



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN**

ESPECIALIDAD EN:

AUDIOLOGÍA, OTONEUROLOGÍA Y FONIATRÍA

“EVALUACIÓN AUDIOLÓGICA EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD DE CHARCOT MARIE TOOTH
TIPO 1A CON DUPLICACIÓN DEL GEN PMP22”

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE MÉDICO
ESPECIALISTA EN:**

AUDIOLOGÍA, OTONEUROLOGÍA Y FONIATRÍA

P R E S E N T A:

DRA. CRISTINA CHIRINO CASILLAS

PROFESOR TITULAR:

DRA. XOCHQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ

ASESORES:

DRA. DIANA JUDITH GUTIÉRREZ TINAJERO
DR. HERNAN CORTÉS CALLEJAS
DR. NORBERTO LEYVA GARCÍA

MÉXICO, DF. FEBRERO 2014





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Introducción.....	4
Enfermedad de Charcot Marie Tooth	4
Fisiopatología.....	4
Clasificación	6
Clasificación clínico-genética	8
Tipos de CMT.....	9
Bases genéticas.....	11
Manifestaciones clínicas	12
Diagnóstico clínico	14
Diagnóstico molecular	15
Enfermedad de Charcot Marie Tooth e Hipoacusia.....	18
Anatomía y fisiología del oído	21
Oído externo	21
Oído medio	22
Oído interno	23
Generalidades de hipoacusia.....	25
Grados de hipoacusia	25
Clasificación de hipoacusia	25
Audiometría tonal liminal.....	26
Logaudiometría.....	27
Audiometría de altas frecuencias	28
Timpanometría.....	29
Reflejo acústico.....	30
Emisiones otoacústicas.....	32
Planteamiento del problema.....	34
Justificación	34
Hipótesis	35
Objetivos	35
Material y métodos	36
Diseño del estudio	36
Población	36
Criterios de inclusión.....	36
Criterios de eliminación.....	36

Criterios de exclusión.....	36
Variables.....	36
Muestra.....	37
Análisis estadístico	37
Recursos	38
Resultados.....	38
Discusión	51
Conclusión.....	54
Bibliografía.....	56
Anexos	59

INTRODUCCION

Enfermedad de Charcot Marie Tooth

La enfermedad de Charcot Marie Tooth (CMT) -también conocida como neuropatía motora y sensitiva hereditaria (NMSH)- comprende un grupo heterogéneo de neuropatías periféricas hereditarias que fueron descritas por primera vez en 1886 por Jean Charcot, Pierre Marie y Howard Henry Tooth.

Diversos estudios han mostrado que esta enfermedad tiene una incidencia estimada de 1 por cada 2,500 nacidos vivos y una prevalencia de 17 a 25 por 100,000 habitantes, por lo que es considerado uno de los desórdenes neuromusculares hereditarios más comunes. (1-3)

En la actualidad no existe ningún reporte de la prevalencia de CMT 1A en México, sin embargo en el Instituto Nacional de Rehabilitación la frecuencia estimada es del 50.3%; la frecuencia de la duplicación de PMP22 en pacientes con datos clínicos de CMT es de aproximadamente 14,9 a 64%, similar a la reportada en la literatura. (4)

Aunque este grupo de trastornos presenta penetrancia incompleta, heterogeneidad genética y expresividad variable, en lo esencial se trata de un síndrome de inicio infantil o juvenil con semiología polineuropática motora, sensitiva y pie cavo.

La CMT es causada por diversas mutaciones en los genes implicados en la estructura, formación y mantenimiento de la vaina de mielina o de los axones de las células nerviosas. Tales mutaciones pueden transmitirse por herencia autosómica dominante (AD), autosómica recesiva (AR) o ligada al cromosoma X. (1, 3, 5)

Fisiopatología

Los nervios periféricos tienen la función de conectar al cerebro y la médula espinal con el resto del cuerpo, la mayoría de estos nervios incorporan en su estructura

fibras sensitivas, motoras y vegetativas. Microscópicamente, la estructura normal del axón en los nervios periféricos incluye segmentos mielinizados y segmentos amielínicos; estos últimos son llamados nodos de Ranvier.

La célula de Schwann primitiva o inmadura tiene la capacidad de migrar desde la cresta neural y hacer contacto con los axones periféricos que están en desarrollo; después recubre grupos de axones inmaduros e inicia procesos de señalización intercelulares. Cuando la célula de Schwann se une con su axón, se origina la expresión y regulación de genes que codifican para la mayoría de las proteínas que forman la mielina, por lo que la célula se establece como mielinica; cuando esta unión no se logra, la célula inmadura de Schwann permanece como una célula no mielinizada. El proceso de mielinización es dinámico, ya que depende de la constante interacción célula-axón; cuando esta interacción falla (nervio periférico seccionado), en el axón se inicia un proceso de desmielinización.

La célula de Schwann diferenciada es un tipo de célula periférica de la glía, cuya función es proveer y recubrir al axón de la célula nerviosa con mielina, lo cual permite la conducción eficiente del impulso eléctrico en forma saltatoria a lo largo de axones de las distintas células nerviosas. Por su parte, la mielina es una lipoproteína que participa en el aplanamiento y compactación de membranas plasmáticas, de la oligodendroglía en el sistema nervioso central (SNC) y de las células de Schwann en el sistema nervioso periférico (SNP), formando así múltiples capas protectoras alrededor del axón (célula mielinizada). (1)

Inicialmente, cuando estas células mielinizantes se ponen en contacto con un axón, comienzan a sintetizar grandes cantidades de membrana plasmática, sin que aún se conozca con exactitud el disparador molecular que inicia este proceso, para el que se ha sugerido la participación tanto de genes como de diversas señales intracelulares, entre ellas la interconexión de glicoproteínas asociadas a mielina con ciertos componentes de la estructura axonal.

Los próximos pasos en la formación de la vaina de mielina incluyen la formación de las capas membranosas concéntricas que envuelven al axón y finalmente la compactación de estas capas. Debido a la estrecha relación de las membranas celulares que conforman la vaina de mielina, las moléculas de adhesión celular

(MAC) juegan un papel importante en la formación, estructura y mantenimiento de este organelo de membranas celulares.

En las neuropatías desmielinizantes se producen alteraciones en la formación y mantenimiento de las vainas de mielina, siendo evidente la pérdida de fibras mielinizadas y zonas de remielinización segmentaria (forma de bulbo de cebolla) constituídas por células de Schwann aplanadas. La función principal de la vaina de mielina es promover la velocidad de conducción nerviosa (VCN), por lo tanto, en una neuropatía de tipo desmielinizante el hallazgo electrofisiológico más notable es una disminución en este proceso. (1)

Por otro lado, las formas axonales de la enfermedad son causadas por agentes que afectan directamente el axón; las biopsias revelan una relativa preservación de las vainas de mielina, mientras que los estudios electrofisiológicos muestran una VCN conservada, así como una reducción de la amplitud de los potenciales sensitivos y motores (que son una indicación fiable de la conservación del axón).

Adicionalmente, se han descrito variantes de la enfermedad que muestran efectos combinados desmielinizante y axonal, teniendo por lo tanto valores intermedios de VCN. (1)

Clasificación

En base a las propiedades electrofisiológicas y la histopatología, la enfermedad de CMT se clasificó inicialmente en desmielinizante periférica primaria (CMT tipo 1) y Axonal periférica primaria (CMT tipo 2).

CMT tipo 1 se caracterizan por desmielinización segmentaria y remielinización, así como una velocidad de neuroconducción motora (VCM) reducida (menos de 38 m/s).

CMT tipo 2 se caracterizan por degeneración axonal crónica y VCM normales o ligeramente reducidas.

Posteriormente se describieron formas intermedias de la enfermedad, cuyas VCM oscilan entre 30 y 40 m/s. Por lo que utilizando como referencia datos clínicos, neurofisiológicos y patológicos, en la década de los setenta Dyck propuso una clasificación unánimemente aceptada, que incluyó los siguientes tipos:

CMT1: desmielinizante, con VCM < 38 m/s, herencia autosómica dominante.

CMT2: axonal, con VCM > 38 m/s, herencia autosómica dominante.

CMT4: herencia autosómica recesiva, ya sea con VCM disminuida o normal.

CMTX: herencia ligada al cromosoma X, cualquier tipo de VCM.

CMT3: también llamado síndrome de Dejerine Sottas (DSS) o fenotipo de Dejerine Sottas, se refería a un fenotipo grave y de inicio temprano, VCM < 10 m/s. Hoy en día se utiliza como un fenotipo descriptivo, el termino CMT3 ya no se utiliza.

Formas complejas (p. ej., con atrofia óptica, sordera o degeneración pigmentaria de la retina). (2, 5)

En la actualidad no hay una clasificación unánimemente aceptada, aunque la mayoría de las clasificaciones de CMT se basa en la combinación de hallazgos en los estudios neurofisiológicos, estudios electrofisiológicos, estudios histológicos del sistema nervioso periférico, patrón de herencia y gen causante.

En ese sentido, a la fecha se sabe que hay más de 40 genes y loci implicados en la CMT, lo que dificulta el diagnóstico. Sin embargo, dos estudios encontraron que el 92% de los pacientes con un diagnóstico confirmado genéticamente con enfermedad de CMT tenía una mutación en sólo uno de los cuatro genes (PMP22, GJB1, MPZ, o MFN2) causando una de las cinco condiciones (CMT1A, HNPP, CMT1X, CMT1B, o CMT2A). (2)

Clasificación clínico-genética de CMT

Tipo	Gen o locus	Fenotipo específico
CMT1 (desmielinizante con herencia AD)		
CMT1A	Duplicación PMP22	Forma clásica de CMT1
	Otra mutación puntiforme PMP22	
CMT1B	MPZ (P0)	CMT1 clásico/EDS/NHC/Intermedio/CMT2
CMT1C	LITAF	CMT1 clásico
CMT1D	EGR2	CMT1/EDS/NHC
CMT1 (todavía sin asignación de letra)	NEFL	Usualmente CMT2, pero descrita una forma grave con VCM bajas
HNPP	Delección PMP22	Neuropatía por vulnerabilidad excesiva a la presión
CMT2A1	KIF1B β	CMT2 clásico (sin engrosamiento nervioso)
CMT2A2	MFN2	CMT2 con atrofia óptica
CMT2B	RAB7	CMT2 de predominio sensitivo
CMT2C	TPRV4	CMT2 de predominio motor/AME distal/atrofia escápulo-peroneal
CMT2D	GARS	CMT2 con afectación predominante manos (dHNM-V)
CMT2E	NEFL	CMT2 clásico (excepcionalmente CMT1)
CMT2F	HSP27 (HSPB1)	CMT2 clásico o dHMN-II
CMT2G	12q-q13.2	CMT2 clásico
CMT2I/CMT2J	MPZ	CMT2 clásico de inicio tardío con pupila Adie/intermedio
CMT2K	GDAP1	Usualmente CMT4A o AR-CMT2K
CMT2L	HSP22 (HSPB8)	CMT2 clásico o dHMN-II
CMT2M	DNM2	CMT2 clásico/Intermedio
CMT2N	AARS	CMT2 clásico
CMT2 (HMSNP)	3q	CMT2 con debilidad proximal
CMT4 (desmielinizante con herencia AR)		
CMT4A	GDAP1	Fenotipo CMT1 grave con parálisis diafragmática y cuerdas vocales
CMT4B1	MTMR2	Fenotipo CMT1 grave con parálisis bulbar y plegamiento focal mielina
CMT4B2	MTMR13	Fenotipo CMT1 grave con glaucoma y plegamiento focal mielina
CMT4C	KIAA1985 (SH3TC2)	Fenotipo CMT1 grave con escoliosis (etnia gitana)
CMT4D (HMSNL)	NDRG1	Fenotipo CMT1 grave con sordera y atrofia lingual (etnia gitana)
CMT4 (desmielinizante con herencia AR)		
CMT4E	EGR2	CMT1 clásico/EDS/NHC
CMT4F	PRX	CMT1 con semiología sensitiva prominente y plegamiento focal mielina
CMT4H	FGD4	CMT1 clásico
CMT4J	FIG4	CMT1 clásico
CCFDN	CTDP1	CMT1 con rasgos dismórficos en la etnia gitana (etnia gitana)
HMSN Russe	HK1	CMT1 clásico/EDS/CMT2/intermedio
CMT4 (todavía sin asignación de letra)	Otra mutación puntiforme PMP22	CMT1 clásico/EDS/NHC/HNPP
CMT4 (todavía sin asignación de letra)	MPZ	CMT1 clásico/EDS/NHC/CMT2
AR-CMT2 (axonal con herencia AR)		
AR-CMT2A	LMNA	CMT2 grave con afectación musculatura proximal
AR-CMT2B	19q13.1-13.3	CMT2 clásico
AR-CMT2 (CMT2K)	GDAP1	Similar a CMT4A
AR-CMT2 (todavía sin asignación de letra)	NEFL	CMT2 grave
CMT ligado a cromosoma X		
CMTX1	GBJ1 (Cx32)	CMT1/CMT2/Intermedio (afectación subclínica en mujeres)
		Identificados 4 loci adicionales (CMTX2-5)
CMT intermedio con herencia AD		
DI-CMTA	1q24.1-25.1	CMT1 clásico (sin engrosamiento nervioso)
DI-CMTB	DNM2	CMT1 clásico con cataratas y neutropenia
DI-CMTC	YARS	CMT1 clásico
DI-CMTD	MPZ	CMT1 clásico

Tabla 1. Clasificación clínico-genética de CMT. (Tomado de Berciano et al. 2012) (5)

Tipos de CMT

CMT1: es una neuropatía periférica desmielinizante con herencia AD, caracterizada por debilidad y atrofia muscular distal, disminución de la VCM (5 a 30 m/s), pie cavo, dedos en martillo e hipoacusia. El 5% de los afectados llega a ser dependiente de silla de ruedas. Existen al menos 6 subtipos de CMT1, los cuales son difíciles de distinguir clínicamente, pero identificables a través del estudio molecular. La CMT1A es el tipo más común de CMT con una prevalencia de 1:5,000 habitantes representa del 40 al 50% de todos los casos y del 70 al 80% dentro del subtipo CMT1. Esta patología es causada por mutaciones en el gen PMP22.

CMT2: es una neuropatía periférica axonal no desmielinizante con herencia AD, caracterizada por debilidad y atrofia muscular distal. Por lo general la VCN motora es normal o ligeramente disminuida (35 a 48 m/s). El fenotipo clínico es similar a CMT1; sin embargo, el curso de la enfermedad tiende a ser más benigno, con menor afectación sensorial. Existen al menos 10 subtipos de CMT2 de acuerdo a los hallazgos moleculares, los cuales son difíciles de distinguir por características clínicas. Los genes con más frecuencia asociados a esta patología son MFN2 y MPZ.

CMT4: es una neuropatía neurosensorial axonal y desmielinizante progresiva que muestra un patrón de herencia AR con una VCN motora de 20 a 30 m/s y manifestaciones de inicio temprano como retardo motor, debilidad y atrofia de músculos distales con posterior propagación a músculos proximales. Las mutaciones en el gen FIG4 son responsables de algunas variantes de CMT4.

CMTX: es el segundo tipo más frecuente de CMT (10%), con herencia ligada al cromosoma X, se caracteriza por ser una neuropatía neurosensorial de moderada a grave en hombres; mujeres portadoras son; por lo general, asintomáticas o muestran un fenotipo leve, aunque suelen presentar hipoacusia neurosensorial. Se reconocen 5 subtipos de CMT ligados al cromosoma X. Los casos recesivos de

CMTX se presentan con sordera, retraso mental y encefalomiелitis. Esta entidad es causada por mutaciones en el gen GJB1. (1)

DI-CMT: la forma intermedia con patrón de herencia AD de CMT (DI-CMT) se caracteriza por el fenotipo clásico de CMT más ambos hallazgos anatomopatológicos en la biopsia de nervio: mielina anormal y axonopatía. La VCN motora es de 25 a 50m/s, por lo que se considera intermedia entre la observada en CMT1 y CMT2. Los genes que se han asociado a esta forma de CMT son MPZ y GDAP1.

