



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN  
Luis Guillermo Ibarra Ibarra  
ESPECIALIDAD EN:

***Audiología, Otoneurología y Foniatría***

**“CARACTERÍSTICAS AUDIOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO  
MOLECULAR DE Distrofia Miotónica Tipo 1. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE  
Distrofia Miotónica Tipo 1 Clásica y Asintomática”**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN:

***Audiología, Otoneurología y Foniatría***

**P R E S E N T A:**

*Dr. Rafael Rojano González*

PROFESOR TITULAR

*Dra. Xochiquetzal Hernández López*

ASESOR

*Dra. Diana Judith Gutiérrez Tinajero*



Ciudad de México

Febrero 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

---

**DRA. MATILDE L. ENRIQUEZ SANDOVAL**  
DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN SALUD

---

**DRA. XOCHIQETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ**  
SUBDIRECTORA DE EDUCACIÓN MÉDICA

---

**DR. ROGELIO SANDOVAL VEGA GIL**  
JEFE DEL SERVICIO DE EDUCACIÓN MÉDICA

---

**DRA. XOCHIQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ**

PROFESOR TITULAR

---

**DRA. DIANA JUDITH GUTIÉRREZ TINAJERO**

ASESOR CLÍNICO

---

**DR. JONATHAN JAVIER MAGAÑA AGUIRRE**

ASESOR METODOLÓGICO

## ÍNDICE

ANTECEDENTES	
DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO 1	7
PREVALENCIA DE LA DM1	7
ETIOLOGÍA GENÉTICA	8
PATOGENESIS MOLECULAR	10
CORRELACIÓN GENOTIPO FENOTIPO	12
PRESENTACIÓN CLÍNICA	14
DIAGNÓSTICO	16
DISTRIBUCIÓN DE REPETIDOS DE CTG EN POBLACIÓN MEXICANA	16
TERAPÉUTICA Y MANEJO DE LA DM1	17
ASPECTOS AUDIOLÓGICOS	18
PRONÓSTICO	23
JUSTIFICACIÓN	24
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	25
OBJETIVOS	
OBJETIVO GENERAL	25
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
MATERIAL Y MÉTODOS	26
CRITERIOS DE SELECCIÓN	26
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	
VARIABLES	
DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL	29

CONSIDERACIONES ÉTICAS	30
PROCEDIMIENTO	
DIAGNÓSTICO MOLECULAR	31
REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA PCR	31
TP PCR	32
SP PCR	32
VALORACIÓN AUDIOLÓGICA	33
ESTUDIOS AUDIOLÓGICOS	
AUDIOMETRÍA TONAL	33
AUDIOMETRÍA DE ALTAS FRECUENCIAS	35
AUDIOMETRÍA VERBAL O LOGOAUDIOMETRÍA	36
IMPEDANCIOMETRÍA	37
TIMPANOMETRÍA	37
REFLEJOS ESTAPEDIALES	39
EMISIONES OTOACÚSTICAS	40
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	44
RECURSOS	
HUMANOS	44
MATERIALES	44
FINANCIEROS	45
RESULTADOS	46
DISCUSIÓN	56
CONCLUSIÓN	60
BIBLIOGRAFÍA	61
ANEXOS	64



## **ANTECEDENTES**

### **DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO 1**

La Distrofia miotónica (DM) es una enfermedad multisistémica de herencia autosómica dominante, crónica, lentamente progresiva y altamente variable. Se caracteriza principalmente por la presencia de miotonía (incapacidad de relajar un músculo posterior a una contracción), debilidad y atrofia muscular. Sin embargo, la sintomatología no es exclusiva de músculo esquelético ya que se presenta afectaciones a nivel de músculo cardíaco presentando defectos de conducción cardíaca, así como alteraciones en músculo liso que involucran alteraciones respiratorias y gastrointestinales. Al ser una enfermedad multisistémica se ha identificado alteraciones a nivel de sistema nervioso central caracterizadas por hipersomnias, cambios de la personalidad y en los casos más severos la presencia de déficit intelectual. Generalmente los pacientes desarrollan cataratas, síndrome metabólico, alteraciones disautonómicas y en varones es común encontrar calvicie prematura y atrofia testicular.<sup>1,2,3,4</sup> A pesar de que la sintomatología es característica en estos pacientes, existe variabilidad de fenotipos dentro y entre familias.<sup>5</sup>

