más de 45 grados con respecto a su posición inicial hacia el lado afectado. Se reporta **positivo o negativo** y hacia que lado roto (derecho o izquierdo).

- **Exploración de metría y diadococinesias:** Con la finalidad de valorar la integridad del sistema cerebeloso del paciente, y se reportan como normales o disdiadococinesias o dismetría.

#### **4. REALIZACIÓN DE VIDEONISTAGMOGRAFÍA**

La electronistagmografía es la técnica de registro de la exploración del sistema vestibular por excelencia. Se basa en el estudio, registro y análisis matemático, archivo y reproducción de los movimientos oculares acontecidos espontáneamente o posterior a diferentes estímulos, fundamentalmente el nistagmus. Se realiza colocando electrodos; pero actualmente se han sustituido dichos electrodos por una cámara de video con luz infrarroja que recoge los movimientos oculares, llamándose ahora videonistagmografía, la diferencia entre ambas estriba en que con ésta última podemos ver directamente el movimiento ocular. Es una prueba complementaria que no desplaza sino complementa la historia clínica y la exploración física.

El sistema de videonistagmografía consta de una cámara de video con luz infrarroja soportada en los googles que se le colocan al paciente, barra generadora de estímulos visuales (puntos o líneas), sillón giratorio, programa informático de videonistagmografía para procesar la información.

La realización de la videonistagmografía comienza con la colocación de los videogoggles al paciente y colocar el sillón giratorio a una altura que permita que el paciente vea justo frente a él la barra generadora de estímulos, la cual deberá estar colocada a una distancia de 1.20m del paciente, a continuación se realiza la calibración del equipo para corroborar la distancia correcta entre la barra y el paciente, así como la nitidez con la que observamos los ojos del paciente en el monitor. Las pruebas a realizar son las siguientes:

1) **Pruebas oculomotoras**, que incluyen:

- Sacadas oculares

Una vez sentado el paciente en el sillón de otorrinolaringología frente a la barra (pantalla) a la distancia ya mencionada y en total oscuridad, aparecen aleatoriamente en ocasiones a la izquierda, en ocasiones a la derecha, o al centro, una serie de puntos rojos, los cuales debe seguir con la mirada sin

mover la cabeza. Los parámetros a evaluar son cualitativos y cuantitativos. Los primeros hacen referencia al trazo que se obtiene de los movimientos oculares, se reporta eumétrico si el trazo es normal o dismétrico si no lo es, y si es dismétrico se especifica el tipo de trazo (glisádico o sacádico / hipo o hipermétrico). Cuantitativamente se evalúa la amplitud, latencia y velocidad con la que se realizó el movimiento ocular; la amplitud normal debe ser cercana a 1, la velocidad cercana a 1°/seg y la latencia <250mseg, y se reportan aumentadas o disminuidas en el caso de la amplitud y la velocidad y acortada o alargada en el caso de la latencia y a que ojo estamos haciendo referencia (derecho o izquierdo) ya que cada uno se evalúa en forma individual y podemos encontrar diferencias entre ellos. Lo que estamos evaluando con las sacadas oculares es la vía frontomesencefálica y la prueba tiene una duración de 40 segundos.

- Rastreo Pendular

El paciente continúa en la misma posición, aparecen puntos rojos en forma aleatoria y con diferentes intervalos de tiempo, se tiene que seguir con la mirada dichos puntos. Esta prueba se utiliza para seguimiento de objetos y evalúa la vía occipitomesencefálica. Los parámetros a evaluar son: cualitativos y cuantitativos, los primeros se refiere al registro que se obtiene que es un senoide y se reporta: como sin adecuado seguimiento del senoide. Cuantitativamente depende de la ganancia cuyo valor normal debe ser cercano a 1. La prueba dura 1 minuto.

- Optocinético a 20 y 40°/seg

Se le presentan al paciente una serie de puntos rojos en serie a la derecha y posteriormente a la izquierda a una velocidad primero de 20°/seg y después de 40°/seg, se le pide al paciente que fije la mirada punto que se encuentra en el centro; o bien, que cuente cuantos puntos pasan por el centro, la finalidad es que no siga con la mirada los puntos en la dirección en la que se le están presentando ya que éste hecho inhibe el nistagmus espontáneo que estamos

buscando que ocurra, el cual es un nistagmus fisiológico y es la respuesta normal. Parámetros a evaluar: frecuencia, amplitud y velocidad angular y son comparativos estimulación a la derecha y a la izquierda, se reporta simétrico si la diferencia de velocidad angular entre el lado izquierdo y el derecho es  $<10$  o asimétrico si es  $>10$ . Si estimulamos el lado derecho debemos tener un nistagmus a la izquierda y viceversa, de modo que reportaremos si se presentó en la dirección adecuada o inadecuada. La vía evaluada es la frontooccipitomesencefálica y la duración de la prueba es de 40 segundos cada una.

## **2) Pruebas nistágmicas (espontáneo)**

### **- Con visión (al centro, a la derecha y a la izquierda)**

Aparecerá un punto rojo en el centro de la pantalla, el cual el paciente debe mirar, lo normal es que no haya nistagmus, lo mismo se realiza pero con mirada a la derecha y a la izquierda, se reporta como sin evidencia de nistagmus espontáneo; o bien, si existe se describe dirección, latencia, duración del mismo. La prueba dura 40 segundos cada una.

### **- Sin visión (al centro, a la derecha y a la izquierda)**

Lo mismo que el anterior, solo que el paciente lo realiza con ojos cerrados. Se reporta igual.

## **3) Pruebas posicionales**

### **- Con cabeza colgando (Head Hanging)**

Se cambia al paciente de posición sentado a decúbito dorsal, con la cabeza colgando, se observa si hay presencia o no de nistagmus, si lo hay se describe dirección, latencia y duración. La prueba dura 1 minuto y valora los conductos semicirculares horizontales (laterales).

- Dix Hallpike (con tracción cervical a la derecha y a la izquierda)

La posición inicial del paciente es sentado, se gira la cabeza 20 o 30° a la derecha (para colocar el conducto semicircular posterior en una posición horizontal) y se cambia bruscamente de posición a decúbito dorsal, conservando la posición de la cabeza y haciendo tracción de la misma, la cual queda en el aire, se le pide al paciente que permanezca con los ojos abiertos y mirada al centro para ver si aparecen o no eventos nistágmicos, si los hay se describe dirección, latencia, duración, y se queda en esa posición hasta que se le pase la sintomatología (sensación de vértigo), posteriormente se regresa a la posición sentado conservando los 20 o 30° de la cabeza a la derecha y nuevamente valoramos si hay o no nistagmus. Lo mismo se realiza pero con tracción a la izquierda. La duración de la prueba es de alrededor de 1 minuto en cada tracción.