AR-CMT2: es una neuropatía axonal, de herencia AR, rara y restringidas a áreas geográficas como África del Norte (CMT2B1 debido a una mutación en el gen LMNA) y Costa Rica (CMT2B2 causada por una mutación en el gen MED25). Un estudio reciente en poblaciones europeas proporciona evidencia de que la falta de la proteína HINT 1 (ligador de nucleótidos de histidina trivalente) es una causa importante de neuropatía axonal incluso sin el contexto de consanguinidad. Además, algunos genes dominantes, tales como LRSAM1, NEFL, MFN2 , y HSPB1 también pueden ser responsables AR-CMT. En general, la edad de inicio de la enfermedad es más tarde que en CMT4 y el cuadro clínico suele ser menos grave. (5, 6)

Neuropatía Dejerine-Sottas (DJS): fue originalmente descrita como una neuropatía desmielinizante de herencia AR o AD, inicio en la infancia, afectación grave, retardo psicomotor, VCN motora muy disminuida (< 10 m/s), aumento de proteínas en líquido cefalorraquídeo (LCR), hipertrofia de nervio, desmielinización y presencia de bulbos de cebolla en biopsia de nervio. Esta entidad es debida a mutaciones en los genes PMP22, MPZ y EGR2. Como se mencionó previamente, en la actualidad se considera la neuropatía DJS como un fenotipo descriptivo. (1-3)

Bases genéticas

Los genes más importantes para el diagnóstico molecular de CMT son PMP22, MPZ, GJB1, GDAP1 y MFN2; sin embargo, hay una larga lista de genes que, aunque mutan rara vez, se han asociado con las diferentes formas de CMT; algunos de estos genes se han reportado únicamente en familias. (7)

A la fecha, por medio de ligamiento genético se han identificado más de 30 genes asociados a esta enfermedad, expresados tanto en las células de Schwann como en los axones neuronales, que causan fenotipos sobrelapados entre ellos PMP22, MPZ, NEFL, GJB1, MFN2 y EGR2.

PMP22: se localiza en el cromosoma 17p11.2-p12 y codifica para la proteína 22 de mielina periférica (PMP22), una glicoproteína que consta de 160 aminoácidos, con peso molecular de 22 kDa y cuatro dominios transmembrana glucosilados en el extremo amino terminal, cuya función es regular la síntesis de mielina, proporcionando principalmente estabilidad y grosor a la vaina de mielina. Una duplicación en 11ádem de 1.5 Mb en dicho gen está asociada a CMT1-A.

MPZ: se localiza en el cromosoma 1p36, codifica para la proteína cero de mielina (MPZ) la cual es una glicoproteína transmembrana de 29 kDa; es considerada la mayor proteína estructural de mielina del SNP. Está conformada por un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático; el dominio extracelular es importante para la formación de capas compactas de mielina de células de Schwann. Las mutaciones en el gen MPZ se asocian con CMT1-B.(1)

NEFL: se localiza en el cromosoma 8p21 y codifica para la proteína de neurofilamentos de cadena ligera (NFL), la cual tiene un peso de 62 kDa. Participa de forma importante en el ensamblaje y mantenimiento de neurofilamentos, así como en el control del crecimiento y calibre de los axones mielinizados. Las mutaciones en este gen son responsables del subtipo CMT2E y CMT1F.

GJB1: localizado en el cromosoma Xq13.1, codifica para la proteína beta 1 de uniones gap llamada conexina 32 (Cx32), la cual es expresada en oligodendrocitos, SNC y en células de Schwann. Las uniones gap, permiten la difusión de pequeñas moléculas a través de las vainas de mielina, por lo que se propone que mutaciones en este gen impiden la comunicación celular normal, dando como resultado disfunción en la mielinización de las células de Schwann. Mutaciones en este gen han sido asociadas a CMTX1.

MFN2: está localizado en el cromosoma 1p35- p36. Codifica para la proteína mitofusina 2 (MFN2). Las mitofusinas son GTPasas de membrana mitocondrial, constituidas por un dominio N-terminal y un dominio C-terminal corto expuesto al citosol. Mutaciones en este gen se asocian a CMT2A.

EGR2: localizado en 10q22-q23, codifica para un factor de transcripción llamado proteína 2 de respuesta temprana al crecimiento, con función en la mielinización de nervios periféricos, específicamente en células de Schwann y cuyas mutaciones son responsables del tipo D-CMT

GDAP1: Ubicada en el cromosoma 8q21.11. Codifica una proteína expresada en el sistema nervioso central y periférico, en particular en las células de Schwann. GDAP1 es una proteína de membrana integral de la membrana mitocondrial. Su función podría estar asociada con el mantenimiento de la red mitocondrial. (1, 3, 7)

Manifestaciones clínicas

Cualquiera que sea el defecto metabólico o estructural que afecta a la mielina o el axón, la vía común final está representada por un proceso degenerativo axonal que, en la mayoría de los casos, involucra principalmente las fibras grandes y largas. Por lo tanto, el proceso degenerativo axonal secundario explica el fenotipo típico de la CMT: atrofia muscular con predominio distal de la extremidad, debilidad y pérdida sensorial, así como la progresión disto-proximal a través del tiempo.

La CMT se caracteriza por un comienzo insidioso, debilidad lentamente progresiva y atrofia distal de los músculos de las extremidades; por lo general comienza en las piernas y los pies (sobre todo en el compartimiento peroneal).

El inicio de la enfermedad de CMT se produce típicamente en la primera o segunda década de la vida, aunque puede ser detectado en la infancia. El inicio puede ocurrir a veces tan temprano que causa hipotonía, retraso del desarrollo motor y caminar de puntillas, mientras que en otros casos, el inicio puede ocurrir tarde en la vida. La variación en la presentación clínica es muy amplia, desde pacientes con atrofia y deformidad distal severa en manos y pies a personas en las cuales cuyo único hallazgo es el pie cavo y debilidad muscular distal mínima. (2, 3)

Los síntomas motores comienzan en los pies, se desarrollan arcos altos, dedos en martillo, debilidad muscular intrínseca y atrofia; posteriormente, la enfermedad afecta gradualmente a la pierna y luego el tercio inferior del muslo, produciendo la atrofia típica distal de los miembros inferiores. En esta etapa, las manos también se ven afectadas y luego los antebrazos. La pérdida sensorial sigue la misma vía, afecta fundamentalmente a los pies y las manos, comúnmente con la disminución de la sensibilidad de la vibración, el tacto y el dolor, pérdida de la sensibilidad propioceptiva a veces puede causar ataxia sensorial. Los reflejos osteotendinosos se reducen o se encuentran ausentes. Las deformidades esqueléticas, comúnmente involucran los pies, aunque también podrían incluir la escoliosis.

Otros síntomas y signos comunes son temblor en las manos, calambres musculares (especialmente del pie y de la pierna), pies fríos, callosidades del pie, y acrocianosis. Síntomas sensoriales positivos tales como parestesias son raros, pero el dolor es común, especialmente en los pies, extremidades inferiores y columna lumbar. (2, 3)

Diagnóstico clínico.

El diagnóstico de CMT debe partir de un adecuado estudio clínico, genealógico y neurofisiológico que permita establecer con cierta certidumbre el fenotipo de CMT (CMT1, CMT2, CMT4, CMTX, AR-CMT2 o DI-CMT).

El primer paso es establecer si el paciente presenta una neuropatía hereditaria. Si en los antecedentes familiares se encuentra que hay ancestros afectados, esto sugiere una herencia AD o ligada al cromosoma X (cuando no hay transmisión varón-varón). La ocurrencia de enfermedad entre hermanos y la consanguinidad paterna sugiere una herencia AR. Sin embargo, a veces los antecedentes familiares son negativos, en cuyo caso hay una serie de factores que orientan a una neuropatía genética, entre los que se encuentran:

- a) Presentación en la infancia
- b) Curso clínico prolongado y lentamente progresivo
- c) Presencia de pie cavo
- d) A diferencia de las neuropatías adquiridas, ausencia de síntomas sensitivos positivos (parestias o disestesias) (5)

El paso siguiente es el examen neurofisiológico que debe incluir la determinación de la VCM (velocidad de conducción motora) y VCS (velocidad de conducción sensitiva) en al menos tres nervios. Se recomienda seguir las directrices requeridas por el Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score (CMTNS). A la hora de interpretar el grado de lentitud de la VCM, deberá tomarse en consideración la amplitud de los potenciales de acción motores compuestos (PAMC), porque una acusada caída de la amplitud del PAMC distal implica pérdida de fibras gruesas dependiente de la distancia, que puede llevar aparejada una reducción proporcional de la VCM. Para discernir entre caída de VCM por axonopatía o mielinopatía, se recomienda estudiar segmentos proximales del nervio, donde la conducción estará similarmente lentificada en casos de CMT desmielinizante y menos lentificada e incluso preservada en casos de CMT axonal. El examen de la

musculatura de las extremidades inferiores mediante resonancia magnética ha ayudado a detectar signos incipientes de atrofia grasa en la musculatura intrínseca de los pies. (5)

En CMT1/CMT4 la lentificación de la VCM/VCS es difusa y uniforme, y la morfología de los PAMC y el índice de latencia terminal suelen estar preservados, lo cual está en contraposición con lo que acontece en las neuropatías inflamatorias adquiridas. En las formas intermedias la VCM se sitúa entre 30 y 40 m/s (o 25 y 45, según algunos autores), tanto en troncos nerviosos con PAMC reducidos (usualmente segmentos distales) como preservados (usualmente segmentos proximales), es decir, la mutación génica causal actúa originando una disfunción tanto del axón como de la célula de Schwann.

Actualmente, la biopsia de nervio queda reservada para casos en los que se plantean problemas de diagnóstico diferencial con otras neuropatías hereditarias (p. ej., amiloidosis) o con neuropatías adquiridas. (5)

Diagnóstico molecular

De la treintena de genes patogénicos hasta ahora identificados una pequeña y variable proporción de éstos está disponible para su estudio en laboratorios de genética molecular, sean de hospitales públicos o de entidades privadas. (5)

Antes de realizar cualquier prueba de diagnóstico molecular, es necesario llevar a cabo una valoración clínica exhaustiva, estudios electrofisiológicos y análisis del árbol genealógico para dirigir a los pacientes a la prueba más adecuada. A continuación se mencionan algunas de las técnicas de biología molecular disponibles para el diagnóstico de CMT.(8)

Estudio de fragmentos de restricción de longitud polimórfica: (RFLP por sus siglas en inglés) es un polimorfismo originado por un cambio de un nucleótido que crea o destruye una diana de restricción, de manera que encontraremos alelos con esa diana y alelos sin ella. Por tanto, un RFLP es por definición un marcador bialélico

(sólo hay dos alelos posibles). La presencia o ausencia de esa diana hace que los fragmentos originados por la digestión del ADN con esa enzima de restricción sean de distinto tamaño.

Reacción en cadena polimerasa (PCR): Consiste en obtener fragmentos específicos de ADN mediante ciclos sucesivos de desnaturalización, polimerización y extensión. Amplifica selectivamente la región de interés y ninguna otra. De esta forma, se garantiza la obtención de millones de copias de un fragmento de ADN, lo que permite realizar el diagnóstico. Este método brinda grandes ventajas sobre el Southern Blot, ya que mientras este último necesita que el ADN tenga un alto grado de pureza y utiliza mucha cantidad, el PCR emplea cantidades de ADN del orden de los nanogramos y no tiene que ser tan puro. (9)

Secuenciación del ADN: Este método se conoce como el método de «terminación de cadenas» o «di-desoxi», porque se basa en la interrupción del proceso de extensión de un cebador, dando lugar a cadenas de todas las posibles longitudes, puesto que cada una ha sido interrumpida en una posición distinta; la separación de las cadenas de distintos tamaños y la detección de qué nucleótido llevan en su extremo 3' nos permite deducir la secuencia de la molécula original. (10)

Hibridación específica de sondas marcadas con fluorocromos (FISaH por sus siglas en inglés), muy utilizada hoy en día, consiste en la hibridación de sondas específicas con cromosomas metafásicos, que previamente han desnaturalizados como en cualquier reacción de hibridación. Aunque inicialmente se utilizaban preparaciones de metafases, también se puede hacer FISH directamente en núcleos interfásicos, lo que permite detectar anomalías numéricas o estructurales específicas (utilizando sondas específicas) incluso en poblaciones celulares que no pueden dividirse o que no producen buenas metafases (células fijadas e incluidas en parafina, por ejemplo). (10)

Southern Blot: Utiliza enzimas de restricción, que cortan la molécula de ADN por sitios específicos; luego, estos fragmentos se separan en un gel de agarosa según su tamaño, se transfieren a una membrana de nitrocelulosa y, posteriormente, se hibridan con sondas marcadas con P (se entiende por sondas, pequeños fragmentos de ADN). Como resultado, se obtienen bandas con tamaños específicos en individuos normales, y la delección se logra por ausencia de bandas en los enfermos. Esta técnica es muy laboriosa y se requiere la utilización de mucha cantidad de ADN y con alto grado de pureza, además de la radiactividad que se necesita para su aplicación. (9)

La Academia Americana de Neurología recomienda que el diagnóstico molecular de CMT se lleve a cabo basándose en el fenotipo clínico, el patrón de herencia y los hallazgos neurofisiológicos, empezando por el análisis de la duplicación/delección de PMP22 cuando se trata de fenotipos desmielinizantes con herencia AD, o de mutaciones de GJB1 o de MFN2 cuando el fenotipo es axonal con herencia vertical.(5)

Dado que el 89% de los pacientes con fenotipo clásico, sin retraso en el inicio de la marcha (< 15 meses), herencia AD y VCM en brazos entre 15 y 35 m/s tienen CMT1A, la primera prueba genética que se debe realizar ante un síndrome de CMT1 es el análisis de la duplicación de PMP22. Si ésta es negativa, se procede a analizar GJB1 y MPZ; las mutaciones en otros genes causales de CMT1 son mucho menos frecuentes. En pacientes con características parecidas, pero con VCM muy lentificada (< 15 m/s), el estudio molecular puede empezar con PMP22 o MPZ, si bien el retraso del inicio de la marcha ocurre más a menudo en CMT1B que en CMT1A.

La mutación de GJB1 (CMT1X) puede asociarse con VCM dentro de los límites establecidos para CMT desmielinizante, CMT axonal o CMT intermedia. Por su alta prevalencia, estas mutaciones deberían ser consideradas en todo síndrome

de CMT con aparente herencia vertical pero sin evidencia de transmisión varón-varón.

El estudio molecular de pacientes con CMT axonal y herencia AD debería empezar con MFN2, GJB1 MPZ. Característico de CMT2A2 de inicio precoz es la asociación con atrofia óptica. Un fenotipo de inicio tardío con pupila de Adie orienta a CMT2J. La probabilidad de detectar mutaciones en los otros genes involucrados es escasa

La CMT con VCM intermedia y transmisión AD (DI-CMT) incluye cuatro formas, la primera sin base molecular definida, y las otras tres ligadas a mutaciones de DNM2, YARS y MPZ.

Las formas de CMT con transmisión recesiva tienen un inicio infantil, son más graves que los fenotipos dominantes, y para las formas de CMT4 cursan con un acusado descenso de la VCM (usualmente, <15 m/s), representan en torno al 4% de la población europea con CMT, aunque en países con alta consanguinidad, como los del área mediterránea y Oriente medio, los porcentajes pueden alcanzar entre el 30 y el 50% de todos los casos de CMT. Es necesario enfatizar que la información de la epidemiología genética de cada región es esencial para priorizar el estudio molecular de los genes causales de las formas recesivas, ya sean desmielinizantes (CMT4) o axonales (AR-CMT2).(2, 5, 7)

Enfermedad de Charcot Marie Tooth e Hipoacusia

La hipoacusia en pacientes con CMT tipo 1 y tipo 2 ha sido reportada en numerosos estudios, la mayoría de los casos descritos son de hipoacusia neurosensorial de evolución progresiva detectadas en la adolescencia y principios de la edad adulta, solo en casos aislados se ha encontrado en la infancia.

Con respecto a la prevalencia de la hipoacusia neurosensorial no hay un consenso en la literatura ya que mientras unos autores la reportan en sólo 5 a 6% de los

pacientes, otros estudios han sugerido una prevalencia entre el 30% y el 43%. (11-14)

Los nervios craneales son parte del sistema nervioso periférico y se encuentran envueltos por células de Schwann. Debido a que la mielina periférica producida por dichas células no se forma normalmente por los defectos genéticos en la CMT1A (comúnmente duplicación de PMP22), la hipoacusia puede deberse a un trastorno retrococlear o periférico de carácter desmielinizante

Investigaciones recientes han dado lugar a la sugerencia de que muchos de los resultados auditivos anormales, al menos en CMT1A, se explican por el deterioro de la neurona primaria es decir, que la hipoacusia puede ser enteramente neuronal o con un componente coclear concomitante. En ese sentido es importante resaltar que la proteína PMP22 producto del gen PMP22 el cual se encuentra duplicado en los pacientes con CMT1A) se expresa mucho más en la cóclea que en el cerebro. (11, 12, 15, 16)

En la audiometría tonal liminal la curva audiométrica que se reporta con mayor frecuencia es la de hipoacusia sensorial leve a moderada; la configuración del audiograma es un tanto contradictorio ya que algunos autores reportan audiogramas en forma de cúpula o domo, aunque también se han descrito curvas ascendentes (afección de frecuencias graves), descendentes (afección de frecuencias agudas) y planas (12).