Hasta la fecha, se han descrito 2 tipos de distrofia miotónica, la tipo 1 y la tipo 2, causadas por variantes génicas en dos diferentes genes: *DMPK* (del inglés dystrophia myotonica protein kinase) y *ZNF9* (zinc finger protein) respectivamente.<sup>1,2</sup>

A pesar de ser patologías similares, la tipo 1 (DM1) se caracteriza por iniciar con debilidad distal a diferencia de la tipo 2 (DM2), la cual se ha descrito con inicio en la debilidad proximal, además la tipo 1 presenta un estado más severo de la patología, lo que la ha llevado a ser una patología más estudiada por la severidad de su cuadro clínico.

Con base a la severidad clínica, la DM1 se divide en 3 tipos clínicos: a) DM1 leve; b) DM1 clásica; y c) DM1 congénita.<sup>1</sup> Aunque otros autores han definido etapas infantiles o de inicio tardío.<sup>16</sup> De estas, la forma congénita es la más severa.

### **PREVALENCIA DE LA DM1**

La Distrofia miotónica tipo 1 (DM1) afecta a 1 de cada 8000 personas a nivel mundial y la prevalencia es relativa del 90% para la DM1 y del 2% para el tipo 2.<sup>7</sup>

En estudio basado en tamizaje de población para determinar la frecuencia de distrofia miotónica no se ha realizado a gran escala. El estudio más ambicioso, realizado en Finlandia mostró una frecuencia de 1 en 1100 muestras sanguíneas de donantes. Estudios de prevalencia en Europa abarcan rangos desde 1 en 8300 a 1 en 10,700 La DM es común en Europa y Japón, con promedio de incidencia de 1 en 8000 y 1 en 20,000 respectivamente.<sup>7</sup>

No obstante, la prevalencia de la patología puede ser variable dependiendo la región geográfica y el grupo étnico. Por ejemplo en la región de Quebec, Canadá se reporta de 1 caso en cada 550 habitantes, demostrando la presencia de un efecto fundador.<sup>6</sup> Por el contrario, en Taiwán la prevalencia es menor a 1 en cada 200,000, en un estudio retrospectivo realizado en Taiwán por Theerassawat y cols, con una muestra de 200 pacientes elegidos al azar, se realizó estudio molecular en búsqueda de DM1, encontrando solo 7 pacientes de 6 familias no relacionadas que cumplían los criterios diagnósticos de DM (2.5% de la población).<sup>8</sup> Este efecto también se ha visto en poblaciones africanas, en donde prácticamente no se han identificado casos de DM1.<sup>8</sup> Por otro lado, en nuestro país no se tienen datos de prevalencia exactos, sin embargo se ha descrito un alto número de pacientes en México<sup>14</sup> lo que ha llevado a estimar que la prevalencia de la patología es similar a lo informado en Europa y Japón de acuerdo a un estudio realizado por Magaña y cols., en el 2011.<sup>14</sup> Por lo que se considera que la enfermedad pudiera tener una alta prevalencia en México.