Con ésta maniobra podemos diagnosticar el llamado Vértigo postural paroxístico benigno y saber si es izquierdo o derecho e incluso de que canal semicircular se trata (posterior o anterior), de acuerdo a la dirección del nistagmus, un nistagmus geotrópico (que bate hacia el piso) es indicativo de que el problema se encuentra en el canal semicircular posterior y si es ageotrópico (que bate hacia el techo) es indicativo de lesión en conducto semicircular anterior. Si el nistagmus durara más de 3 minutos se trata de un vértigo de origen central.

#### **4) Pruebas térmicas**

- Con agua caliente a 44 °C en ambos oídos

Se realiza otoscopía al paciente para verificar que los conductos auditivos externos se encuentren permeables y las membranas timpánicas íntegras, si esto es así procedemos a colocar al paciente en posición decúbito dorsal y se coloca la tapa de los videogoggles, la irrigación se realiza con jeringa y cánula: 50ml de agua a una temperatura >7°C de la temperatura corporal (44°C) y se



realiza en 20 segundos, la respuesta esperada es la aparición de un nistagmus hacia el lado estimulado, se realiza en ambos oídos. Si el paciente tiene la membrana timpánica perforada puede hacerse la prueba con aire +/- 13° de la temperatura corporal. La prueba se realiza en la oscuridad y durante la misma se realizan 2 fijaciones que consisten en encender la luz y destapar los videogoggles, se realizan a los 90 y 115 segundos y tienen una duración de 15 segundos, durante las mismas lo esperado es que la intensidad del nistagmus disminuya y que al llegar los 3 minutos desaparezca el nistagmus, si éste no disminuyera con las fijaciones y continuara con las mismas es indicativo de un vértigo de origen central. La mejor respuesta la encontramos entre los 60 y 90 segundos.

- Con agua fría a 30°C en ambos oídos

Se realiza el mismo procedimiento pero con agua a una temperatura <7°C de la temperatura corporal (30°C). La respuesta esperada es la presencia de nistagmus hacia el lado contrario al estimulado.

Las pruebas calóricas son comparativas, la respuesta debe ser muy similar en las 4 pruebas, podemos encontrar alteraciones cuantitativas, por ejemplo si un oído responde menos que el otro, con una diferencia >22% con la misma estimulación se habla de una paresia canalicular, indicativo de una disfunción vestibular. En cuanto al aspecto cualitativo debemos observar el trazo (frecuencia, amplitud y velocidad), describir si hay disrritmias, micrografía, pausas, disminución de la inhibición visual del nistagmus.

## **5. EXPLICACIÓN DE RESULTADOS E INICIO DE TRATAMIENTO REHABILITATORIO VESTIBULAR**

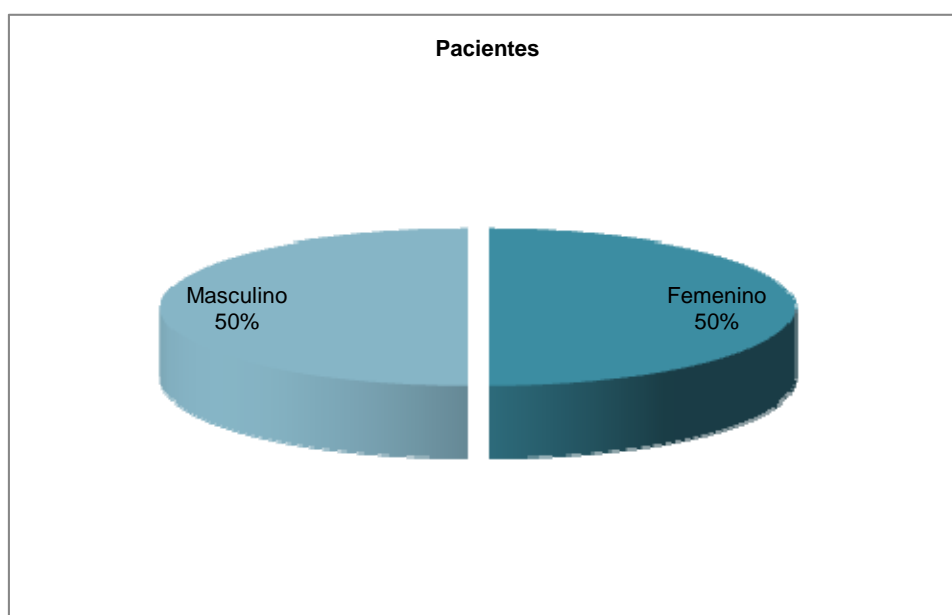
Se les explicará a los pacientes los resultados obtenidos en la exploración física otoneurológica y en la Videonistagmografía. En caso de encontrar una disfunción vestibular se indicarán ejercicios de Cawthorne y en el caso de un Vértigo postural paroxístico benigno se indicarán ejercicios de Brandt y Daroff.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 14 pacientes con Osteogénesis Imperfecta de los tipos I a IV, cuyo diagnóstico fue basado en su historia clínica (antecedentes, manifestaciones clínicas y exploración física), así como mediante estudios radiográficos y biología molecular, además se descartaron otras patologías y/o ingesta de medicamentos que pudieran ser el origen de la sintomatología vestibular en el momento del estudio.

De los 14 pacientes que se incluyeron en el estudio, 7 (50%) correspondían al sexo masculino y 7 (50%) al sexo femenino. (Gráfica 1).

Gráfica 1



Distribución porcentual por género de la población en estudio

El rango de edades de los pacientes fue de 11 a 52 años de edad, el promedio de edades fue de  $23.7857 \pm 12.87$ , una moda de 11 años. La distribución de la población en estudio por edad se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

| Edad         | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|--------------|------------|----------------|
| 11           | 2          | 14.3           |
| 13           | 2          | 14.3           |
| 15           | 1          | 7.1            |
| 16           | 1          | 7.1            |
| 17           | 1          | 7.1            |
| 23           | 1          | 7.1            |
| 24           | 1          | 7.1            |
| 27           | 1          | 7.1            |
| 32           | 1          | 7.1            |
| 35           | 1          | 7.1            |
| 44           | 1          | 7.1            |
| 52           | 1          | 7.1            |
| <b>Total</b> | 14         | 100            |

Frecuencia de edades de la población en estudio

De los 14 pacientes estudiados 13 (92.858%) tenían diagnóstico de Osteogénesis imperfecta tipo I y 1 paciente (7.142%) Osteogénesis imperfecta tipo IV. Gráfica 2.