La neuropatía auditiva es otra entidad audiológica que puede estar presente en los pacientes con CMT secundaria a la desmielinización del nervio acústico, por lo que los déficits auditivos asociados reflejan las alteraciones de la conducción de los nervios en la vía auditiva aferente (neuropatía auditiva). Las personas con neuropatía auditiva suelen mostrar respuestas electrofisiológicas ausentes o

distorsionadas del nervio VIII y el tronco cerebral auditivo, en conjunción con la función normal periférica (coclear).

La afección de nervio auditivo en personas con CMT fue descrita por primera vez en 1979, en este estudio se reporta prolongación de las ondas I-III en los potenciales auditivos de tallo cerebral en dos personas con neuropatía motora sensorial de herencia dominante y velocidades de conducción nerviosa periférica normales (es decir, que posiblemente se trataba de CMT2).

Estudios posteriores en personas tanto con CMT1 y CMT2 han localizado el trastorno al nervio auditivo, proporcionando evidencia de que la actividad de las células pilosas externas es normal (emisiones otoacústicas y/o microfonía coclear normales) y los potenciales auditivos de tronco cerebral están ausentes o alterados. (11, 16)

Este patrón es consistente con el resultado del examen histopatológico de los huesos temporales de un individuo con CMT2 y neuropatía auditiva (causada por mutación en el gen MPZ), con pérdida selectiva de las células ganglionares y fibras nerviosas auditivas en la presencia de células pilosas conservadas. (11)

Se sabe que en la neuropatía auditiva debida a los procesos de axonopatía y desmielinizantes la representación de las señales acústicas se ve afectada, en particular, la alteración resultante de la sincronía neural puede poner en peligro la resolución temporal y la capacidad para percibir los cambios rápidos en las señales auditivas con el tiempo.

La consecuencia clínica del déficit de procesamiento temporal auditivo son las fallas en la discriminación, ya que requiere que el oyente perciba las formas espectrales características de los sonidos individuales y sea capaz de actualizar de manera eficiente esta percepción para seguir los cambios rápidos en el flujo de

los sonidos del habla (que se producen en el transcurso de sólo decenas de milisegundos).

Las dificultades con la comprensión del habla son comunes en la pérdida de audición de tipo auditivo neuropatía. La capacidad perceptual puede variar, dependiendo del grado de desorden del procesamiento temporal pero la mayoría de los individuos muestran déficits mayores de los que se predicen a partir de la curva audiométrica. Además, los pacientes afectados pueden mostrar poca o ninguna capacidad para entender los materiales del habla en absoluto a pesar de que en algunos casos pueden detectar el sonido.

El déficit en la comprensión del habla puede tener efectos perjudiciales significativos sobre la comunicación en general, y en los niños, puede afectar el habla y el desarrollo del lenguaje, la socialización y el progreso educativo.

Otros problemas de comunicación humana que se han descrito en estos pacientes son los problemas de lenguaje, aprendizaje y desempeños escolares pobres. (11, 17)

Anatomía del oído

El oído se encuentra sobre y dentro del hueso temporal y se divide en tres partes bien diferenciadas y separadas: oído externo, oído medio y oído interno.

Oído externo

Consta de un pabellón auricular y del conducto auditivo externo. El pabellón auricular está constituido por un esqueleto cartilaginoso, unos tegumentos que lo revisten y unos músculos periféricos que se insertan en él. Tiene forma de pantalla receptora apareciendo en él surcos y relieves (concha, conducto auditivo externo, hélix, raíz del hélix, cola del hélix, antehélix, trago, antitrigo y lóbulo). Se encarga de captar las ondas sonoras y dirigirlas hacia la membrana timpánica.

El conducto auditivo externo (CAE) es un tubo acodado en forma de S que comienza en el fondo de la concha y termina en la membrana timpánica. El CAE en su porción externa tiene un esqueleto fibro-cartilaginoso mientras que en la porción medial tiene esqueleto óseo. La piel del CAE tiene pelos solo en la mitad externa del conducto, posee además unas glándulas sudoríparas modificadas, (glándulas ceruminosas) y glándulas sebáceas. La comparación entre las presiones de sonido en el CAE y la membrana timpánica muestra que hay una frecuencia de resonancia de 3000 KHz para la que existe un incremento de más de 10 dB en la presión del sonido.

La membrana timpánica posee dos zonas, la pars tensa, porción extensa circunscrita por el sulcus timpánico del hueso timpanal, al cual se fija por el annulus timpanicus o anillo fibroso de Gerlach; pars flácida o membrana de Shrapnell, pequeña porción superior que se corresponde con el segmento de rivinus en la escama del temporal. En la cara externa está recubierta de epitelio epidérmico, la cara interna por un epitelio mucosa, y la capa media por fibras elásticas y colágenas. (18, 19)

Oído medio

Es una cavidad tallada dentro del hueso temporal, contiene un cadena de huesecillos y un conjunto de músculos y ligamentos que le confieren soporte y movilidad, su función es modular e intensificar la señal sonora y transmitirla hacia el oído interno. Está compuesto por: la caja timpánica, el sistema neumático del temporal (antro y celdas mastoideas) y la trompa de Eustaquio.

La caja timpánica tiene 6 caras, la externa o miringiana en relación con la membrana timpánica. Pared interna o laberíntica, contiene al promontorio que corresponde a la primera vuelta de la cóclea, el conducto de Jacobson, la ventana oval en donde se sitúa la platina del estribo y el ligamento anular que lo une a ella, la ventana redonda, el nervieducto de Falopio (acueducto del nervio facial) el conducto del musculo del martillo. Pared inferior, separa la cavidad timpánica del golfo de la yugular. Pared superior o tegmen timpani separa la caja timpánica de la fosa craneal media. Pared anterior o carotidea en donde se encuentra el orificio

timpánico de la trompa ósea y el conducto carotideo. Pared posterior o mastoidea que es ocupada en su parte superior por el orificio del aditus ad antrum

En la caja timpánica se distinguen tres pisos: epitímpano, mesotímpano e hipotímpano. El Epitímpano o ático se encuentra ocupado por la cabeza del martillo y el cuerpo y la rama horizontal del yunque. El mesotímpano o atrio se instala la membrana timpánica con el mango del martillo, la rama larga del yunque y el estribo. Hipotímpano o receso hipotimpánico es el nivel más bajo del oído medio, comunica por sus partes anterior y posterior con los sistemas hipotimpanico y retrofacial de las celdillas mastoideas.

La cadena osicular conformada por el martillo, yunque y estribo.

El martillo consta de cabeza, cuello y tres apófisis, el mango que se inserta en la membrana timpánica, la apófisis anterior y la apófisis externa. El yunque esta constituido por un cuerpo, una apófisis larga y una apófisis corta, el cuerpo se articula con la cabeza del martillo (articulación incudomaleolar), y la apófisis lenticular que se articula con la cabeza del estribo (incudoestapedial). El estribo consta de una cabeza dos ramas y una base. La cadena osicular funciona como un sistema de placas que transmiten las vibraciones desde la membrana timpánica hasta la ventana oval. (18-21)

Oído interno

Cóclea ósea: se distinguen tres porciones

- Columela de Braschet o modiolus de Valsalva. También se le llama eje de caracol.
- Lamina de los contornos o tubo del caracol. Esta lamina o tubo da dos vueltas y media alrededor de la columela.
- Lámina espiral: se encuentra dentro de la alamina de los contornos o tubo del caracol y va unida a su pared interna; divide así parcialmente al caracol en dos pisos o rampas. La rampa anterior o vestibular desemboca en el piso vestibular y se comunica con la caja de tímpano a través de la ventana oval, la rampa posterior o timpánica desemboca en el piso sub-vestibular y se comunica con la caja del tímpano a través de la ventana redonda. El

helicotrema es un orificio que se forma en el vértice o cúpula de la cóclea, al final de la lámina espiral une los dos pisos descritos.

Cóclea membranosa: la estructura membranosa de la cóclea se denomina conducto coclear o ductus cochlearis; tiene forma de triángulo, y está enrollado espiralmente igual que el caracol óseo. Ocupa el espacio comprendido entre el borde libre de la lámina espiral y la lámina de los contornos, separando completamente las dos rampas (vestibular y timpánica). Está formada por:

- Ligamento espiral: es la pared externa del conducto coclear. Es un tracto de tejido conectivo, en su parte superior se encuentra la cresta vestibular en la que se inserta la membrana de Reissner, en su parte inferior protruye la cresta asilar para la inserción de la membrana basilar. Por encima de esta cresta basilar se halla la prominencia espiral.

El ligamento espiral está tapizado por la stria vascularis y está constituido por tres capas de células

- Membrana vestibular de Reissner: es una finísima membrana bicelular que separa el conducto coclear de la rampa vestibular. Una capa de sus células mira hacia el conducto coclear y la otra, hacia la rampa vestibular. Entre ambas capas existe una membrana basal. La membrana de Reissner tiene el cometido de separar dos líquidos, la peri y la endolinfa, de características y situación iónica diferentes.
- Membrana basilar (órgano de Corti): parte de la membrana espiral como una prolongación y va a insertarse en la cresta basilar del ligamento espiral. Separa el conducto coclear de la rampa. Está formada por tres capas.
 - Una capa media, constituida por fibras elásticas y colágenas de dirección bien organizada que se denominan cuerdas de Hensen-Nüel.
 - La capa colindante con el conducto coclear que sirve de apoyo a los elementos celulares de sostén del órgano de Corti haciendo funciones de membrana basal.

La capa que mira hacia la rampa timpánica, constituida por una fina serie de células endoteliales.(18)

Hipoacusia

Según la Organización mundial de la Salud (OMS) hipoacusia es la disminución de la sensibilidad auditiva de cualquier origen y se define como un umbral auditivo de 25 dB o más, mientras que para el Buro internacional de Audiofonología es el umbral auditivo de 20 dB o mas.. La OMS también define como debilidad auditiva incapacitante un umbral superior a 40dB en el oído con mejor audición en los adultos, y superior a 30dB en el oído con mejor audición en los niños. (22-24)

Grados de hipoacusia

-Organización Mundial de la Salud (OMS)

Pérdida ligera o leve: umbral auditivo entre 26 y 40 db.

Pérdida moderada: umbral auditivo entre 41 y 55 db

Pérdida grave: umbral entre 56 y 90 db

Pérdida profunda: el umbral es superior a 91 dB. (23, 24)

-Buró Internacional de Audiofonología (BIAP)

Pérdidas leves: 20-40 dB.

Pérdidas medias: 41-70 dB

Pérdidas severas: 71-90 dB

Pérdidas profundas: 91-110 dB (22)

Clasificación de hipoacusia

-Hipoacusias genéticas o hereditarias

Sindrómicas cuando se asocian con malformaciones del oído externo o con manifestaciones en otros órganos o sistemas.

No sindrómicas no se asocian a otros problemas médicos, aunque pueden presentar anomalías en el oído medio o interno

-Tipo de herencia:

Patrón autosómico recesivo (AR),

Patrón autosómico dominante (AD),
Herencia ligada al cromosoma X
Herencia ligada al genoma mitocondrial

-Momento de adquisición en relación al lenguaje

Según el momento de adquisición los tipos de hipoacusia se agrupan en:

Hipoacusia prelocutiva: la pérdida auditiva está presente antes de que se haya desarrollado el lenguaje.

Hipoacusia postlocutiva: la pérdida auditiva aparece cuando ya existe lenguaje.

-Localización anatómica

De acuerdo a su localización, las pérdidas auditivas pueden ser:

Conductivas o de transmisión: presentan alteraciones en la transmisión del sonido a través del oído externo y medio. Audiométricamente, hay umbrales normales de conducción ósea (<20 dB) y una brecha óseo-aérea con una media >15 dB sobre las frecuencias 0.5-1-2 KHz.

Neurosensoriales o de percepción: son debidas a lesiones en el oído interno o en la vía nerviosa auditiva, con una brecha óseo-aérea <15 dB de media sobre 0.5-1-2 KHz.

Mixta: en relación a la participación conjunta del oído externo/ medio, el oído interno / nervio coclear. Audiométricamente >20 dB HL en el umbral de conducción ósea, junto con una media de >15 dB en la brecha óseo-aérea sobre 0.5-1-2 kHz. (25-28)

Audiometría

La audiometría tonal liminar es una herramienta que permite valorar de una forma rápida y notablemente fiable la sensibilidad auditiva, es decir, la audición mínima del paciente.

La audiometría de tonos puros es el estándar de diagnóstico que se utiliza con mayor frecuencia en la práctica clínica, incluye mediciones de conducción aérea manuales en las frecuencias 125, 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 y 8000 Hz (ciclos por segundo), además de la conducción ósea en mediciones de intervalos en las octavas de 250 Hz a 4000 Hz. La unidad de intensidad utilizada es el decibelio (dB) HL (hearing level). La respuesta del paciente se representa gráficamente en el audiograma, en el que las abscisas representan a las frecuencias en ciclos/seg (Hz) y las ordenadas a las intensidades del sonido en decibelios. Las curvas audiométricas ofrecen una gran información acerca no sólo de la capacidad auditiva del paciente, sino también de su capacidad de comprensión del lenguaje, de sus necesidades terapéuticas y de su pronóstico funcional.(22, 29, 30)

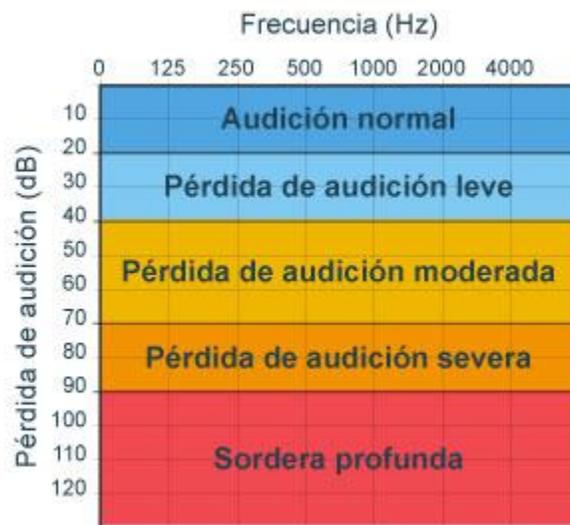


Figura 1. Audiograma y clasificación de la hipoacusia según el BIAP

Logaudiometría o audiometría verbal

La logaudiometría, también conocida como audiometría verbal, es una herramienta fundamental en la evaluación audiológica, es utilizada para determinar la capacidad de discriminar el habla.

La logaudiometría se puede clasificar en patrones:

Patrón normal: La curva normal de inteligibilidad con monosílabos sin sentido tiene forma de S itálica, situada entre 0 y 40 dB. Cruza el nivel del 50% a 16dB

Patrón conductivo: La curva se hace más vertical y se desplaza a la derecha. No hay discrepancia entre umbral tonal y verbal

Patrón sensorial: No hay discrepancia entre umbral tonal y verbal o lo hay en forma mínima. La forma de la curva se altera de varias maneras: El índice de captación puede no aumentar de forma proporcional a la intensidad sonora; puede ser que no se alcance el 100% de discriminación o que aparezca una gráfica en campana si existe regresión fonémica.

Patrón neural: Las secciones del VIII par muestran curvas caracterizadas por la discrepancia entre el umbral tonal y el verbal. El porcentaje máximo de captación es bajo y se mantiene constante independientemente de la intensidad. (31)

Audiometría de altas frecuencias

El estándar para medir los umbrales auditivos es la audiometría tonal liminal, esta estudia las frecuencias entre 125 y 8000 Hz, sin embargo, el rango de audición en los humanos es hasta 20,000 Hz, y en pacientes jóvenes hasta 25, 000 Hz. Las frecuencias por arriba de 8000 hz son conocidas como altas frecuencias. La audiometría de altas frecuencias normalmente no se realiza como parte de la batería convencional de estudios audiológicos, sin embargo, puede utilizarse primariamente en pacientes con otopatologías debido a causas exógenas o endógenas ya que reflejan el deterioro auditivo. En un estudio realizado en México en el Instituto Nacional de Comunicación Humana en el 2001 se estandarizó la audiometría de altas frecuencias considerando como normal cuando la respuesta es de hasta 25 dB en las frecuencias de 8-17 KHz, en la frecuencia de 18 KHz debe ser hasta de 30 dB. (32, 33)

Timpanometría

Es la medición de la inmitancia acústica (admitancia e impedancia) en el conducto auditivo externo como una función de la presión de aire en su interior.