## **ETIOLOGÍA GENÉTICA**

En 1909 Steinert y colaboradores describieron el tipo “clásico” de la distrofia miotónica por lo que se conoció por mucho tiempo como enfermedad de Steinert. Durante la primera parte del siglo XX, se describió a la patología como una entidad hereditaria, sin embargo no fue hasta el año de 1992 que se identificó el gen responsable de la DM1, la variante genética causal de la patología se describió como una expansión anormal de repetidos de trinucleótidos CTG (Citosina-Timina-Guanina) en la región 3' no traducida del gen *DMPK* que codifica para una miosina kinasa expresada en el músculo esquelético.<sup>3,10</sup>

El gen *DMPK* se localiza en el locus 19q13.3 con una extensión de 14 kb y codifica 2.3 kb de mRNA conformado por 15 exones.<sup>3,10</sup>

El número de repetidos CTG es polimórfico, puede variar en la población normal en un rango de 5 a 35 repetidos.<sup>10,11</sup> Se ha descrito un rango entre 35 y 49 repetidos en los que no se observa sintomatología aparente en los pacientes, sin embargo dicho rango es altamente inestable, lo que significa que de una generación a otra puede variar y expandirse a un rango patológico, por lo que se le conoce como fase de “premutación”<sup>10,11</sup> El número mayor a 50 CTG es asociado con DM1, pero interesantemente se ha observado que a mayor número de repetidos la severidad es mayor y el inicio de la patología se da a edades más tempranas, a esto se le conoce como fenómeno de anticipación, el cual determina que de una generación a otra el rango de los repetidos se

incrementa generalmente. <sup>10,11,10</sup> En algunos casos se ha determinado hasta 4000 repetidos de CTG, lo cual se ha asociado con las formas congénitas de la enfermedad. La expansión CTG es inestable en células somáticas a través de la vida. Este proceso ocurre a diferente ritmo en diferentes células, lo cual lleva a variabilidad de la cantidad de repetidos en diferentes tejidos, a lo que se le conoce como mosaicismo. <sup>3,14</sup> La expansión en la DM1 es más inestable en células no divisibles de músculo esquelético, corazón y cerebro. Estos cambios dramáticos en las células post mitóticas se cree que son resultado de la reparación aberrante de DNA, a través de un mecanismo acoplado a la transcripción. Es probable que la aparición y progresión de síntomas esta fundamentalmente relacionado al crecimiento de repetidos dependiente de la edad en las células somáticas.

Otros aspectos genéticos a tomar en cuenta son los siguientes.

- 1.-Se debe ser cuidadoso al usar el número de repetidos CTG para predecir futuros síntomas.
- 2.-Pequeñas expansiones (50.80 repetidos) pueden transmitirse por varias generaciones con cambios mínimos.
- 4.- La expansión intergeneracional masiva de 1000 o más repetidos es más probable que ocurre con transmisión materna.
- 4.-La anticipación no es inevitable.
- 5.-Alrededor de 5% de las familias con DM1 tiene interrupciones de secuencia dentro de los repetidos CTG. Comúnmente son tripletes CCG o CGG interpuestos entre tripletes CTG, lo que protege en cierta medida la presentación de la patología y su inestabilidad genética. <sup>10</sup>



**Fig 1. Dominios estructurales de la proteína DMPK.** La proteína DMPK se constituye por un dominio rico en leucinas (LRR), un dominio con actividad cinasa (Kinase Domain).

A nivel proteico la parte N-terminal de miotona proteína kinasa contiene secuencias ricas en leucina, que pueden participar en interacciones proteína-proteína (Figura 1). La porción central de la miotona proteína kinasa es el dominio de proteína kinasa. La región C terminal contiene dominio helicoidal espiral y un dominio hidrofóbico transmembranoso (Figura 1).

Los transcritos de Miotonina Proteína kinasa específicos de tejidos pueden presentar un número de isoformas diferentes debido a modificaciones del procesamiento alternativo.<sup>10</sup> La información directa acerca de la estructura y función de la proteína miotonina proteína kinasa es limitada, se ha reconocido una proteína de 52-55 kDa en extractos musculares. El mRNA de la mtPK contiene 5 codones AUG , de los cuales se cree que el tamaño de 55 kDa es determinado por el tercer codón AUG, sin embargo no se ha descrito de manera completa la funcionalidad de la proteína.<sup>10</sup>