Gráfica 2

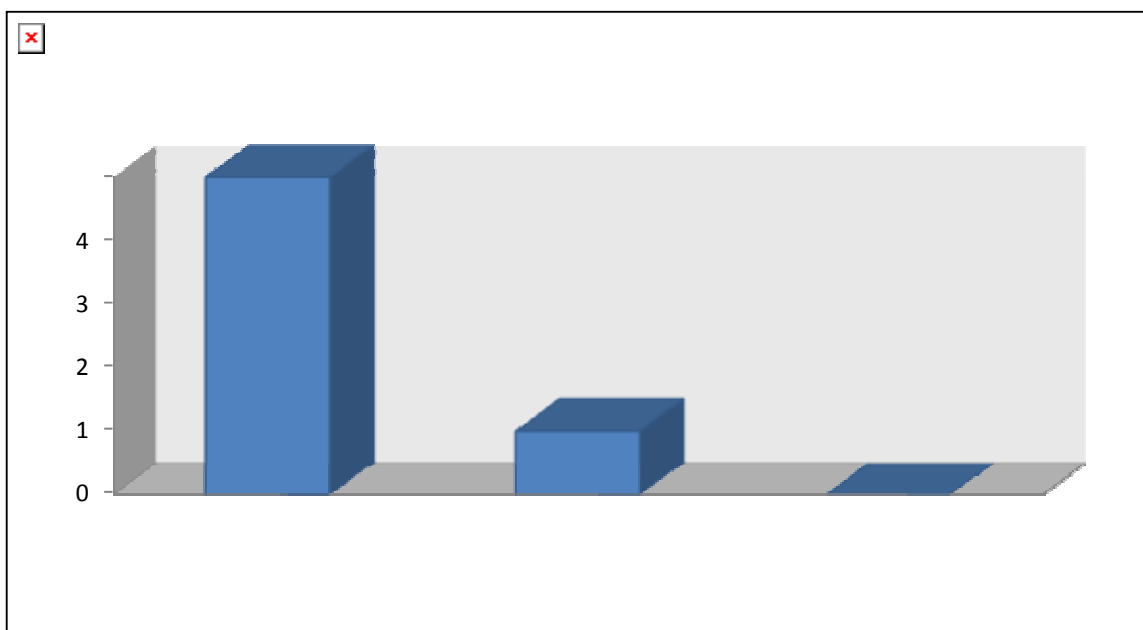


Distribución porcentual por tipo de Osteogénesis Imperfecta en la población en estudio

En promedio, los pacientes tuvieron  $5.2285 \pm 5.02$  años de evolución con diagnóstico de Osteogénesis imperfecta.

De los 14 pacientes incluidos en el estudio, 8 (57.143%) negaron presentar síntomas vestibulares y solo 6 (42.857%) referían sintomatología vestibular, de los cuales 5 (83.33%) referían sensación de mareo y 1 paciente (16.67%) refería sensación de vértigo. Gráfica 3.

Gráfica 3



Principales síntomas vestibulares que presentaba la población en estudio

El promedio de tiempo de evolución que los pacientes tenían con síntomas vestibulares fue de 1.8571 años.

Se realizaron pruebas de la marcha (Romberg, Romberg sensibilizado, Tándem, Babinsky Weill y Fukuda) a todos los pacientes, lo observado fue que 11 de los pacientes (78.571%) presentaron alteraciones por lo menos en una de las pruebas y 3 de los pacientes (21.429%) no presentaron alteraciones en ninguna prueba.

Gráfica 4

Gráfica 4



Distribución porcentual de pacientes con y sin alteraciones en las pruebas de la marcha

En la prueba de Romberg 14 pacientes (100%) resultó sin alteraciones. Tabla 2

Tabla 2  
Romberg

| Resultado                      | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|--------------------------------|------------|----------------|
| <b>Negativo</b>                | 14         | 100            |
| <b>Positivo a la izquierda</b> | 0          | 0              |
| <b>Positivo a la derecha</b>   | 0          | 0              |
| <b>Total</b>                   | 14         | 100            |

En la prueba de Romberg sensibilizado 9 pacientes (64.3%) resultaron sin alteraciones, 1 paciente (7.1%) fue positivo a la izquierda y 4 pacientes (28.6%) fueron positivos a la derecha. Tabla 3

Tabla 3  
**Romberg Sensibilizado**

| Resultado                      | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|--------------------------------|------------|----------------|
| <b>Negativo</b>                | 9          | 64.3           |
| <b>Positivo a la izquierda</b> | 1          | 7.1            |
| <b>Positivo a la derecha</b>   | 4          | 28.6           |
| <b>Total</b>                   | 14         | 100            |

En la marcha en Tandem en 13 pacientes (92.9%) fue estable y solo en 1 (7.1%) fue inestable. Tabla 4.

Tabla 4  
**Tandem**

| Resultado        | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|------------------|------------|----------------|
| <b>Estable</b>   | 13         | 92.9           |
| <b>Inestable</b> | 1          | 7.1            |
| <b>Total</b>     | 14         | 100            |

En la marcha de Babinsky Weill fue donde se encontró que la mayoría de los pacientes tuvo alteraciones. Los resultados fueron los siguientes: 4 pacientes (28.55%) no lateralizaron, 6 (42.90%) lateralizaron a la izquierda y 4 (28.55%) lateralizaron a la derecha. Tabla 5

Tabla 5  
**Babinsky Weill**

| Resultado                        | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|----------------------------------|------------|----------------|
| <b>No lateraliza</b>             | 4          | 28.55          |
| <b>Lateraliza a la izquierda</b> | 6          | 42.90          |
| <b>Lateraliza a la derecha</b>   | 4          | 28.55          |
| <b>Total</b>                     | 14         | 100            |

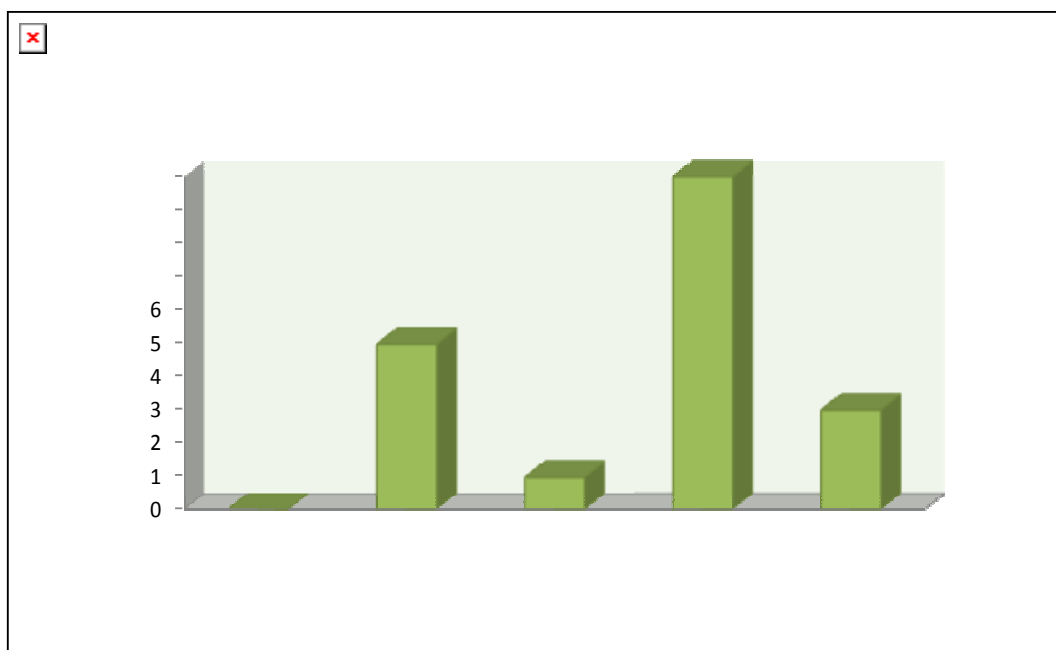
En la marcha de Fukuda, 11 pacientes (78.6%) no presentaron alteraciones, en 2 de ellos (14.3%) fue positivo a la izquierda y en 1 (7.1%) fue positivo a la derecha.  
Tabla 6.