Un timpanograma es la expresión gráfica de los datos obtenidos por timpanometría. Es muy útil en la práctica audiológica, ya que es una técnica objetiva, atraumática y rápida que permite:

- Valorar la integridad del sistema de transmisión de oído medio
- Estimar la presión del oído medio
- Estimar el volumen del conducto auditivo externo
- Valorar la función de la trompa de Eustaquio

La impedancia acústica es la medida de la resistencia que el sistema de transmisión del oído medio ofrece al flujo de las ondas acústicas. Por el contrario, la admitancia acústica mide la facilidad con que las ondas fluyen por el oído medio.

Jerger y sus colaboradores estandarizaron una clasificación de las curvas obtenidas por el movimiento de la membrana timpánica (Ver Figura 2).

Curva A: normal, +/- 50 daPa y 0.5 mmho de altura, a su vez se subdivide en

Curva AS: en el existe una alta impedancia, dándonos una curva con gran disminución de la compliancia centrada en cero

Curva AD: existe una curva con gran amplitud en la compliancia máxima correspondiente a un sistema tímpano-osicular con baja impedancia.

Curva B: morfología plana, rigidez completa del sistema timpanosicular, ausencia de cámara aérea del oído medio.

Curva C: existe un punto de máxima compliancia pero la curva esta desplazada hacia presiones negativas, es decir, existe movilidad timpanosicular.

Curva D: curva de dos picos. (34-36)

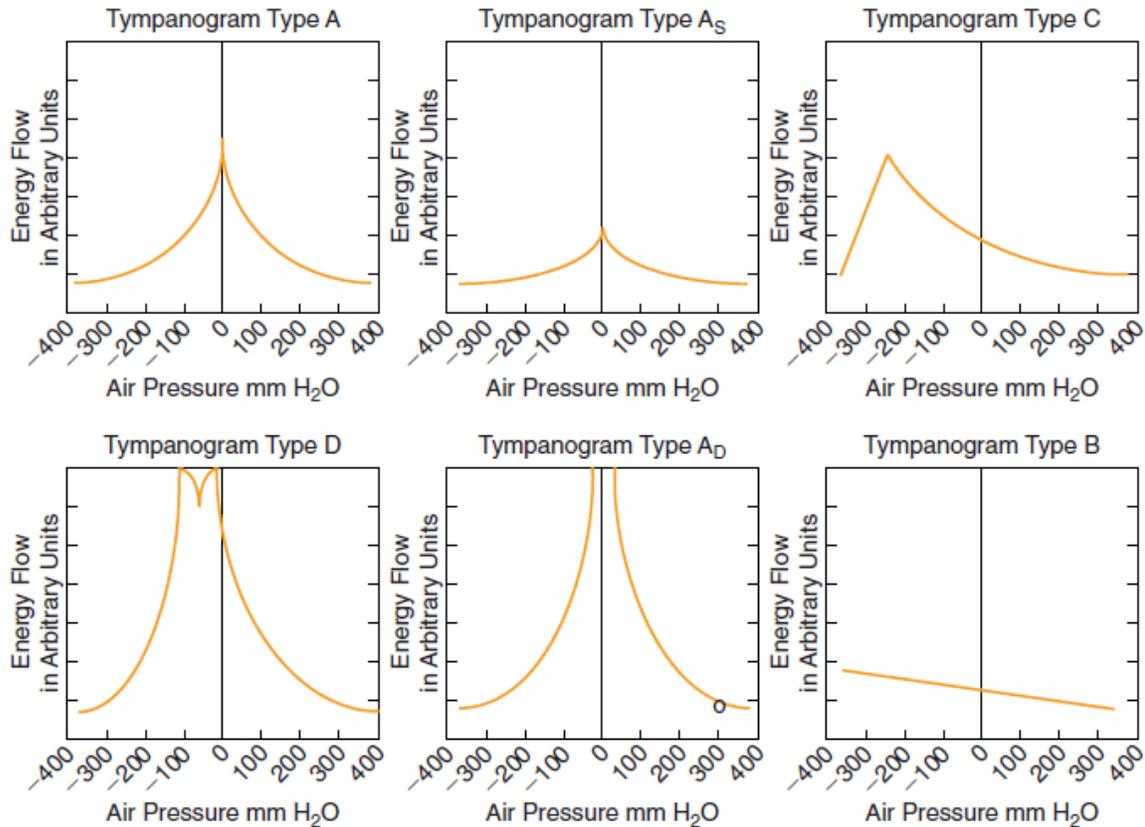


Figura 2. Timpanometría: Clasificación de Jerger

Reflejo acústico

El reflejo acústico es consecuencia fundamentalmente de la activación del musculo estapedial en respuesta a estímulos acústicos intensos.

Se trata de un reflejo del tronco cerebral, cuya función está regulada por centros nerviosos superiores a la vez que por receptores sensoriales del oído. Su arco reflejo es post-sináptico y bilateral (figura 3), incluye:

1. Nervio acústico (ganglio de Corti)
2. Núcleo coclear ventral ipsilateral
3. Oliva superior medial ipsilateral y contralateral
4. Núcleos motores del VII y V nervios craneales
5. Músculo del estribo

La configuración de esta vía proporciona dos ventajas para la evaluación auditiva; la primera es el carácter bilateral del reflejo, y el segundo de que el arco reflejo contenga un mínimo de neuronas localizadas en la parte baja del tallo cerebral.

El umbral en oídos normales se sitúa entre 70 y 90 dB por arriba del umbral auditivo en la frecuencia testada y es algo menor en la estimulación ipsilateral que en la contralateral. La función de este reflejo es disminuir la transmisión de la energía que llega a la cóclea mediante un descenso de la complianza acústica.

El umbral del reflejo representa el nivel de intensidad mínima (dBHL) del estímulo acústico, preferiblemente pulsátil (1-2 seg), necesaria para desencadenar un cambio suficiente en la impedancia del sistema. Las frecuencias más agudas precisan de un menor nivel de estimulación así como de sonidos completos como un ruido blanco, aunque se acepta como nivel general de estimulación los 70-90dBHL por encima del umbral auditivo. Es preciso equilibrar previamente una eventual alteración de presiones del sistema, ya que los cambios en la impedancia secundarios al reflejo solo pueden captarse en la situación de máxima complianza. La morfología del reflejo consta de varios intervalos distribuidos en latencias junto a periodos de contracción y relajación. Es necesario que el estímulo sonoro perdure el tiempo suficiente, entre 10 y 140ms, para provocar el desencadenamiento del reflejo. Este tiempo de latencia se reduce si aumentamos la intensidad del estímulo o si utilizamos frecuencias agudas o ruido blanco. El periodo de contracción, al igual que en otros músculos esqueléticos es mayor que el de relajación, y a diferencia de este depende en gran medida de la intensidad y la frecuencia del estímulo.

Existen dos tipos de reflejo estapedial.

Ipsilateral: Se estimula un oído y en ese mismo se monitorea la respuesta normal se presenta 70 a 90 dB por arriba del umbral. La vía ipsilateral debe estar íntegra.

Contralateral: Se estimula un oído y se registra la respuesta en el otro oído. Se presenta 5 a 10 dB arriba del ipsilateral. La vía contralateral debe estar íntegra.

El oído de referencia siempre es el que tiene colocada la sonda.

El reclutamiento es un fenómeno producido por las células pilosas externas, las cuales se reclutan, originando una respuesta a estímulos de intensidades menores a las que normalmente se desencadena el reflejo estapedial que es de 75 a 95 dB sobre el umbral auditivo. Esta respuesta se da gracias al estímulo que es recibido por las células ciliadas externas y enviado al núcleo coclear ventral, este se

conecta con el núcleo del nervio facial que envía el estímulo de contracción al músculo estapedial.

En personas mayores de 70 años de edad puede haber presbiacusia del reclutamiento, que es una situación degenerativa donde las células ciliadas externas van disminuyendo en número, y las pocas que quedan responden a estímulos de 60 dB por arriba del umbral para dar el reflejo.

Reclutamiento parcial: Se produce el reflejo estapedial entre 65 y 50 dB por arriba del umbral.

Reclutamiento total: Se produce el reflejo estapedial entre 45 y 30 dB por arriba del umbral.

Sobrereclutamiento: Se produce el reflejo estapedial a una intensidad menor de 30 dB sobre el umbral.

Reclutamiento tonal o reflejo parcial: cuando el reclutamiento se da solo en algunas frecuencias del total de frecuencias estudiada.

Reclutamiento total o reflejo total: cuando el reclutamiento se presenta en toda la gama de frecuencias estudiadas.

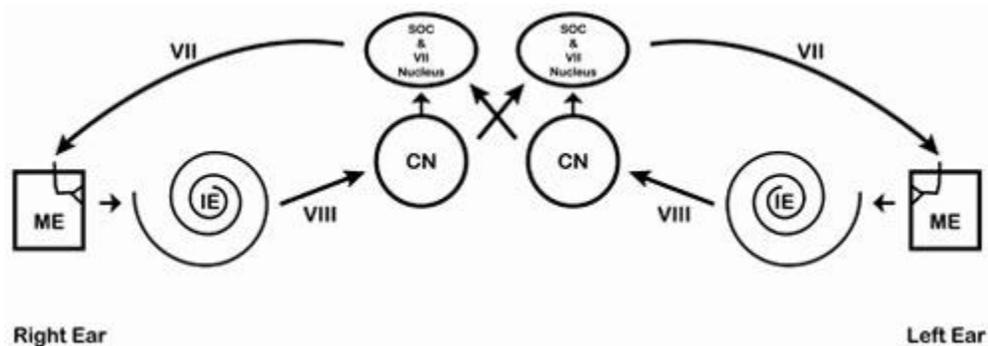


Figura 3. Vía del reflejo acústico

Emisiones otoacústicas

Las emisiones otoacústicas (EOA) son vibraciones mecánicas generadas en la cóclea, que se transmiten a través del fluido linfático en la cóclea y por el oído

medio al conducto auditivo externo, en donde por medio de un audífono pueden registrarse como sonidos débiles. Las EOA proporcionan un indicador objetivo simple, eficaz y no invasivo de la función coclear; se utilizan ampliamente en los programas cribado auditivo neonatal; como parte de la batería audiológica las son útiles para establecer un diagnóstico diferencial y como herramienta de investigación proporcionan una ventana no invasiva en los procesos intracocleares. (37, 38)

-Tipos de emisiones otoacústicas:

Espontaneas: son sonidos continuamente emitidos por el oído y consisten en uno o varios tonos puros

Provocadas: solo ocurren después de una pequeña estimulación con cualquier tipo de estímulo, el más utilizado es el click. Este tipo de EOA a su vez se puede clasificar en transitorias y por productos de distorsión. (38)

Emisiones otoacústicas provocadas transitorias (EOPT): es una respuesta de varios componentes que se obtienen 20 ms después de que se estimula con un sonido de tipo chasquido. Se originan dentro de la cóclea por un aumento no lineal de los movimientos de las células pilosas externas, que siguen a la estimulación externa. Sus características son muy particulares debido a que a intensidades cercana al umbral conductual, la respuesta presenta características similares al estímulo, al aumentar 20-30 dB crece en amplitud hasta el incremento de intensidades 60-70 dB. La reproductibilidad menor al 70% indica la posibilidad de un mal funcionamiento auditivo. (21, 38, 39)

Emisiones otoacústicas de productos de distorsión (EOPD): son sonidos de baja intensidad que probablemente se producen durante el proceso normal de la audición. Estas EOPD se general como respuestas del intermodulación a la administración de dos tonos de igual intensidad y estímulo, las EOPD se originan en la cóclea como otro sonido diferente a partir de estímulos administrados. se

creo que se originan dentro de la cóclea como movimientos activos asociados de las células pilosas externas, tales procesos responden a sonidos de baja intensidad y utilizan energía metabólica que incrementa el movimiento inducido por los sonidos en la membrana basilar, cerca del lugar de la frecuencia característica.

Es importante recalcar que las EOA no son un método para determinar umbrales auditivos y que no se pueden determinar en frecuencias bajas. (21)

Planteamiento del problema

La enfermedad de CMT tiene una incidencia estimada de 1 por cada 2,500 nacidos vivos y una prevalencia de 10 a 40 por 100,000 habitantes, siendo uno de los desórdenes neuromusculares hereditarios más comunes a nivel mundial. Particularmente el subtipo CMT 1A se ha mostrado como el más frecuente, por lo cual su estudio es de gran importancia.

Además de las alteraciones motoras se ha reportado hipoacusia en pacientes con CMT 1A, sin embargo se desconoce la patogénesis exacta.

¿Los pacientes con CMT 1A que acuden al Instituto Nacional de Rehabilitación presentan hipoacusia?

¿Cuáles son los perfiles audiométricos en pacientes hipoacusicos con enfermedad con CMT tipo 1 A?

¿Existe daño de las células pilosas externas en los pacientes con CMT 1A?

Justificación

El INR es un centro de referencia para el diagnóstico y estudio de pacientes con enfermedad de CMT tipo 1A ya que se cuenta con los recursos humanos y materiales para su atención multidisciplinaria especializada.

Si bien estos pacientes reciben rehabilitación física para las alteraciones en la marcha, no se ha realizado ningún estudio que evalúe otro tipo de alteraciones, como son las auditivas.

Aunque se ha reportado en la literatura la correlación entre hipoacusia y la duplicación del gen PMP22, son pocos los estudios realizados a nivel mundial. En ese sentido, en México se desconoce la proporción de pacientes con CMT tipo 1A que presentan hipoacusia debido a que no se han llevado a cabo evaluaciones con estudios audiométricos.

Esto es importante debido a que la hipoacusia puede impactar la calidad de vida del paciente, particularmente en los niños afectando la adquisición de lenguaje y aprendizaje.

Hipótesis

Los pacientes con CMT tipo 1A presentan hipoacusia neurosensorial, relacionada a daño coclear.

Objetivos

Objetivo general

Determinar la relación entre CMT 1A e hipoacusia en una cohorte de pacientes que acuden al Instituto Nacional De Rehabilitación

Objetivos particulares

Analizar los perfiles audiométricos

Analizar la curva logaudiométrica

Analizar la función del oído medio

Analizar la función de las células pilosas externas

Material y métodos

- Diseño

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, transversal, comparativo.

- Población

Se estudiaron dos muestras, una conformada por pacientes con diagnóstico molecular de Charcot Marie Tooth tipo 1A realizado en el laboratorio de medicina genómica del Instituto Nacional de Rehabilitación (nca: 34) y una muestra control, pareada por edad y sexo (nco: 34).

- Criterios de inclusión

Pacientes del INR con diagnóstico molecular de CMT tipo 1 A

Sujetos sanos, que deseen someterse a una evaluación audiológica

Ambos géneros.

Mayores de 9 años y menores de 55 años.

Firma de consentimiento informado.

- Criterios de eliminación

Pacientes que no cooperen para alguno de los estudios que deben realizarse.

Pacientes que no concluyan los estudios.

- Criterios de exclusión

Pacientes que no quieran participar en el estudio.

Pacientes con patologías previas del oído.

Pacientes con enfermedades metabólicas y/o vasculares mayor a 5 años de detección y mal controlados.

- Variables

Dependientes:

Hipoacusia

Independiente

Enfermedad de Charcot Marie Tooth tipo 1A.

Otras variables

Edad

Sexo

- Tamaño de la muestra

Se realizó el estudio a 34 casos (nca:34) y 34 controles (nco:34)

- Análisis estadístico

Se realizó análisis estadístico con las pruebas de chi cuadrada y t de Student para analizar las variables discretas utilizando el software GraphPad versión 6.0, así como estadística descriptiva para las variables continuas.

- Consideraciones éticas

El estudio no implica ningún riesgo para el paciente, sin embargo se le explica con detalle la naturaleza del estudio y si decide participar firma una carta de consentimiento informado. (Anexo 1)

- Procedimiento

Se capturaron pacientes con diagnóstico molecular de CMT tipo 1A enviados del servicio de medicina genómica y genética. Se explicó a los pacientes y familiares del mismo el objetivo del estudio y se solicitó firma del consentimiento informado. (Anexo 1)

- Evaluación audiológica

Los pacientes fueron citados para su valoración audiológica.

Elaboración de la historia clínica dirigida.

Exploración audiológica completa.

Se realizó la audiometría tonal liminal

Se obtuvo el promedio de PTA para realizar logaudiometría.