Tabla 6  
**Fukuda**

| Resultado                      | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|--------------------------------|------------|----------------|
| <b>Negativo</b>                | 11         | 78.6           |
| <b>Positivo a la izquierda</b> | 2          | 14.3           |
| <b>Positivo a la derecha</b>   | 1          | 7.1            |
| <b>Total</b>                   | 14         | 100            |

En resumen, ningún paciente presentó alteración en la prueba de Romberg, 5 pacientes presentaron alteración en la prueba de Romberg sensibilizado, 1 paciente mostró alteración en la marcha en Tandem, 10 pacientes en la marcha de Babinsky Weill y 3 en la marcha de Fukuda. Gráfica 5.

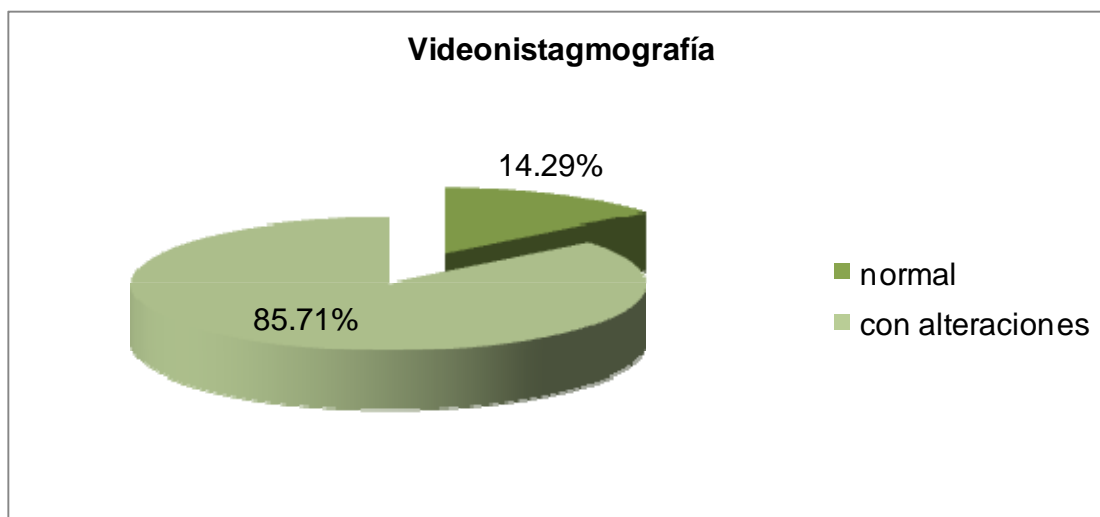
Gráfica 5



Número de pacientes con alteración en cada una de las pruebas de la marcha

Se realizó videonistagmografía a todos los pacientes, observando alteraciones en la misma en 12 (85.71%) de los 14 pacientes Gráfica 6.

Gráfica 6



Distribución porcentual de pacientes con alteraciones en el estudio de Videonistagmografía

En la prueba de sacadas oculares, 3 pacientes (21.4%) fueron eumétricas y en 11 pacientes (78.6%) se presentaron disimetrías. Los resultados detallados de las alteraciones en ésta prueba se muestran en la tabla 7.



Tabla 7  
Resultados de la prueba de Sacadas oculares

| Resultado   | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|---|------------|----------------|
| Eumétrico   | 3          | 21.4           |
| Con disimetrías hiperométricas a la derecha e hiperométricas a la izquierda | 1          | 7.1            |
| Con disimetrías hiperométricas a la derecha e hipométricas a la izquierda   | 5          | 37.1           |
| Con disimetrías hipométricas a la derecha e hiperométricas a la izquierda   | 1          | 7.1            |
| Con disimetrías hipométricas a la derecha e hipométricas a la izquierda     | 1          | 7.1            |
| Con disimetrías hiperométricas a la izquierda y eumétrico a la derecha      | 1          | 7.1            |
| Con disimetrías hiperométricas a la derecha y eumétrico a la izquierda      | 1          | 7.1            |
| Con disimetrías hipométricas a la izquierda y eumétrico a la derecha        | 0          | 0              |
| Con disimetrías hipométricas a la derecha y eumétrico a la izquierda        | 1          | 7.1            |
| <b>Total</b>  | 14         | 100            |

En el espontáneo con visión tanto a la izquierda, como a la derecha y al centro ningún paciente (100%) presentó eventos nistágmicos. Tabla 8

Tabla 8  
**Resultados en el espontáneo con visión a la izquierda,  
a la derecha y al centro**

| <b>Resultado</b>                              | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje (%)</b> |
|---|-------------------|-----------------------|
| <b>Sin eventos</b>                            | 14                | 100                   |
| <b>Con eventos nistágmicos a la izquierda</b> | 0                 | 0                     |
| <b>Con eventos nistágmicos a la derecha</b>   | 0                 | 0                     |
| <b>Total</b>                                  | 14                | 100                   |

En el espontáneo sin visión a la izquierda 9 pacientes (64.3%) no presentaron nistagmus, 2 (14.3%) presentaron nistagmus a la izquierda y 3 (21.4%) nistagmus a la derecha. Tabla 9

Tabla 9  
**Resultados en el espontáneo sin visión a la izquierda**

| <b>Resultado</b>                              | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje (%)</b> |
|---|-------------------|-----------------------|
| <b>Sin eventos</b>                            | 9                 | 64.3                  |
| <b>Con eventos nistágmicos a la izquierda</b> | 2                 | 14.3                  |
| <b>Con eventos nistágmicos a la derecha</b>   | 3                 | 21.4                  |
| <b>Total</b>                                  | 14                | 100                   |

En el espontáneo sin visión a la derecha 11 pacientes (78.6%) no presentaron nistagmus y 3 (21.4%) presentaron nistagmus a la derecha. Tabla 10

Tabla 10  
**Resultados en el espontáneo sin visión a la derecha**

| <b>Resultado</b>                              | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje (%)</b> |
|---|-------------------|-----------------------|
| <b>Sin eventos</b>                            | 11                | 78.6                  |
| <b>Con eventos nistágmicos a la izquierda</b> | 0                 | 0                     |
| <b>Con eventos nistágmicos a la derecha</b>   | 3                 | 21.4                  |
| <b>Total</b>                                  | 14                | 100                   |

En el espontáneo sin visión al centro 13 pacientes (92.9%) no presentaron nistagmus y solo 1 paciente (7.1%) presentó nistagmus a la derecha. Tabla 11

Tabla 11

**Resultados en el espontáneo sin visión al centro**

| <b>Resultado</b>                              | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje (%)</b> |
|---|-------------------|-----------------------|
| <b>Sin eventos</b>                            | 13                | 92.9                  |
| <b>Con eventos nistágmicos a la izquierda</b> | 0                 | 0                     |
| <b>Con eventos nistágmicos a la derecha</b>   | 1                 | 7.1                   |
| <b>Total</b>                                  | 14                | 100                   |

En el rastreo pendular 9 pacientes (64.3%) realizaron adecuado seguimiento del sinusoide, con ganancia normal bilateral, 2 pacientes (14.3%) realizaron adecuado seguimiento del sinusoide, con ganancia izquierda disminuida, 1 paciente (7.1%) realizó un adecuado seguimiento con ganancia derecha disminuida, 1 paciente (7.1%) realizó adecuado seguimiento con ganancia bilateral disminuida y 1 (7.1%) realizó un inadecuado seguimiento con ganancia bilateral disminuida. Tabla 12

Tabla 12

**Resultados en el Rastreo pendular**

| <b>Resultado</b>  | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje (%)</b> |
|---|-------------------|-----------------------|
| <b>Adecuado seguimiento y ganancia normal</b>                   | 9                 | 64.3                  |
| <b>Adecuado seguimiento y ganancia disminuida izquierda</b>     | 2                 | 14.3                  |
| <b>Adecuado seguimiento y ganancia disminuida derecha</b>       | 1                 | 7.1                   |
| <b>Adecuado seguimiento y ganancia disminuida bilateral</b>     | 1                 | 7.1                   |
| <b>Inadecuado seguimiento y ganancia normal</b>                 | 0                 | 0                     |
| <b>Inadecuado seguimiento con ganancia disminuida izquierda</b> | 0                 | 0                     |
| <b>Inadecuado seguimiento con ganancia disminuida derecha</b>   | 0                 | 0                     |
| <b>Inadecuado seguimiento con ganancia disminuida bilateral</b> | 1                 | 7.1                   |
| <b>Total</b>  | 14                | 100                   |

El optocinético a 20 grados fue normal, es decir, simétrico y con adecuada dirección en todos los pacientes (100%) Tabla 13

Tabla 13

**Resultados en el Optocinético a 20°/seg**

| <b>Resultado</b>                             | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje (%)</b> |
|--|-------------------|-----------------------|
| <b>Simétrico y con adecuada dirección</b>    | 14                | 100                   |
| <b>Asimétrico y con adecuada dirección</b>   | 0                 | 0                     |
| <b>Asimétrico y con inadecuada dirección</b> | 0                 | 0                     |
| <b>Total</b>                                 | 14                | 100                   |

El optocinético a 40 grados/seg fue normal (simétrico y con adecuada dirección) en 9 de los pacientes estudiados (64.3%) y en 5 (35.7%) resultó asimétrico y con adecuada dirección. Tabla 14

Tabla 14

**Resultados en el Optocinético a 40°/seg**

| <b>Resultado</b>                             | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje (%)</b> |
|--|-------------------|-----------------------|
| <b>Simétrico y con adecuada dirección</b>    | 9                 | 64.3                  |
| <b>Asimétrico y con adecuada dirección</b>   | 5                 | 35.7                  |
| <b>Asimétrico y con inadecuada dirección</b> | 0                 | 0                     |
| <b>Total</b>                                 | 14                | 100                   |

En la prueba de Dix Hallpike con tracción a la derecha, en 10 pacientes (71.4%) fue normal, es decir, no presentaron eventos nistágmicos, 1 (7.2%) presentó eventos nistágmicos a la izquierda y 3 (21.4%) presentaron eventos nistágmicos a la derecha. Tabla 15.

Tabla 15

**Resultados en el Dix Hallpike con tracción a la derecha**

| <b>Resultado</b>                              | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje (%)</b> |
|---|-------------------|-----------------------|
| <b>Sin eventos nistágmicos</b>                | 10                | 71.4                  |
| <b>Con eventos nistágmicos a la izquierda</b> | 1                 | 7.2                   |
| <b>Con eventos nistágmicos a la derecha</b>   | 3                 | 21.4                  |
| <b>Total</b>                                  | 14                | 100                   |

En la prueba de Dix Hallpike con tracción a la izquierda, en 10 pacientes (71.4%) fue normal, es decir, no presentaron eventos nistágmicos y 4 (28.6%) presentaron eventos nistágmicos a la izquierda. Tabla 16

Tabla 16

**Resultados en el Dix Hallpike con tracción a la izquierda**

| Resultado                                     | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|---|------------|----------------|
| <b>Sin eventos nistágmicos</b>                | 10         | 71.4           |
| <b>Con eventos nistágmicos a la izquierda</b> | 4          | 28.6           |
| <b>Con eventos nistágmicos a la derecha</b>   | 0          | 0              |
| <b>Total</b>                                  | 14         | 100            |

Las pruebas calóricas, en 4 pacientes (28.6%) fueron normales, 7 pacientes (50%) presentaron paresia derecha sin preponderancia, 2 (14.2%) presentaron paresia derecha con preponderancia izquierda y 1 (7.1%) presentó preponderancia izquierda. Tabla 17