Se realizó la audiometría de altas frecuencias

Se procedió a realizar estudio de timpanometría y reflejos estapediales.

Se realizaron emisiones otoacústicas transientes.

Se realizó análisis estadístico con el software GraphPad versión 6.0

- Recursos

-Humanos.

Médico Residente de la especialidad de Audiología, Otoneurología y Foniatría.

Asesor Clínico: Médico adscrito al servicio de Audiología del INR.

Asesor Metodológico: Doctor en ciencias adscrito al Laboratorio de Genómica del INR.

Asesor Metodológico: Médico de Base adscrito al Laboratorio de Genómica del INR.

-Materiales.

Consultorio del servicio de Audiología del INR

Formato de ficha de identificación e interrogatorio clínico

Abatelenguas

Otoscopio Marca Heine

Conos de plástico para realizar otoscopía

Cucharilla

Cámara sonoamortiguada Acoustic Systems

Audiómetro Equinox Interacoustic.

Impedanciómetro AT235 Interacoustic.

Equipo de emisiones otoacústicas ILO Otodynamics.

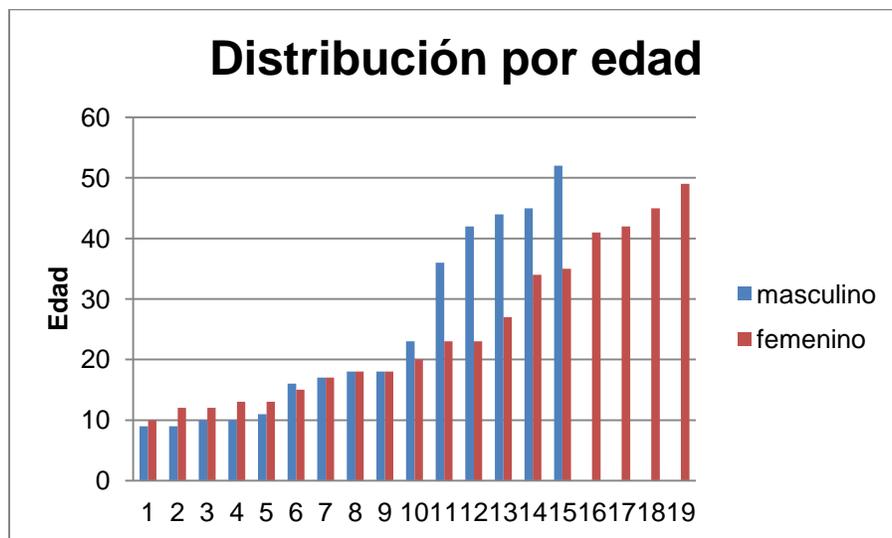
Software NOAH System

Resultados

Se estudiaron 34 portadores de CMT tipo 1A, con duplicación del gen PMP22 y 34 controles sanos pareados por edad y sexo. Ambos grupos estaban conformados por 15 hombres, 19 mujeres, gráfica 1. (nca=34, nco=34).



Gráfica 1



Gráfica 2.

El rango de edad varió de 9 a 52 años para el grupo de casos (gráfica 2), con un promedio de 24.3 años y una desviación estándar de 13.6 años. En los controles el rango de edad era de 9-52 años, con un promedio de 24.6 años y una desviación estándar de 14 años.

Audiometría tonal liminal:

Se estudiaron 34 pacientes portadores de CMT tipo 1A (68 oídos) y 34 controles (68 oídos), se compararon cada una de las frecuencias estudiadas (125, 250, 500, 1000, 2000, 4000 y 8000 Hz) así como el promedio de tonos puros en los casos y controles.

En el oído derecho, 20 de los pacientes presentaron audición normal, 2 de ellos presentaron caídas selectivas en frecuencias graves (1 de tipo mixto y 1 de tipo sensorial), 2 tuvieron caídas selectivas en frecuencias medias (1 de tipo sensorial), 6 más caídas selectivas en frecuencias agudas (de tipo sensorial), y 4 presentaron hipoacusia superficial (3 de tipo mixto y una de tipo sensorial), gráfica 3, tabla 2. Por otra parte 30 de los controles presentaron audición normal y 4 de ellos presentaron caídas selectivas en frecuencias agudas (todas de tipo sensorial), gráfica 4, tabla 2.

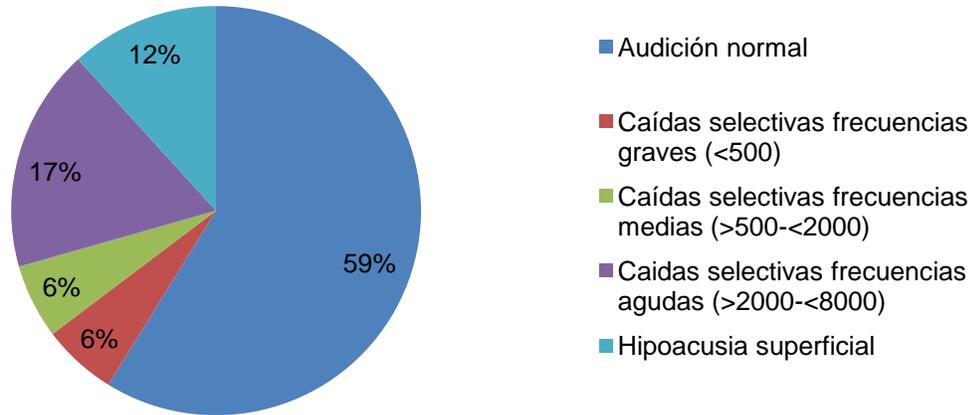
En el oído izquierdo 21 pacientes presentaron audición normal, 1 tuvo caídas selectivas en frecuencias graves (de tipo sensorial), 1 presento caídas en frecuencias medias (de tipo sensorial), 6 presentaron caídas en frecuencias agudas (de tipo sensorial), 6 mostraron hipoacusia superficial (5 de tipo sensorial, 1 de tipo mixto), gráfica 5, tabla 2. En el caso de los controles se encontró que 32 de ellos presentaron audición normal; sin embargo 2 de ellos mostraron caídas en las frecuencias agudas (de tipo sensorial), gráfica 6, tabla 2.

Se realizó un análisis estadístico utilizando t de Student ($p < 0.05$, IC=95%) para evaluar las frecuencias estudiadas y el promedio de tonos puros para analizar si existen diferencias entre ambos grupos. Para el oído derecho se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias de 2000, 4000 Hz y en los promedios de tonos puros. En el caso del oído izquierdo las frecuencias que las cuales se encontró diferencia estadísticamente significativa 250, 500, 1000, 2000 y 8000 Hz, así como los promedios de tonos puros, tabla 3.

Audiometría	Oído derecho		Oído izquierdo	
	Casos	Controles	Casos	Controles
Audición normal	20	30	21	32
Caídas selectivas frecuencias graves (≤ 500)	2		1	
Caídas selectivas frecuencias medias ($>500 < 2000$)	2		1	
Caídas selectivas frecuencias agudas ($>2000 < 8000$)	6	4	4	2
Hipoacusia superficial	4		6	

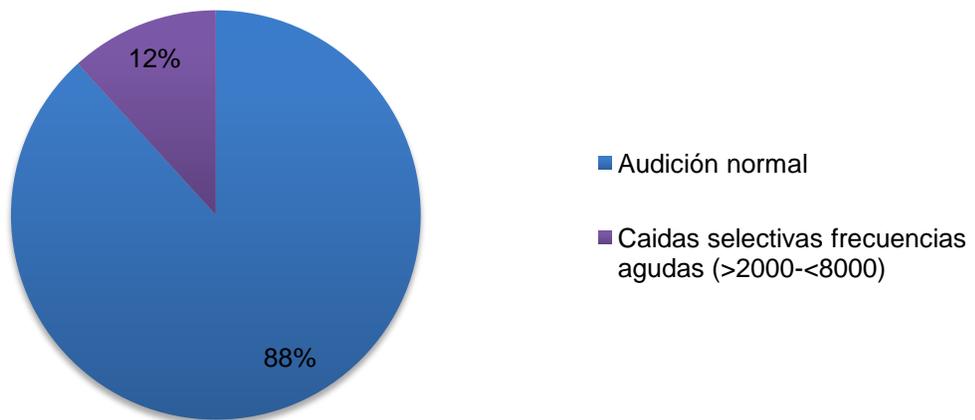
Tabla 2

Audiometría tonal liminal Oído derecho (casos)



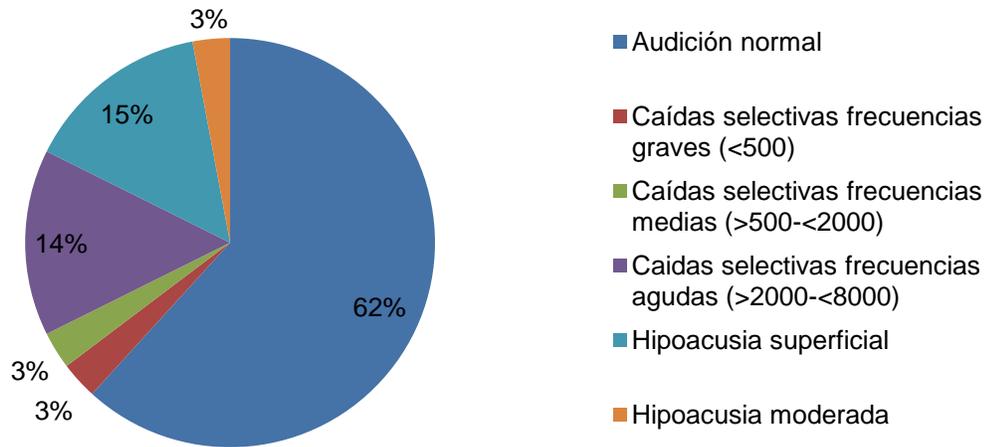
Grafica 3.

Audiometría tonal liminal Oído derecho (controles)



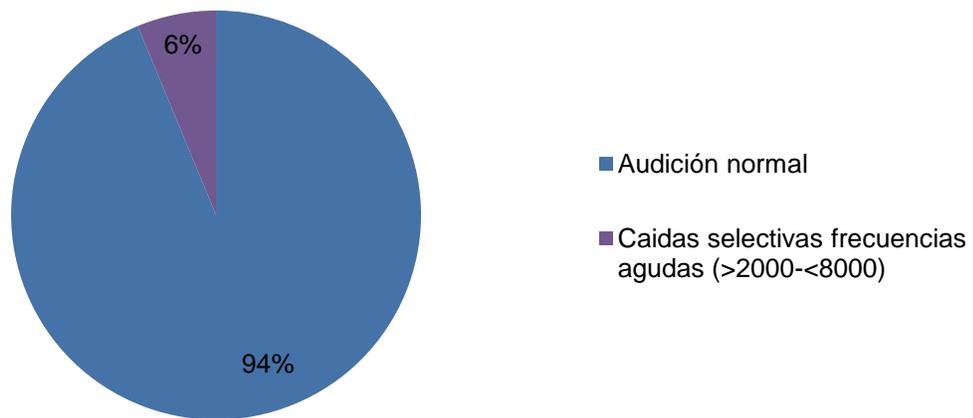
Gráfica 4

Audiometría tonal liminal Oído izquierdo (casos)



Gráfica 5

Audiometría tonal liminal Oído izquierdo (controles)



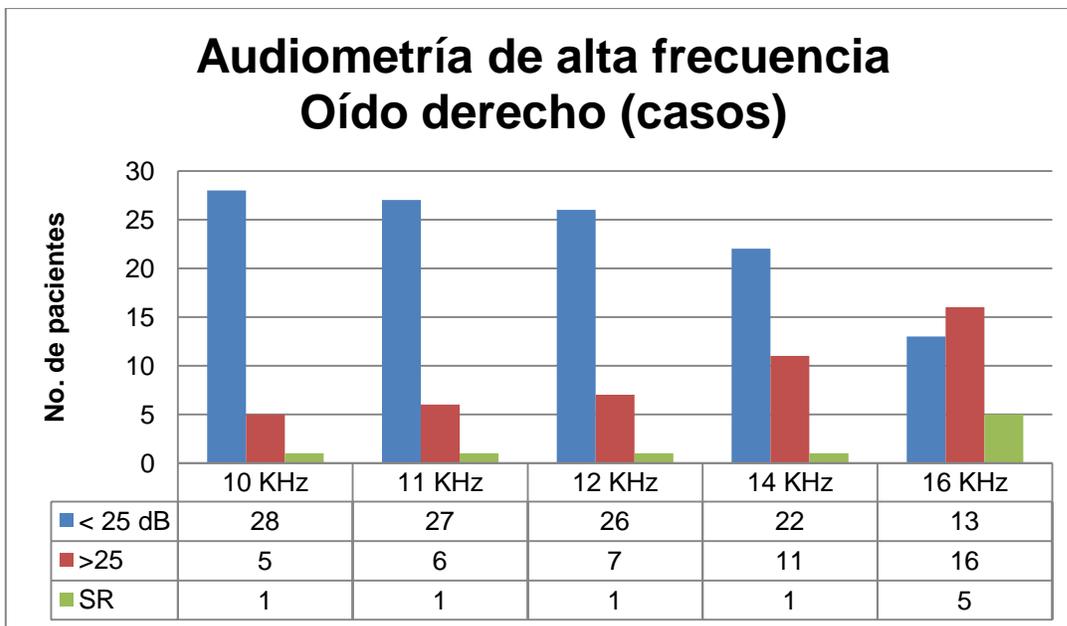
Gráfica 6

Audiometría tonal liminal ($p < 0.5$, IC=95%)		
	Oído derecho	Oído izquierdo
125 Hz	0.8061	0.0813
250 Hz	0.5861	0.0077*
500 Hz	0.1461	0.01*
1000 Hz	0.2922	0.1818*
2000 Hz	0.0409*	0.0175*
4000 Hz	0.0241*	0.1032
8000 Hz	0.168	0.0439*
PTP	0.0339*	0.01*

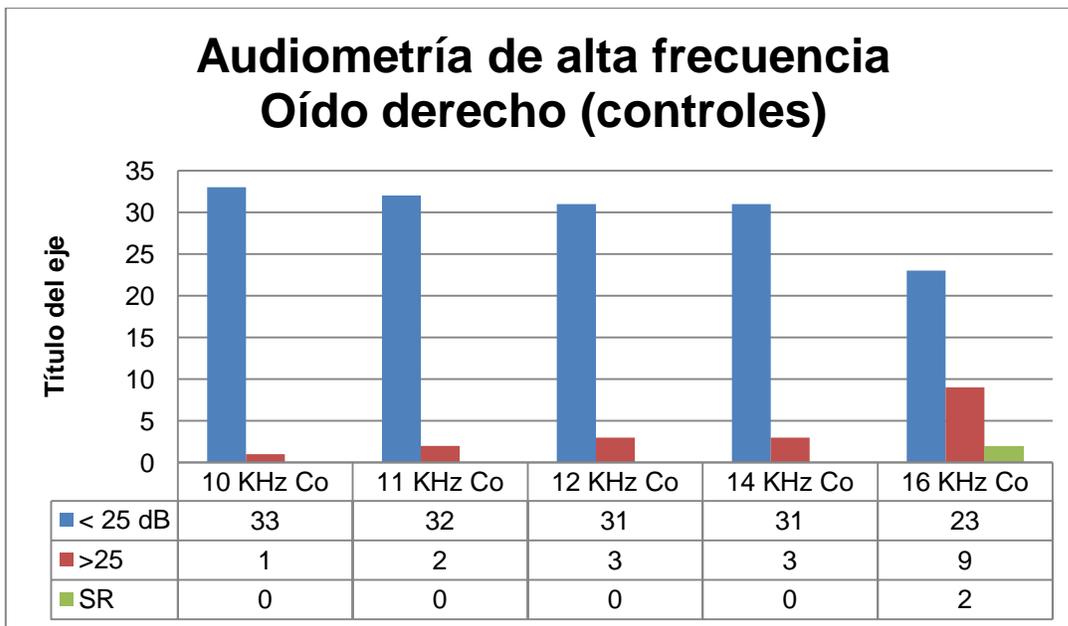
Tabla 3

Audiometría de altas frecuencias:

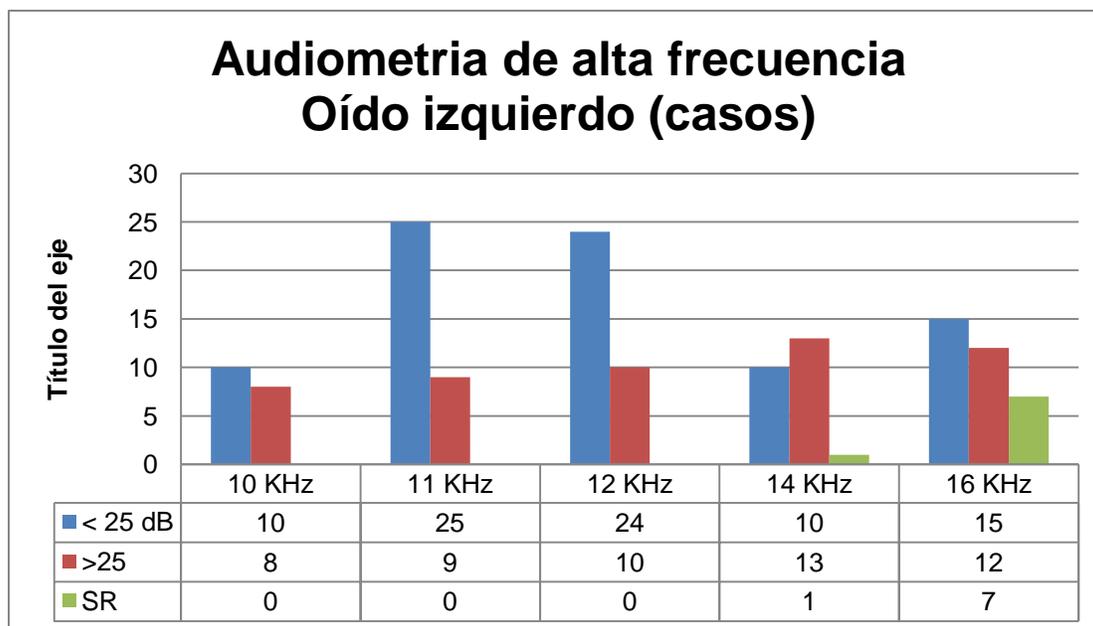
Se compararon cada una de las frecuencias estudiadas (10, 11.2 13, 14, 16 y 10 KHz) en los casos y controles, el análisis estadístico se realizó con Chi cuadrada. En el oído derecho se obtuvo diferencia estadísticamente significativa en las frecuencias de 10, 14, 16 y 18 KHz. En el oído izquierdo se obtuvo significancia estadística en las frecuencias de 10, 16 y 18 KHz, tabla 4.