Tabla 17

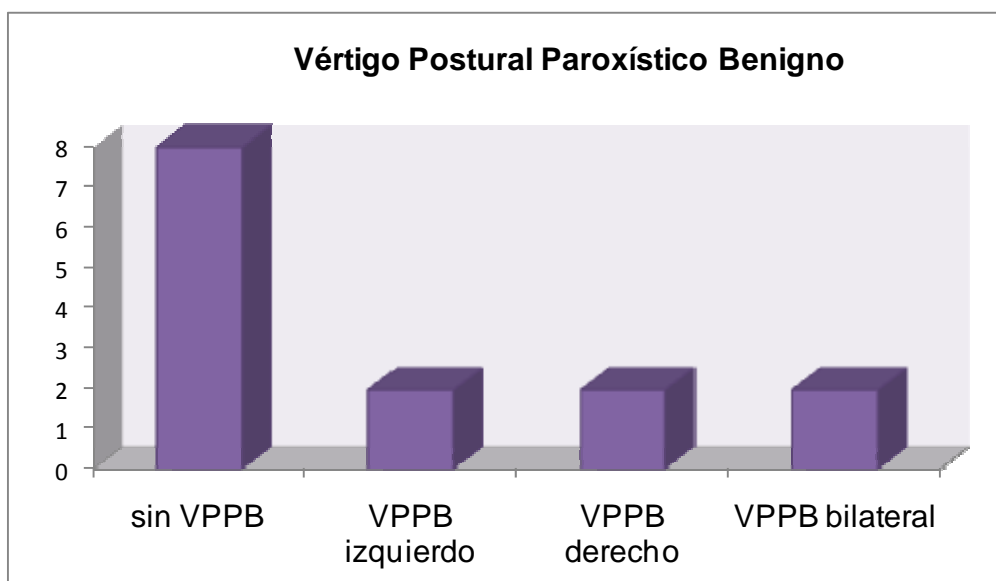
**Resultados en las Pruebas calóricas**

| Resultado  | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|--|------------|----------------|
| <b>Normales</b>                                    | 4          | 28.6           |
| <b>con paresia izquierda sin preponderancia</b>    | 0          | 0              |
| <b>con paresia izq. y preponderancia derecha</b>   | 0          | 0              |
| <b>con paresia y preponderancia izquierdas</b>     | 0          | 0              |
| <b>con paresia derecha sin preponderancia</b>      | 7          | 50             |
| <b>con paresia y preponderancia derechas</b>       | 0          | 0              |
| <b>con paresia der. y preponderancia izquierda</b> | 2          | 14.3           |
| <b>Sin paresia y con preponderancia izquierda</b>  | 1          | 7.1            |
| <b>Sin paresia y con preponderancia derecha</b>    | 0          | 0              |
| <b>Total</b>                                       | 14         | 100            |

La presencia de nistagmus en la prueba de Dix Hallpike de la videonistagmografía, nos da el diagnóstico de Vértigo postural paroxístico benigno (VPPB), ya sea izquierdo, derecho o bilateral. De los 14 pacientes estudiados, 8 (57.143%) no

presentaron eventos nistágmicos y 6 (42.857%) si presentaron nistagmus, es decir, tuvieron diagnóstico de Vértigo postural paroxístico benigno, de ellos, 2 (33.334%) correspondían a un VPPB izquierdo, 2 (33.333%) a un VPPB derecho y 2 (33.333%) a un VPPB bilateral. Gráfica 7.

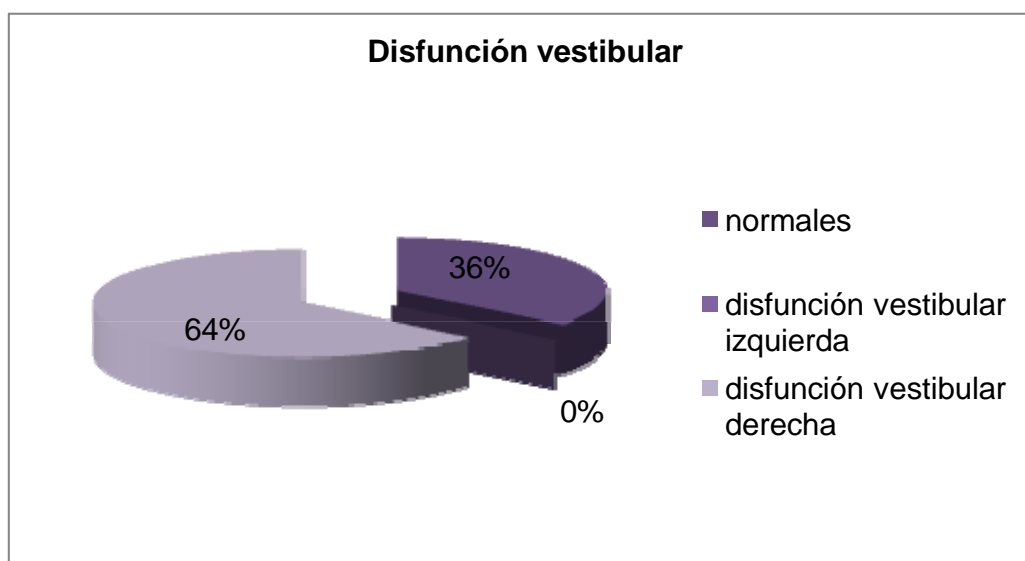
Gráfica 7



Distribución de pacientes que presentaron o no vértigo postural paroxístico benigno

En las pruebas térmicas de la videonistagmografía, la disminución de la respuesta en alguno de los vestíbulos, nos da el diagnóstico de una Disfunción o paresia canalicular ya sea izquierda o derecha. De los 14 pacientes estudiados, en 5 pacientes (35.715%) fueron normales, 9 (64.285%) presentaron una disfunción vestibular derecha, y ninguno presentó disfunción vestibular izquierda. Gráfica 8

Gráfica 8



Distribución porcentual de pacientes con y sin disfunción vestibular

De los 6 pacientes que presentaban síntomas vestibulares, 6 (100%) presentaron alteraciones en las pruebas de la marcha y 6 (100%) presentaron alteraciones en el estudio de videonistagmografía. Las alteraciones que presentaron en la videonistagmografía son las siguientes: paresia canalicular derecha en 6 (100%) pacientes y Vértigo postural paroxístico benigno bilateral en 2 (33.33%) pacientes.

De los 8 pacientes que negaban síntomas vestibulares, 3 (37.5%) pacientes tuvieron pruebas de la marcha normales y 5 (62.5%) presentaron alteraciones en la marcha, 6 (75%) presentaron alteraciones en la videonistagmografía. De los cuales 2 (33.33%) pacientes presentaron VPPB derecho, 2 (33.33%) pacientes presentaron VPPB izquierdo, 3 (50%) pacientes presentaron paresia canalicular derecha.



## DISCUSIÓN

En la literatura (1,3,6,16) se describen las alteraciones vestibulares existentes en la Osteogénesis Imperfecta en la que se intenta explicar cuales son, sus causas y la frecuencia de éstas.

De los 14 pacientes incluidos en éste estudio, solo 6 referían sintomatología vestibular, de los cuales 5 tenían sensación de mareo y 1 paciente sensación de vértigo, lo cual difiere de lo descrito en la literatura, donde mencionan que el principal síntoma vestibular en los pacientes con Osteogénesis es el vértigo (16). Sin embargo, hay que recordar que éste dato solo está descrito en el estudio realizado por Kuurila, Kentala (2003), lo anterior podría variar y explicarse por las siguientes razones: 1) En el estudio de Kuurila no describen el tipo de Osteogénesis de los pacientes estudiados, 2) No describen el tiempo de evolución que tienen los pacientes con la enfermedad, el cual pudiera influir en el tipo de sintomatología vestibular, y 3) No describen el tiempo de evolución que llevan con los síntomas. Por otro lado, debemos tomar en cuenta que los pacientes estudiados en el INR ingresaron primeramente al servicio de Ortopedia, de modo que la sintomatología presentada principalmente era músculo-esquelética y no Otoneurológica.

Once de los pacientes (78.571%) estudiados presentaron alteraciones por lo menos en una de las pruebas de la marcha. Este dato no está descrito en ninguna bibliografía. La marcha en la que encontramos el menor número de pacientes con alteraciones fue el Romberg, ya que ningún paciente presentó alteración, por otro lado, la marcha en la que encontramos mayor número pacientes con alteraciones fue en la marcha de Babinsky Weill, en la que 10 pacientes (71.45%) lateralizaron ya sea a la izquierda o a la derecha. Hay que recordar que la marcha de Romberg evalúa el equilibrio estático y la marcha de Babinsky Weill valora el equilibrio dinámico, lo cual implica mayor complejidad ya que le quitamos al paciente la aferencia visual y la ubicación somatosensorial, de modo que, si el paciente tiene alteración vestibular presentará alteración del equilibrio; es decir, una marcha de

Babinsky Weill alterada nos habla directamente de una alteración vestibular, lo cual apoyaría nuestra teoría de que existen alteraciones vestibulares en los pacientes con Osteogénesis.

En cuanto al estudio de Videonistagmografía, en éste todos los pacientes estudiados: 12 (85.71%) presentaron alguna alteración, ésta información difiere de lo descrito en el estudio de Kuurila y Kentala en el que solo el 33.33% de los pacientes estudiados presentaron alteraciones en la misma. Lo anterior podría explicarse por lo siguiente: 1) que el tiempo de evolución de la Osteogénesis Imperfecta de los pacientes estudiados fue en promedio de 5 años, y 2) que de los 14 pacientes incluidos en el estudio 1 correspondía a Osteogénesis Imperfecta tipo IV y 13 correspondían a Osteogénesis Imperfecta tipo I (de los cuales 12 fueron en los que se encontró alguna alteración en la videonistagmografía), datos que no se describen en el estudio de Kuurila y que sería importante conocer para que ésta información pueda ser comparada y válida en estudios posteriores.

Creemos que el tiempo de evolución de los pacientes con la Osteogénesis Imperfecta está relacionado con que se haya encontrado alteraciones en la videonistagmografía en un gran porcentaje de los pacientes.

El principal diagnóstico encontrado en los pacientes fue la Disfunción vestibular en 9 (64.28%) de los 14 pacientes, de los cuales el 100% fue una disfunción vestibular derecha. El segundo diagnóstico más frecuentemente encontrado fue el Vértigo postural paroxístico benigno en 6 (42.85%) pacientes.

El principal diagnóstico hallado fue la Disfunción vestibular, podemos suponer que en la mayoría de los casos, la etiología de las alteraciones vestibulares en los pacientes con Osteogénesis Imperfecta se debe a patología de oído interno, lo cual concuerda con la literatura (16).

## **CONCLUSIONES**

Las alteraciones vestibulares en los pacientes con diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta son frecuentes; sin embargo es posible que su aparición dependa del tiempo de evolución de los pacientes con la enfermedad, así como del tipo de Osteogénesis que tenga el paciente. En este estudio, el síntoma vestibular más frecuentemente reportado por los pacientes fue el mareo y la alteración vestibular evidenciada en la mayoría de los pacientes estudiados fue la Disfunción vestibular.

Se requiere realizar más estudios con una muestra más amplia para demostrar los efectos por la Osteogénesis Imperfecta en el aparato vestibular, dichos estudios deberán incluir: 1) adecuada clasificación del tipo de Osteogénesis de los pacientes, 2) un estudio longitudinal para observar en promedio, cuantos años después del diagnóstico de la enfermedad el paciente comienza a manifestar síntomas vestibulares y alteraciones en las pruebas de la marcha y la videonistagmografía, 3) incluir en el estudio la realización de Tomografía de oídos con la finalidad de poder evidenciar alteraciones anatómicas a éste nivel que pudiesen explicar si las alteraciones vestibulares aparecen como consecuencia de alteraciones en el oído interno, que es lo que hasta el momento se cree.

## ANEXO 1

|                          |                  |
|--------------------------|------------------|
| <b>NOMBRE:</b>           |                  |
| <b>EDAD:</b>             |                  |
| <b>SEXO:</b>             |                  |
| <b>AHF:</b>              |                  |
| OSTEOGENESIS IMPERFECTA: |                  |
| OTROS:                   |                  |
| <b>PERINATALES:</b>      |                  |
| <b>APNP</b>              |                  |
| TABAQUISMO               | ALCOHOLISMO      |
| <b>QX:</b>               | <b>OTROS:</b>    |
| <b>APP:</b>              | <b>OTORREAS:</b> |
| OSTEOGENESIS             | EXP. RUIDO       |
| FECHA DX:                | OTOTOXICOS       |
| No. De fracturas:        |                  |
| DIABETES MELLITUS        | <b>OTROS</b>     |
| HIPERTENSION ARTERIAL    |                  |
| DISLIPIDEMIA             |                  |

|                            |
|----------------------------|
| <b>PADECIMIENTO ACTUAL</b> |
| MAREO                      |
| INESTABILIDAD A LA MARCHA  |
| VERTIGO                    |
| HIPOACUSIA                 |
| ACUFENO                    |
| PLENITUD OTICA             |
| OTALGIA                    |
| OTORREA                    |

## ANEXO 2

### EXPLORACION FISICA

|                          |               |                     |
|--------------------------|---------------|---------------------|
| CONDUCTA AUDITIVA        | NORMAL        | HIPOACUSIA          |
| VOZ                      | NORMAL        | PROYECTIVA          |
| LENGUAJE                 | NORMAL        | ANORMAL             |
| TALLA                    | NORMAL        | BAJA                |
| MARCHA                   | INDEPENDIENTE | DEPENDIENTE         |
| ROMBERG                  | POSITIVO      | NEGATIVO            |
| ROMBERG<br>SENSIBILIZADO | POSITIVO      | NEGATIVO            |
| MARCHA EN TANDEM         | ESTABLE       | INESTABLE           |
| MARCHA BABINSKY<br>WEILL | LATERALIZA    | NO LATERALIZA       |
| MARCHA FUKUDA            | POSITIVO      | NEGATIVO            |
| METRIAS                  | NORMAL        | DISMETRIAS          |
| DIADOCOCINECIAS          | NORMAL        | DISIDIADOCOCINESIAS |
| ESCLERAS AZULES          | SI            | NO                  |
| DEFORMIDADES<br>OSEAS    | SI            | NO                  |

|                         |           |          |
|-------------------------|-----------|----------|
| NISTAGMUS<br>ESPONTANEO | SI        | NO       |
| RINOSCOPIA<br>FUNCIONAL | SI        | NO       |
| OTOSCOPIA CAE           | NORMAL    | ANORMAL  |
| MEMBRANAS<br>TIMPANICAS | INTEGRAS  | OTROS    |
| CAVIDAD ORAL            | FUNCIONAL | OTROS    |
| PARES CRANEALES         | AFECTADOS | INTEGROS |
| OTROS                   |           |          |