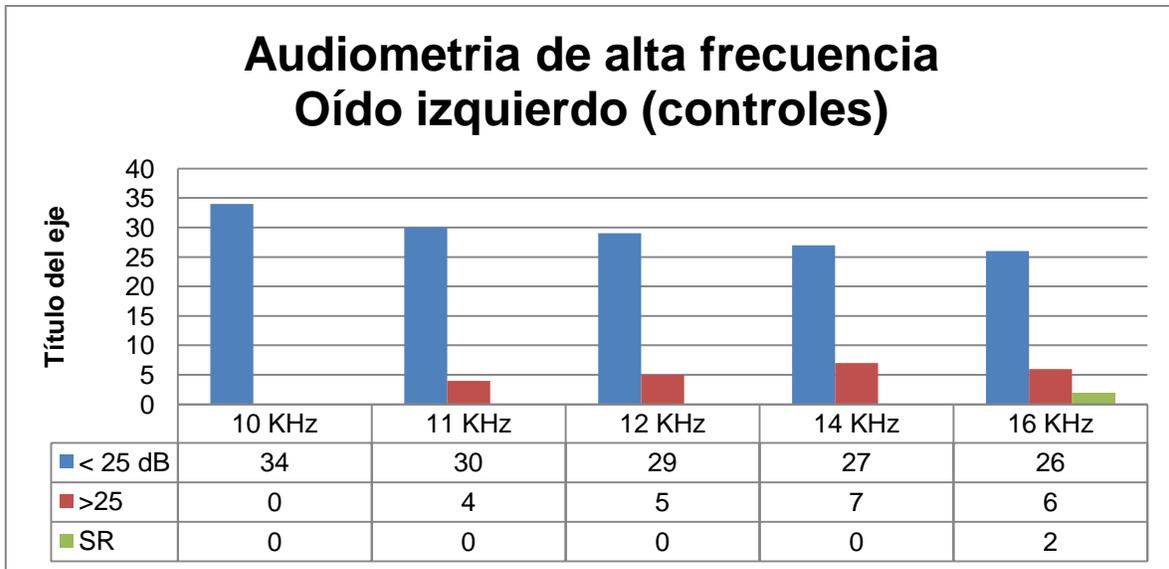
Gráfica 7



Gráfica 8



Gráfica 9



Gráfica 10

Audiometría de altas frecuencia (p<0.5, IC=95%)		
	Oído derecho	Oído izquierdo
10 KHz	0.0460*	0.0026*
11 KHz	0.0736	0.1231
13 KHz	0.0996	0.6685
14 KHz	0.0085*	0.0662
16 KHz	0.0151*	0.0258*
18 KHz	0.0151*	0.0074*

Tabla 4

Logaudiometría:

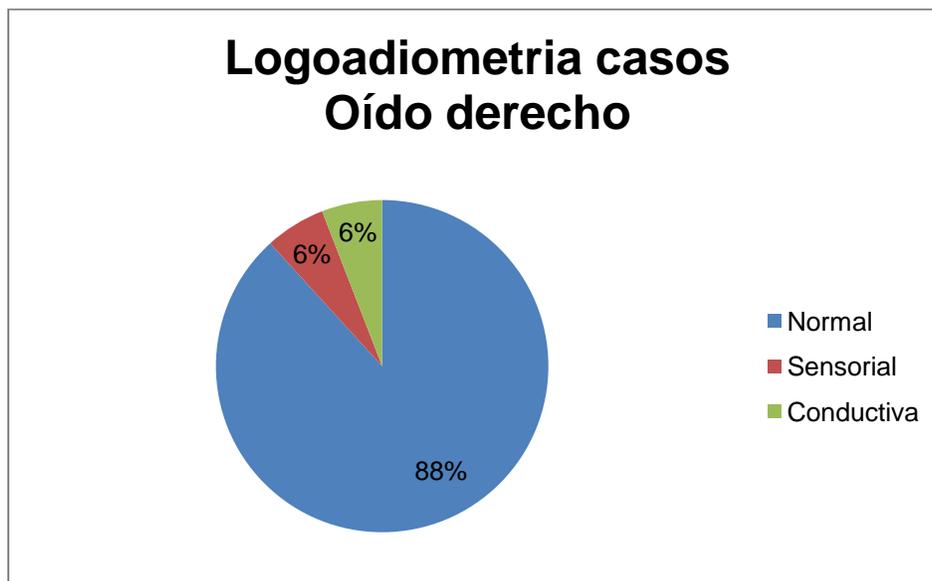
Los resultados se clasificaron en normales (máxima discriminación fonémica del 100% a 40 o menos dB), sensoriales o conductivos.

En el oído derecho 30 de los pacientes (88%) tuvieron una logaudiometría normal, 2 de ellos (6%) correspondieron a una pérdida sensorial y 2 más (6%) presentaron una pérdida conductiva, tabla 5, gráfica 11.

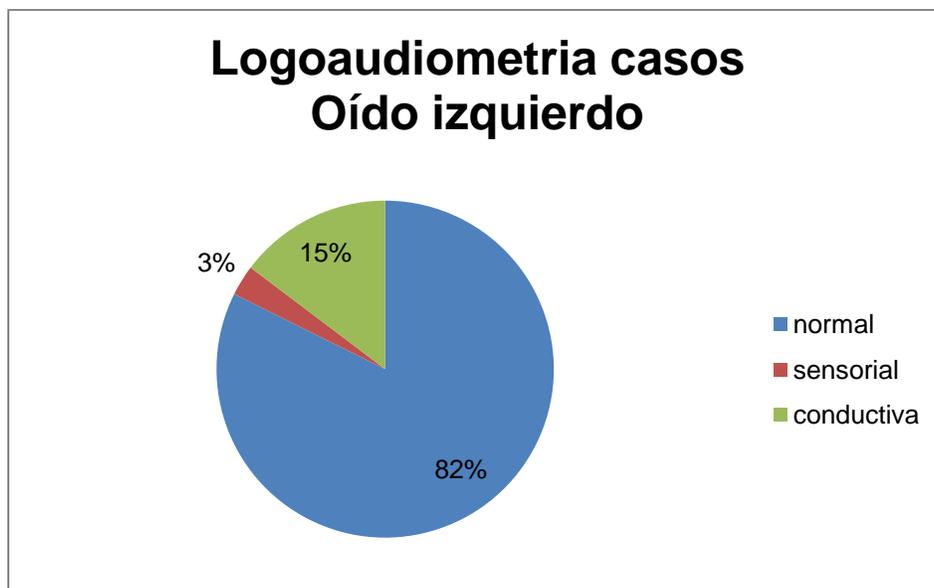
En el oído izquierdo 28 pacientes (82%) presentaron logaudiometría normal, 1 correspondió a pérdida sensorial (3%) y 5 (15%) a una pérdida conductiva, tabla 5, gráfica 12. En el caso de los controles, todos ellos mostraron una logaudiometría normal en ambos oídos.

Casos	Normal	Sensorial	Conductiva
Oído derecho	30	2	2
Oído izquierdo	28	1	5
Controles			
Oído derecho	34	0	0
Oído izquierdo	34	0	0

Tabla 5



Gráfica 11



Gráfica 12

Timpanometría

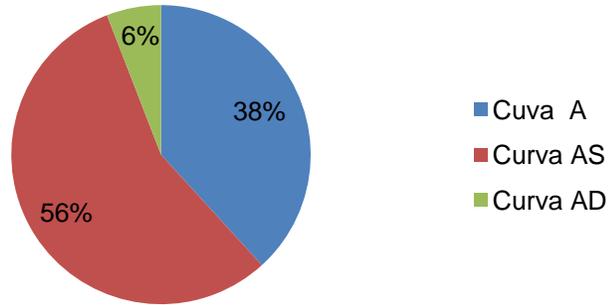
En el oído derecho 13 pacientes con CMT tipo 1A obtuvieron curvas A, 19 curvas AS y 2 curvas AD, tabla 6, gráfica 13; en el oído izquierdo 17 obtuvieron curvas A 19 curvas AS y 1 curva AD, tabla 6, gráfica 14.

En el grupo control, en el oído derecho 12 obtuvieron curvas A, 21 curvas AS y 1 curva AD, tabla 6, gráfica 15; en el oído izquierdo 13 obtuvieron curvas A y 21 curvas AS, tabla 6, gráfica 16.

	CURVAS				
	A	AS	AD	B	C
Casos					
Oído derecho	13	19	2	0	0
Oído izquierdo	17	16	1	0	0
Controles					
Oído derecho	12	21	1		
Oído izquierdo	13	21	0	0	0

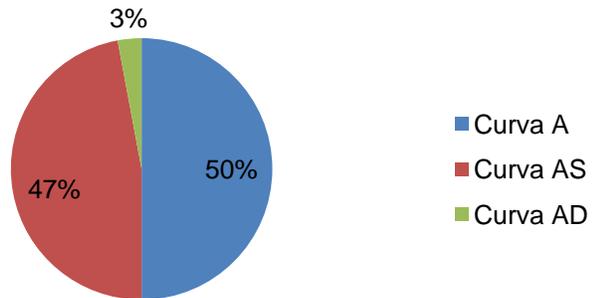
Tabla 6

Timpanometría Oído derecho (casos)

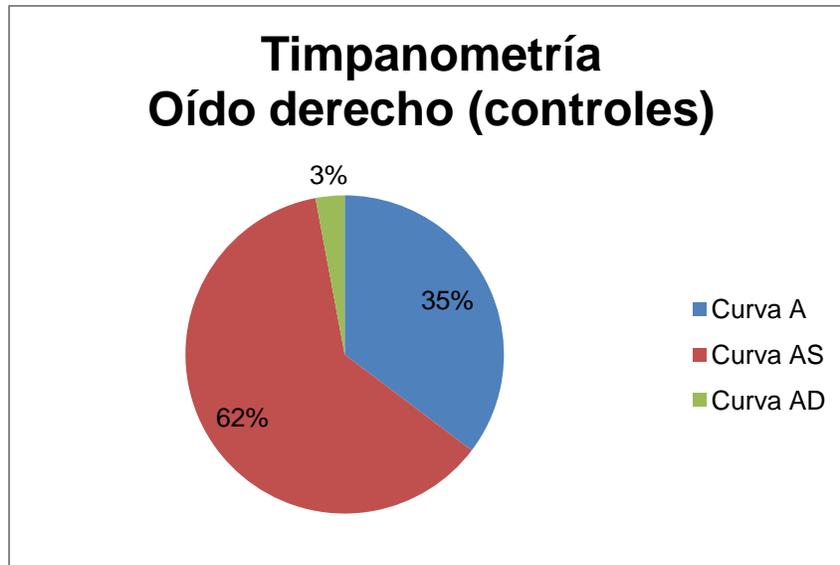


Grafica 13

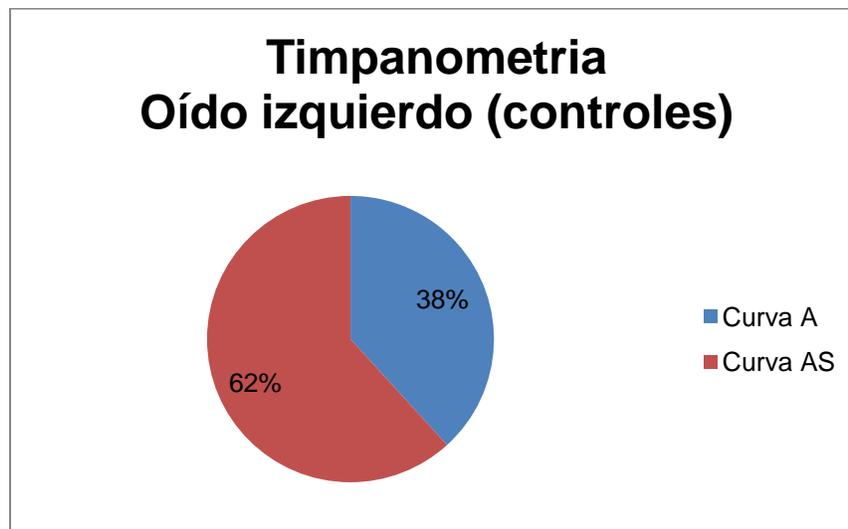
Timpanometria Oído izquierdo (casos)



Grafica 14



Grafica 15



Grafica 16

Reflejos estapediales

En el oído derecho, los reflejos estapediales ipsilaterales estuvieron presentes en 6 pacientes, en 13 parcialmente presentes y en 15 mas, ausentes. En el oído izquierdo, los reflejos estapediales ipsilaterales estuvieron presentes en 6 pacientes, en 19 más parcialmente presentes y en otros 11 ausentes. En el oído derecho los reflejos estapediales contralaterales estuvieron presentes en 6 pacientes, parcialmente presentes en 17 y en 10 ausentes.

En los sujetos control los reflejos estapediales ipsilaterales del oído derecho estuvieron presentes en 8 controles, parcialmente presentes en 17 controles y ausentes en 9 controles. En el oído izquierdo los reflejos estapediales ipsilaterales estuvieron presentes en 12 controles, parcialmente presentes en 17 controles y ausentes en 5 controles. En el oído derecho los reflejos estapediales contralaterales estuvieron presentes en 5 pacientes, parcialmente presentes en 21. En el oído izquierdo los reflejos estapediales contralaterales estuvieron presentes en 21 controles, parcialmente presentes en 6 y ausentes en 7, tabla 7.

Casos	IPSILATERALES			CONTRALATERALES		
	AUSENTES	PRESENTES	PARCIALES	AUSENTES	PRESENTES	PARCIALES
Oído derecho	15	6	13	11	6	17
Oído izquierdo	11	4	19	10	10	14
Controles						
Oído derecho	9	8	17	8	5	21
Oído izquierdo	5	12	17	7	21	6

Tabla 7

Emisiones otoacústicas transientes

El promedio de la reproducibilidad por frecuencia y global fue más elevado en los sujetos control que en los pacientes con CMT tipo 1A. El promedio de la reproductibilidad de la frecuencia 4KHz del oído derecho de los casos no supero el 70%, no así el resto de las frecuencias en ambos oídos, tablas 8 y 9.

Se realizo una T de student comparando ambos grupos. En el oído derecho se encontraron resultados estadísticamente significativos en las frecuencias de 3 y 4KHz, en el oído izquierdo en 1 y 2 KHz así como en la reproductibilidad global, tabla 10.