## Referencias Bibliográficas:

1. Alkadhy, Rissman. Osteogenesis imperfecta of the Temporal Bone: CT and MR Imaging in Van Der Hoeve-de Kleyn Syndrome. ANJR Am J. Neuroradiol June, 2004; 25(6): 1106-9
2. Antoon JM, Van Der Rijt, Cremens. Stapes Surgery in Osteogenesis Imperfect: Results of a New Series. Otology and Neurotology 2003 (24): 717-722.
3. Berger G, Hawke M, Johnson A, Proos. Histopathology of the temporal bone in osteogenesis imperfect congenital, report of a 5 cases. Laryngoscope 1985; (95): 193-9
4. Cortez C. Tesis: Incidencia de hipoacusia en pacientes con Osteogénesis Imperfecta en el Instituto Nacional de Rehabilitación. 2007.
5. Cruz M., et al. *Atlas de Síndromes pediátricos. Barcelona 1998, editorial Espaxs, pp 364-367.*
6. Elmrini A, Boujraf S, et al. Osteogenesis Imperfecta Tarda. A case report. Nigerian Journal of Orthopaedics And Trauma December 2006: 5(2):61 – 62.
7. Frank R, Francis H Glorieux. Osteogenesis Imperfecta. The Lancet vol 363 Abril 24, 2004: 1377-1385.
8. Garretsen AJ. Cremers CW, Huygen PL. Hearing loss (in nonoperated ears) in relation to age in osteogenesis imperfect tipo 1. Annals of otology, Rhinology and laryngology 106, 1997: 575-582.
9. Geán E. Aspectos genéticos de la Osteogenesis Imperfecta. Congreso AHUCE 2003. Revista voces de cristal. Págima web: [www.ahuce.org](http://www.ahuce.org).



10. Geán E. Asesoramiento genético en la Osteogénesis imperfecta. Revista Voces de cristal. Página web: [www.AHUCE.org](http://www.AHUCE.org).
11. Gracia B e I. González Casado. Tratamiento de la osteogénesis imperfecta. (*An Esp Pediatr* 2002; 56 [Supl 4]: 72-75)
12. <http://www.medic8.com/genetics/osteogenesis-imperfecta.htm>
13. Hatem A, Rissmann D, and Spyros S. Kollias. Osteogenesis Imperfecta of the Temporal Bone: CT and MR Imaging in Van der Hoeve-de Kleyne Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 25:1106–1109, June/July 2004.
14. Horowitz EM, Prockop DJ, Gordon PL, et al. Clinical response to bone marrow transplantation in children with severe osteogenesis imperfecta. *Blood* 2001; 97:1227-31.
15. Kuurila K, Kaitila I, Johanson R, Grenman R. Hearing loss in Finnish adults with osteogenesis imperfecta: a nationwide survey. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002 (111): 939-946.
16. Kuurila K, Kentala E, Karjalainen S, Pynnönen S. Vestibular dysfunction in adult patients with osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet A*. 2003 Jul 30;120A(3):350-8.
17. Monsalve I. Dentinogénesis imperfecta en osteogénesis Imperfecta. Revista voces de cristal. Página web: [www.ahuce.org](http://www.ahuce.org).
18. Online Mendelian Inheritance in Man. ([#166200](#)) Osteogenesis Imperfecta type I, ([#166210](#)) Osteogenesis Imperfecta type IIA, ([#610854](#)) Osteogenesis Imperfecta type IIB, ([#259420](#)) Osteogénesis Imperfecta type III, ([#166220](#))

Osteogénesis Imperfecta type IV, (%610967) Osteogénesis Imperfect type V, (%610968) Osteogenesis imperfect type VI, (#610682) Osteogenesis Imperfecta type VII, (#610915) Osteogenesis imperfect type VIII.

19. Paterson CR, Monk EA, ALLION SJ. How common is hearing impairment in osteogenesis imperfecta? *J Laryngol Otol* 2001; 115: 280-2.
20. Pedersen U, Melsen F, elbornd O, Charles P. Histopathology of the stapes in osteogenesis imperfect. *Journal of Laryngology and Otology* 1985; (99):451-8.
21. Pollitt R, McMahon R, Nunn J, Bamford R, et al. Mutation Analysis of *COL1A1* and *COL1A2* in Patients Diagnosed With Osteogenesis Imperfecta Type I-IV. *Human Mutation*, mutation in brief #901 (2006) online.
22. Raymond D. *COL1A2* Systematic Numbering of DNA and Protein Sequences. Version 2.1: May 2007.
23. Raymond D. *COL1A1* Systematic Numbering of cDNA and Protein Sequences. Version 2: March 2007.
24. Riedner E, Levin L, Holliday M. Hearing Patterns in Dominant Osteogenesis Imperfect. *Arch Otolaryngol* Dec 1980 (160): 737-740.
25. Royer M, Stot C, Lara C, et al. Compromiso auditivo en Osteogénesis Imperfecta. *Revista de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello* 2006; 66:243-246.
26. Shapiro JR, Pikus A, Weiss G. Hearing and middle ear function in osteogenesis imperfect. *JAMA* 1982; (247): 2120-6.

27. Silience DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979;16(2):101-16.
28. Steiner R, Pepin Melanie G, Byers P. Osteogenesis Imperfecta. *GeneReviews* PubMed Book. January 28, 2005.
29. Stoller FM, The ear in Osteogenesis imperfect. *Laryngoscope* 1962; (72): 855-69.
30. Tabor E, Curtin MD, Hirsch H, May M. Osteogenesis Imperfecta Tarda: Appearance of the Temporal Bones at CT. *Radiology* 1990; 175:181-183.
31. Tau C. Tratamiento de osteogenesis imperfecta con bisfosfonatos. *Medicina (Buenos Aires)* 2007; 67: 389-395
32. Ward L.M., Lalic L., Roughley P.J., and Glorieux F.H.. Thirty-three Novel COL1A1 and COL1A2 Mutations in Patients With Osteogenesis Imperfecta Types I-IV. *Human Mutation*, mutation in brief #414 (2001) online.
33. Werther AC. Evaluación Ultrasonográfica de las alteraciones esqueléticas. En Cafici R, Mejides A, Sepúlveda W (eds). *Ultrasonografía en obstetricia y diagnóstico prenatal*. Ediciones Journal, Argentina 2003; pp:399-400.
34. Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003; 394: 457-63.