Casos	Oído derecho						Oído izquierdo					
	1	1.5	2	3	4	RG	1	1.5	2	3	4	RG
Promedio	85	91	88	79.3	68	89.324	81	89	82	86	81	88.706
Mediana	97	98	98	95.5	92	95	95	98	98	95	95	96
Moda	98	99	99	99	0	94	99	99	99	99	98	99
Desviación estándar	28	23.6	24	34.2	42	20.62	32	28	34	24	28	18.809

Tabla 8

Controles	Oído izquierdo						Oído derecho					
	1	1.5	2	3	4	RG	1	1.5	2	3	4	RG
Frecuencia	93	97	96	92.6	88	94.353	95	97	97	93	86	95.971
Mediana	98	98	98	96	96	96.5	98	99	98	97	96	97
Moda	99	99	98	96	99	99	99	99	99	97	96	99
Desviación estándar	7	2.8	4	6.23	24	5.0205	6	4.1	2	17	28	4.0338

Tabla 9

Emisiones Otoacústicas Transientes (p<0.5, IC=95%)		
Frecuencia	Oído derecho	Oído izquierdo
1 KHz	0.0805	0.0189*
1.5 KHz	0.1402	0.1073
2 KHz	0.1536	0.0159*
3 KHz	0.0262*	0.1578
4 KHz	0.0038*	0.5106
RG	0.17	0.035*

Tabla 10

Discusión

Audiometría tonal liminal

La hipoacusia neurosensorial ha sido mostrada en pacientes con CMT; estudios recientes la han asociado como una característica destacada en algunas variantes genéticas, las cuales incluyen formas desmielinizantes primarias (CMT1) debidas a la mutación del gen PMP22 (Rance et al. 2012, Kabzinska et al. 2010, Verhagen et al. 2005, Neijenhuis et al. 2003, Kovach et al 2002, Kovach et al. 1999,), formas axonales primarias (CMT2) debido a mutaciones del gen MPZ, conexina 31 (gen GJB3), conexina 32 (gen Cx32); neuropatía motora-sensorial desmielinizante-axonal autosómica recesiva debido a una mutación del gen NDRG1. La mayoría de los reportes describen déficits auditivos de evolución progresiva, que se vuelven más evidentes en la adolescencia o adultez temprana,

solo algunos casos aislados reportan déficits en la infancia (Hamiel et al., 1993, De Weerdts and Heerspink 1974; Starr et al., 1996) (11, 14-16, 40-42)

En México no se cuenta con ningún estudio previo que evalué audiológicamente a pacientes con CMT tipo 1A. En el único estudio previo se analizó una población de 24 pacientes con diagnóstico clínico de CMT tipo 1. Dentro de los hallazgos audiológicos más relevantes en este estudio, mostraron que en uno de los pacientes la audiometría tonal liminal del oído derecho presentó caídas selectivas en frecuencias graves y en un paciente más se encontraron caídas selectivas en frecuencias agudas; en el oído izquierdo dos pacientes presentaron caídas selectivas en frecuencias agudas. En la logaudiometría del oído derecho uno de los pacientes presentó fallas a la discriminación fonémica a pesar de tener audición normal por audiometría, en el oído izquierdo dos pacientes presentaron fallas a la discriminación a pesar de que los umbrales audiométricos también se encontraban en parámetros normales. Sin embargo, cabe mencionar que, a diferencia de nuestro estudio, dichos pacientes no contaban con diagnóstico molecular ni con un grupo control. (43)

En el presente trabajo encontramos que en comparación con los casos, la audiometría tonal liminal del oído derecho de los pacientes mostró umbrales más elevados solamente en las frecuencias de 2 y 4 KHz así como en el PTP ($p < 0.05$); sin embargo, en el oído izquierdo el umbral es más elevado para las frecuencias de 0.5, 1, 2 y 8 KHz así como en el PTP ($p < 0.05$); es decir que el déficit auditivo es de predominio derecho pero existe diferencia estadísticamente significativa en un mayor número de frecuencias en el oído izquierdo, en ese sentido la configuración de los audiogramas no muestra un patrón específico, por lo tanto, si tomamos en cuenta la tonotopía existente en la cóclea, esto nos sugeriría que no hay una región coclear que se afecte de forma preferente.

Este resultado es consistente con lo que se ha publicado en la literatura, en donde se ha reportado que las curvas de la audiometría tonal liminal son de hipoacusia

sensorial leve a moderada (12), aunque algunos autores reportan audiogramas en forma de cúpula o domo hay quienes también describen curvas ascendentes (afección de frecuencias graves), descendentes (afección de frecuencias agudas) y planas. (12, 40)

Audiometría de alta frecuencia

Previamente Pérez et al. y Pareyson et al. Sugirieron hipoacusia predominantemente de altas frecuencias. En nuestro estudio, en la audiometría de altas frecuencias los pacientes presentaron un umbral más elevado en todas las frecuencias estudiadas en relación a los controles, este resultado nos sugiere que dichos pacientes podrían presentar daño coclear. Debido a lo anterior consideramos que es necesario realizar de forma rutinaria audiometría de altas frecuencias, ya que esto permitiría detectar de forma oportuna alteraciones audiológicas en pacientes con audiometría tonal liminal normal. (12)

Logaudiometría:

Alcin et al. 2000, y Rance et al. 2012 reportan fallas importantes en la percepción del habla. En nuestro estudio en el oído derecho, 2 pacientes presentaron una logaudiometría con patrón sensorial y 2 tuvieron un patrón conductivo, mientras que en el oído izquierdo 1 presento patrón sensorial y 5 más mostraron patrón conductivo. Estos resultados no concuerdan con la audiometría tonal liminal ya que lo esperado es que todos los pacientes tuvieran un patrón logaudiométrico sensorial.

Timpanometría:

Ninguno de los sujetos estudiados presentó compromiso en el oído medio es decir otitis o disfunción de la tuba auditiva ya que las curvas obtenidas fueron A, As y Ad. Si bien existen en la literatura reportes de casos en los cuales la timpanometría muestra curvas con compliancia y presión dentro de parámetros normales, en tales reportes no hay un diagnóstico certero de la patología involucrada. (44)

Emisiones otoacústicas:

Las emisiones otoacústicas de los pacientes muestran menor reproductibilidad por frecuencia así como en la reproductibilidad global, predominantemente en la frecuencia de 4 KHz del oído derecho. Algunos autores reportan emisiones presentes y otros las reportan alteradas, e incluso ausentes, sugiriendo una disfunción de tipo coclear, específicamente en las células pilosas externas. (Kovach 1999, Kovach 2002, Verhagen 2005, Postelmans 2006, Butinar 2008).

Dado que algunos reportes sugieren que PMP22 se expresa más en la cóclea que en el cerebro (Robertson et al 1994) (45), nuestros resultados apoyarían la teoría de que el déficit auditivo no solo sea producto del daño en el nervio auditivo sino que también exista un componente coclear importante. (11, 12, 15, 16)

Neijenhuis et al (2003) realizaron un estudio para evaluar el procesamiento auditivo central (PAC) de 5 pacientes con CMT1A, encontrando fallas en las pruebas y subpruebas aplicadas predominantemente en el oído derecho secundaria a una subnormalidad de los PAC, aunque nosotros no evaluamos el PAC en la cohorte estudiada, también encontramos que el oído que se afecta de forma predominante es el derecho posiblemente secundario a la subnormalidad de estos procesos. (14)

Conclusión

Con los resultados obtenidos en este trabajo podemos concluir que los pacientes con CMT1A son susceptibles a padecer alteraciones auditivas por daño coclear.

Es necesario complementar este estudio con potenciales provocados auditivos de tallo cerebral y pruebas de PCA para determinar si la hipoacusia presente en estos pacientes es solamente de origen coclear o existe una disfunción concomitante del nervio auditivo y de los procesos centrales de la audición.

Es importante realizar evaluaciones audiológicas a los pacientes que sean diagnosticados con CMT 1A para detectar posibles alteraciones oportunamente y disminuir el impacto de la hipoacusia en su calidad de vida.

La detección oportuna de hipoacusia permitiría dar un tratamiento personalizado en función de su edad y necesidades.

Bibliografía

1. Lara AR, Juárez VC, Juárez KJ, Gutiérrez AB, Barros NP. Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth: actualidad y perspectivas. Arch Neurol (Mex) INNN 2012; 17(2):110-118
2. Siskind CE, Panchal S, Smith CO, Feely SM, Dalton JC, Schindler AB, et al. A review of genetic counseling for Charcot Marie Tooth disease (CMT). J Genet Couns. 2013;22(4):422-36.
3. Online Mendelian Inheritance in Man OJHU. Baltimore, MD. Available from: <http://omim.org>.
4. Cortes H, Hernandez O, Bautista T, Escobar R, Magana J, Leyva N. Detection of the PMP22 gene duplication in peripheral neuropathy patients: a study in Mexican population. Rev Neurol. 2014;59(3):111-7.
5. Berciano J, Sevilla T, Casasnovas C, Sivera R, Vilchez JJ, Infante J, et al. Guidelines for molecular diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. Neurologia. 2012;27(3):169-78.
6. Tazir M, Bellatache M, Nouioua S, Vallat J-M. Autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease from genes to phenotypes. Journal of the Peripheral Nervous System 2013; 18(2):113-29.
7. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. Lancet Neurol. 2009;8(7):654-67.
8. Cortes H, Magaña J, Hernandez O, Ávalos J, Recillas S, Leyva N. Un vistazo a la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Investigación en discapacidad 2012; 1 (2):77.82
9. Montejo Y, Zaldívar T, Acevedo A. Diagnostic techniques described in the study of Duchenne/Becker muscular dystrophy. Rev Neurol. 2002;34(3):278-81.
10. Novo Villaverde FJ. Genética Humana :Conceptos, mecanismos y aplicaciones de la genética en el campo de la biomedicina. Texto multimedia. Madrid [etc.]: Pearson Prentice Hall; 2007. XII, 290 p. p.
11. Rance G, Ryan MM, Bayliss K, Gill K, O'Sullivan C, Whitechurch M. Auditory function in children with Charcot-Marie-Tooth disease. Brain. 2012;135(Pt 5):1412-22.
12. Verhagen WI, Huygen PL, Gabreëls-Festen AA, Engelhart M, van Mierlo PJ, van Engelen BG. Sensorineural hearing impairment in patients with Pmp22 duplication, deletion, and frameshift mutations. Otol Neurotol. 2005;26(3):405-14.
13. Alcin B, Vatovec J, Zargi M. Pure tone audiogram and speech audiometry in patients with hereditary motor and sensory neuropathy. Pflugers Arch. 2000;439(3 Suppl):R202-3.
14. Neijenhuis K, Beynon A, Snik A, van Engelen B, van den Broek P. Auditory processing in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Otol Neurotol. 2003;24(6):872-7.
15. Kovach MJ, Campbell KC, Herman K, Waggoner B, Gelber D, Hughes LF, et al. Anticipation in a unique family with Charcot-Marie-Tooth syndrome and deafness: delineation of the clinical features and review of the literature. Am J Med Genet. 2002;108(4):295-303.
16. Joo IS, Ki CS, Joo SY, Huh K, Kim JW. A novel point mutation in PMP22 gene associated with a familial case of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with sensorineural deafness. Neuromuscul Disord. 2004;14(5):325-8.

17. Gutiérrez Tinajero D, Arenas Sordo M. Genética y Audiología. 1era Edición Editorial Trillas. México DF. 2012.
18. Gil-Carcedo LM, Vallejo Valdezate LA, Gil-Carcedo Sañudo E. Otolología. 3a Ed. Madrid: Médica Panamericana; 2011.
19. Goodhill V. El Oído: enfermedades, sordera y vértigo. Barcelona etc.: Salvat; 1986.
20. Flint PW, Cummings CW. Cummings otolaryngology--head & neck surgery. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier; 2010.
21. Poblano A. Temas Basicos De Audiologia / Basic Audiology Subjects: Aspectos Medicos Instituto de la Comunicacion Humana / Medical Aspects Human Communication Institute: Editorial Trillas Sa De Cv; 2003.
22. Recomendaciones del Bureau International D'Audiophonologie 1997. Available from: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-logo/libro_biap_audiologia.pdf.
23. Organization WH. Grades of hearing impairment. Available from: http://www.who.int/pbd/deafness/hearing_impairment_grades/en/.
24. Olusanya BO, Neumann KJ, Saunders JE. The global burden of disabling hearing impairment: a call to action. Bull World Health Organ. 2014;92(5):367-73.
25. Martini A, Stephens D, Read AP. Genes, hearing, and deafness : from molecular biology to clinical practice. England Boca Raton, FL: Informa Healthcare ; Distributed in North America by Taylor & Frances; 2007. x, 316 p. p.
26. Marco J, Matéu S, España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Libro blanco sobre hipoacusia. Detección precoz de la hipoacusia en recién nacidos. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Centro de Publicaciones; 2003. 194 p. p.
27. Cabanillas Farpon R, Cadinanos Banales J. Hereditary hearing loss: genetic counselling. Acta Otorrinolaringol Esp. 2012;63(3):218-29.
28. Olarieta Soto J, Rivera Rodríguez T. Protocolo diagnóstico de la hipoacusia. Medicine-Programa de Formación Médica Continuada acreditado. 2011;10(91):6215-8.
29. Guidelines for manual pure-tone threshold audiometry. ASHA. 1978;20(4):297-301.
30. Pérez-Hervada Payá A, Jadraque Jiménez P. Exploración otorrinolaringológica en Atención Primaria. SEMERGEN-Medicina de Familia. 2003;29(6):318-25.
31. Bernardelli JC, Ganança MM. Neurología clínica: Salvat Mexicana de Ediciones; 1990.
32. Gutiérrez I, Solis A, Osorio E, Santillana R. Estandarización de la Audiometría de altas frecuencias. An otorrinolaringol mex. 2001;46(3):107-9.
33. Ruiz L, Peñaloza Y, Ocaña N, Valdez T, López E. Peripheral and central audiologic findings in patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Acta Otorrinolaringol Esp. 2009;60(4):253-9.
34. Harris PK, Hutchinson KM, Moravec J. The use of tympanometry and pneumatic otoscopy for predicting middle ear disease. Am J Audiol. 2005;14(1):3-13.
35. González L, Pérez M, Aguila A. Clínica de tamiz auditivo. Acta Pediátrica de México. 2010;31(3).

36. Olaizola Gorbea F. Impedanciometría : Ponencia oficial [de la] XXII Reunión Anual [de la] Sociedad Española de Otorrinolaringología y de Patología Cérvico-Facial [Es un n* extraordinario de la revista "Acta otorrinolaringológica española"]. Garsi: Madrid,; 1979.
37. Kemp DT. Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use. *Br Med Bull.* 2002;63:223-41.
38. Uribe E, Durand R. Bases técnicas y fisiológicas de las emisiones otoacústicas transitorias. *AN ORL MEX* 2005;50(4)103-111
39. Harrison WA, Norton SJ. Characteristics of transient evoked otoacoustic emissions in normal-hearing and hearing-impaired children. *Ear Hear.* 1999;20(1):75-86.
40. Butinar D, Starr A, Zidar J, Koutsou P, Christodoulou K. Auditory nerve is affected in one of two different point mutations of the neurofilament light gene. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(2):367-75.
41. Kabzińska D, Sinkiewicz-Darol E, Hausmanowa-Petrusewicz I, Kochański A. Charcot-Marie-Tooth type 1A disease caused by a novel Ser112Arg mutation in the PMP22 gene, coexisting with a slowly progressive hearing impairment. *J Appl Genet.* 2010;51(2):203-9.
42. Kovach MJ, Lin JP, Boyadjiev S, Campbell K, Mazzeo L, Herman K, et al. A unique point mutation in the PMP22 gene is associated with Charcot-Marie-Tooth disease and deafness. *Am J Hum Genet.* 1999;64(6):1580-93.
43. Romero, Alfredo. Hallazgos Audiométricos En Pacientes Con Enfermedad De Charcot Marie Tooth Tipo 1. México D.F: Universidad Nacional Autónoma De México; 2008.
44. Fukushima E, Sens PM, Lambert E. [Audiological findings in the Charcot-Marie-Tooth disease]. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77(1):135.
45. Robertson NG, Khetarpal U, Gutiérrez-Espeleta GA, Bieber FR, Morton CC. Isolation of novel and known genes from a human fetal cochlear cDNA library using subtractive hybridization and differential screening. *Genomics.* 1994;23(1):42-50.

ANEXOS

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO



Instituto Nacional
de Rehabilitación

Servicio Genética y
Medicina Genómica

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

México D.F. a _____ de _____ de 201__

A quién corresponda:

Por medio de la presente hago de su conocimiento que he dado mi consentimiento para participar en el proyecto "ANÁLISIS CLÍNICO Y MOLECULAR DE LAS NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS DESMIELINIZANTES" que realizará el Dr. Norberto Leyva García en el servicio de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación lo cual he aceptado libre y voluntariamente. He sido informado sobre el procedimiento del estudio que consiste en la extracción de 5 ml de sangre por punción de una vena periférica del brazo, pudiendo existir como complicación la formación de un pequeño moretón o hematoma. La información obtenida será confidencial. Tengo el entendimiento que de este estudio se obtendrá como beneficio el desarrollo de procedimientos diagnósticos más eficaces y un mejor conocimiento para el manejo de mi enfermedad. Así mismo se me informa que estoy en la libertad de participar en otros estudios para detectar alteraciones clínicas y poder dar un manejo médico oportuno. Por otra parte, me encuentro en libertad de retirarme del estudio en el momento que lo desee sin que esto modifique la calidad de atención médica que reciba. Es mi deseo recibir mi resultado en forma confidencial () acompañado (a) ().

NOMBRE DEL PACIENTE, PADRE O TUTOR _____

EDAD _____ FIRMA: _____

TESTIGO NOMBRE : _____ FIRMA: _____

TELÉFONO: _____

RESPONSABLE DEL PROYECTO:

**El Jefe Del Servicio de Genética.
Dr. Norberto Leyva García..**

FIRMA: _____



Hospital Certificado:
Consejo de Salubridad General
2012-2015



División de Rehabilitación Ortopédica
Centro Colaborador de la OPS/OMS para
la Investigación y Rehabilitación Médica
2011-2015



Certificado ECMX-0540/09
ISO 9001:2008
2012-2015

Calz. México Xochimilco No. 289, Col. Arrenal de Guadalupe, C.P. 14389, Delegación Tlalpan, México, D.F.
TEL.: (55) 5999 1000 www.inr.gob.mx

ANEXO 2

AUDIOMETRIA.

Es una prueba subjetiva no invasiva y rápida, útil para realizar un diagnóstico de la patología auditiva. El estudio audiométrico tonal liminar es considerado como el estándar de oro en la detección de daño auditivo.

Para realizar una Audiometría se necesitan un audiómetro y una cabina insonorizada. El paciente debe presentar un estado cognitivo y de conciencia suficiente para la realización de la prueba. Se colocan los auriculares (con la misma indicación de colores que el muñeco de Fowler: rojo a la derecha y el azul a la izquierda), indicándole que siempre que “oiga” el tono o sonido, toque el botón del señalador o que levante la mano al escuchar el sonido. Los auriculares valoran la capacidad auditiva por la vía aérea en un rango de frecuencias que va de 125 a 8.000 Hz en incrementos de una octava. El percutor valora la audición por vía ósea entre 250 y 4.000 Hz. En lo referente a la intensidad del estímulo sonoro, los audiómetros emiten señales entre 0 y 120 dB por ambas vías. Se comienza la realización de la prueba por el oído por el que el paciente refiere tener mejor audición. La primera vía que se explora es la vía aérea comenzando con estímulos sonoros de 1.000 Hz a una intensidad mínima que se va incrementando de 5 en 5 dB hasta llegar a la mínima intensidad audible por el paciente. A continuación se exploran las frecuencias agudas de forma consecutiva (2.000, 4.000 y 8.000 Hz) y después las graves (500, 250 y 125 Hz). Se realiza el mismo proceso con el oído peor y se reexaminan las frecuencias en las que se hayan obtenido resultados anómalos, reportando el oído derecho con un círculo rojo y el oído izquierdo con una cruz azul. Una vez determinadas las gráficas de audición por vía aérea, se explora la vía ósea. De nuevo se explora en primer lugar el oído mejor y luego el peor. Se debe identificar siempre a qué oído corresponde cada audiometría.

Al final de haber obtenido los resultados de todas las frecuencias se realiza un promedio de las frecuencias totales estudiadas PTP sumándolas y dividiéndolas entre 7

ANEXO 3

LOGO AUDIOMETRIA

Para realizar una Logoaudiometria se necesitan un audiómetro y una cabina insonorizada. El paciente debe presentar un estado cognitivo y de conciencia suficiente para la realización de la prueba, se colocan los auriculares TDH39 (con la misma indicación de colores que el muñeco de Fowler: rojo a la derecha y el azul a la izquierda), procurando que no compriman demasiado el pabellón auricular.

El procedimiento logoadiometrico consiste en presentarle al paciente a través de los audífonos una lista de 10 palabras fonéticamente balanceadas que pueden ser monosílabos, bisílabos o trisílabos con voz viva o grabada las cuales tiene que repetir. Se calculan los porcentajes correctos de repetición en diversas intensidades, tomando como punto de partida el umbral auditivo del paciente en las frecuencias de 500, 1000 y 2000 Hz, realizando incrementos de 20dB. Al aumentar la intensidad de un vocablo, se encuentran sucesivamente el sujeto 4 umbrales diferentes .

Umbral de detectabilidad de la voz: Cuando se oye la voz pero no se entiende.

Umbral de detectabilidad de la palabra: Cuando se contesta correctamente la primera palabra.

Umbral de captación o inteligibilidad: Es la intensidad en al que se contesta el 50% de las palabras.

Umbral de discriminación o de máxima comprensión: En el sujeto con audición normal llega al 100%. Este umbral representa el mayor número de palabras repetidas correctamente.

ANEXO 4

AUDIOMETRIA DE ALTA FRECUENCIA

Para realizar una audiometría de alta frecuencia se necesitan un audiómetro y una cabina insonorizada. El paciente debe presentar un estado cognitivo y de conciencia suficiente para la realización de la prueba, se colocan los auriculares EAR 32 (con la misma indicación de colores que el muñeco de Fowler: rojo a la derecha y el azul a la izquierda), indicándole que toque el botón señalador o que levante la mano al escuchar el sonido. Los auriculares valoran la capacidad auditiva por la vía aérea en un rango de frecuencias que va de 9000 a 2000 Hz.

Se realizó el estudio en las frecuencias de 10, 11.2, 12.5, 14 y 16 KHz con tonos, iniciando con el mejor oído, desde mínima intensidad, con incremento de 5 dB hasta encontrar el umbral.

ANEXO 5

TIMPANOMETRIA

La impedancia es un término físico que designa el conjunto de factores que oponen una resistencia. La impedanciometría es por tanto un examen audiológico cuyo objetivo es la medida de las impedancias o resistencias del fenómeno auditivo, específicamente del oído medio. Se trata de una exploración objetiva, por lo que a diferencia de la audiometría no se precisa la participación activa del paciente. La medición de las resistencias auditivas se realiza mediante un instrumento especialmente diseñado llamado impedanciómetro. Permitirá obtener información acerca de la presión del oído medio, la integridad y movilidad de la membrana timpánica y la continuidad de la cadena osicular. Se habla de impedancia máxima cuando la movilidad del complejo osicular y de la membrana es mínima y se encuentra por tanto alterada.

Colocación de la sonda con una oliva de protección de tamaño adecuado al CAE, traccionando levemente el pabellón hacia arriba y atrás mientras se inserta la misma con un movimiento giratorio (en el caso de los niños pequeños la tracción se realiza hacia abajo y afuera, por la morfología de su CAE). Dirigir la sonda en dirección a la membrana timpánica, ya que si se dirige hacia la pared del CAE puede quedar bloqueada en el mismo e inducir a errores en los resultados. Cuando la sonda queda perfectamente adaptada en el conducto auditivo externo convirtiéndolo en una cavidad hermética se comienza con la prueba. La medición habitual se realiza con tono de sonda de 226 Hz (aunque existe en el mercado instrumentos con tonos de 220 y 275 Hz). El interior de la sonda está constituido por tres conductos que la atraviesan de lado a lado:

Uno de estos conductos está conectado a una bomba de presión que permite cambiar y calibrar la presión que hay en la cavidad hermética creada.

El segundo conducto está conectado a un altavoz que emite un tono, generalmente de baja frecuencia, y a una intensidad constante. Este tono será absorbido por la membrana timpánica y por la cadena de huesecillos del oído interno. En un oído normal, en condiciones basales, cuando la presión dentro de la cavidad artificial es igual a la de la cavidad timpánica, la movilidad del complejo

timpánico osicular es máxima, es decir, la impedancia es mínima, y la cantidad del tono de prueba reflejada es mínima.

El tercer conducto está conectado a un micrófono que recibe el tono de prueba reflejado y lo transforma en una señal eléctrica que puede cuantificarse mediante un instrumento denominado voltímetro.

Las morfologías timpanométricas varían de manera notoria, según el componente de admitancia media y la frecuencia de tono de la sonda (226Hz y 678 Hz) que se utiliza para ello. Existen diferentes tipos de timpanogramas de 226 Hz.

ANEXO 6

REFLEJOS ESTAPEDIALES

Este reflejo protege al oído de sonidos intensos. Al ocurrir ello, el músculo estapedio se contrae y torna más rígida a la cadena y al tímpano. Estos cambios pueden ser detectados por el instrumento de inmitancia (usualmente mal llamado impedanciómetro). La vía aferente es a través del nervio auditivo, y la eferente a través del nervio estapedial (rama del nervio facial). Aparece con intensidades de 70-80 dB y es consensado (aparece en ambos oídos). Puede ser estimulado y detectado en el mismo lado (ipsilateral) o estimulado en un oído y detectado en el otro (contralateral).

Se describe al paciente brevemente en que consiste la prueba y se le indica que no haga movimiento con la boca y la cara y sobre todo que no haga movimientos deglutorios durante la misma. Se le muestra la sonda con su Terminal de protección, de plástico normalmente, diciéndole que se le va a introducir en la entrada del CAE. Sí tiene dolor o cualquier incidencia le decimos que levante la mano para indicárnoslo y detener la prueba. En los niños estas instrucciones pueden modificarse en función de la colaboración del niño y también explicándolas a su acompañante.

Realización de la prueba: Colocación de la sonda con una oliva de protección de tamaño adecuado al CAE, traccionando levemente el pabellón hacia arriba y atrás mientras se inserta la misma con un movimiento giratorio (en el caso de los niños pequeños la tracción se realiza hacia abajo y afuera, por la morfología de su CAE). Dirigir la sonda en dirección a la membrana timpánica, ya que si se dirige hacia la pared del CAE puede quedar bloqueada en el mismo e inducir a errores en los resultados. Cuando la sonda queda perfectamente adaptada en el conducto auditivo externo se comienza con la prueba. La medición habitual se realiza con tono de sonda de 226 Hz (aunque existe en el mercado instrumentos con tonos de 220 y 275 Hz).

Después de la realización del timpanograma se realiza el estudio del reflejo acústico tanto por vía homolateral (incluyen los impedanciómetros los tonos 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz) como contralateral (auricular que se coloca en el

oído contrario al que se introduce la sonda). Las intensidades de estimulación suelen iniciarse a 75-80 dB HL y van aumentando en pasos de 5 dB ó 10 dB, aunque también se pueden realizar de forma automática (según modelo de impedanciómetro).

El umbral del reflejo acústico es aquel en el que la respuesta equivale al 10% de la amplitud de la respuesta máxima. El umbral se encuentra entre 70-100 dB por encima del umbral audiométrico.

Test de Metz: Cuando la diferencia entre el umbral del reflejo acústico y el umbral tonal liminar en las frecuencias exploradas (500, 1000, 2000 y 4000 Hz) es menor de 60 dB es compatible con la existencia de recruitment en las hipoacusias neurosensoriales con afectación coclear, a esto se denomina test de Metz positivo, si es superior a 60 dB no existe recruitment y a esto se denomina test de Metz Negativo.

ANEXO 7

EMISIONES OTOACUSTICAS

Para medir las emisiones otoacústicas transitorias se ha usado el sistema ILO, el cual está compuesto de interfases análogo a digital y digital a analógico, un preamplificador, un micrófono, y un software para manejar el estímulo y guardar los datos elaborados la respuesta es válida si el nivel de intensidad es mayor que el nivel de fondo, 3 dB. Las respuestas se filtran con el uso de un filtro que pasa altas a 500 Hz y un filtro que pasa bajas a 5 KHz. Por lo general el estímulo es un click no lineal que se emite en cuatro grupos de estímulo. Las respuestas de los grupos de estímulos se suman de forma alterna y se almacenan en dos memorias separadas: A y B. en el ILO el modo de presentación son respuestas a 260 paquetes de estímulos dentro de cada memoria, que se requieren para completar la medición. Existe un sistema de ruidos-rechazo, el cual se aprecia en la presentación a un nivel de 47.3 dB SPL. El promedio de nivel de estímulos se cubre para crear un pico equivalente transitorio de presión de 83.5 dB SPL sobre 2 cc de cavidad. Esto es necesario para estimular con volumen alto en una situación de tiempo en la que la eficacia es importante. El ILO proporciona una medición de la correlación entre las mediciones independientes de la respuesta (promedios A y B) y niveles de reproducibilidad de la onda. El instrumento también proporciona un valor de la amplitud de las emisiones otoacústicas transitorias.

Descripción de las mediciones de las emisiones otoacústicas transitorias:

A y B: el nivel de presión de sonido del promedio de las ondas A y B dentro de cada buffer de memoria.

A-B: la diferencia promedio entre las ondas A y B en un punto de base menos 3 dB de representa el nivel de ruido intrínseco dentro de estas dos ondas.

Respuesta dB: el nivel total de la correlación de las ondas de respuesta A y B se obtiene mediante la transformada rápida de Fourier.

Reproducibilidad total de la onda %: el valor de la correlación cruzada de las ondas A y B, expresadas como porcentaje.

Reproducibilidad por bandas de medias octavas %: después de que las ondas A y B son filtradas dentro del grueso de las bandas de medias octavas y centradas a

1, 1.5, 2, 3, y 4 KHz los coeficientes de correlación son computados para cada banda y expresados como porcentaje.

Banda de medias octavas SNR (señal de ruido de fondo) dB: después de que las ondas A y B son filtradas dentro de los gruesos de banda de medias octavas y centradas, a 1, 1.5, 2, 3, y 4 KHz la diferencia en poderes computados mediante la transformada rápida de Fourier se presenta como la señal de ruido hacia cada centro de frecuencias.

Estabilidad %: cambios que ocurren en la intensidad de los estímulos detectados entre el primero y cualquier estímulo subsiguiente en el periodo expresado como un porcentaje.

Reproducibilidad es la correlación de los dos tiempos de datos promediados en la memoria y expresados como porcentaje; así, el 70% de la reproducibilidad se ha tomado como criterio sugerido en la bibliografía para determinar un buen valor de corte para separar diferencias entre audición normal y pérdida auditiva.

La reproducibilidad menor de 70% indica la existencia de un posible mal funcionamiento auditivo

ANEXO 8

DIAGNOSTICO MOLECULAR

Se extrajo ADN genómico a partir de leucocitos de sangre periférica utilizando el sistema de purificación PureGene® (Qiagen, Hilden, Alemania). El análisis de la duplicación del gen PMP22 se llevó a cabo mediante qPCR, empleando ensayos TaqMan® (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.). Se utilizaron oligonucleótidos dirigidos al exon 3 del gen PMP22, así como al exon 12 del gen de la albúmina sérica humana (HSA), usado como control endógeno. La qPCR se realizó en un volumen de reacción de 15 µL, que incluyó 1X TaqMan Universal Master Mix II® (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.); 30 ng de ADN humano; 300 nM de cada oligonucleótido para PMP22; 1.200 nM de cada oligonucleótido para HSA, y 100 nM de cada sonda. La qPCR se realizó en un equipo Step One® (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.). La PCR consistió en una desnaturalización inicial de 10 min a 95 °C, seguida de 45 ciclos, incluyendo un paso de desnaturalización a 95 °C durante 15 s, y un paso de hibridación y polimerización de 60 °C durante 60 s. Las muestras se analizaron por triplicado, en presencia de un control positivo y uno sano confirmados previamente (Kleberg Cytogenetics Laboratory, Baylor College Medicine, Houston, TX, EE. UU.).

La detección de la duplicación del gen PMP22 se realizó a través de cuantificación relativa mediante qPCR. La cinética de amplificación para el gen PMP22 fue normalizada con respecto a la cinética del gen endógeno, con lo que fue posible determinar la dosis génica de PMP22 en cada muestra analizada. Los valores del ciclo correspondiente para el umbral de detección (CT) obtenidos para PMP22 y HSA fueron semejantes en las muestras de individuos sanos, mientras que en los pacientes que presentaron la duplicación, los valores de CT para PMP22 disminuyeron con respecto a HSA.