## **PATOGÉNESIS MOLECULAR**

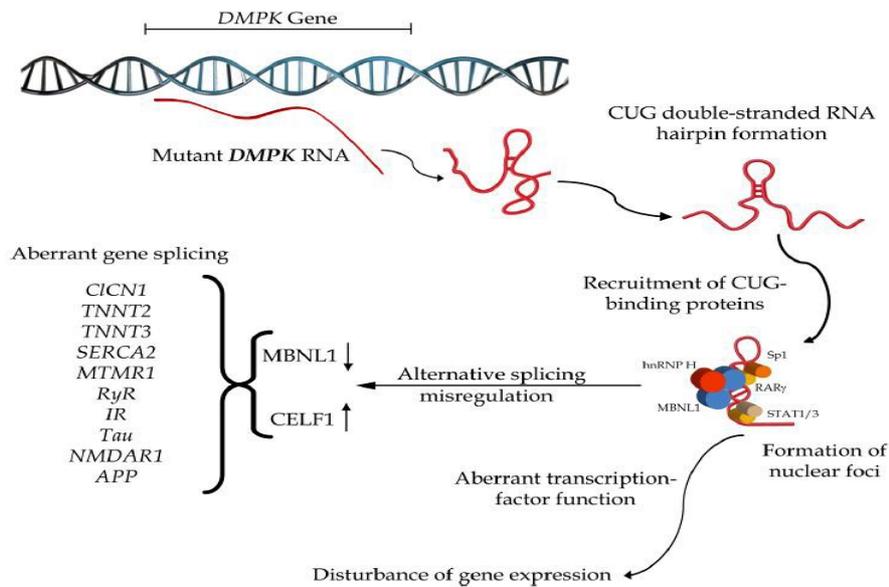
A lo largo del tiempo, la paradoja de que una mutación fuera de la región codificadora del gen DMPK causara la extensa variedad de síntomas de la DM1 se mantuvo sin resolver, sin embargo después de un extenso número de estudios en pacientes, ratones transgénicos y modelos celulares para la DM1, se han logrado proponer diversos modelos para explicar las bases moleculares de la enfermedad; tales como haploinsuficiencia del gen DMPK, haploinsuficiencia de genes adyacentes al gen DMPK, ganancia de función del ARN mutante .<sup>3</sup>

Hasta ahora el mecanismo más aceptado es el de ganancia de función del ARN que postula que el transcrito del alelo mutado es suficiente para producir las características de la enfermedad. En el transcrito los repetidos expandidos CUG pueden originar cadenas complementarias que inducen la formación de estructuras secundarias tallo-asa (*hairpinloops*), de tal forma que no pueden ser exportados del núcleo y son acumulados adquiriendo una nueva función tóxica.<sup>1,3</sup>

La acumulación del ARN mutante en el núcleo de células musculares o nerviosas provoca su unión aberrante con proteínas que participan en la regulación de procesos nucleares, tales como moduladores del proceso alternativo de transcritos (splicing) y factores de transcripción, lo que modifica finalmente la expresión de determinados genes impidiendo que las proteínas para las cuales codifican lleven a cabo sus funciones. En el secuestro de factores de transcripción se ha identificado a Sp1 (proteína específica 1), STAT1 y STAT 3 (miembros de la familia de proteínas de transducción de señales y de activación de la transcripción) y la subunidad gamma del receptor de ácido retinoico. Por otra parte cuando se asocia a moduladores del splicing se ha encontrado a la proteína de unión a repetidos CUG (CUG-BP1), la proteína de unión a regiones con repetidos CUG-2 (ETR-3), las proteínas similares a muscleblind (MBNL1, MBNL2 y MBNL3), las proteínas de unión a ARN con actividad cinasa PKR y las ribonucleoproteínas heterogéneas nucleares (hnRNPH).<sup>1,2,3</sup> (Figura 2)

De manera general, se ha observado que el ARN mutante de la DM1 provoca que la actividad de MBLN disminuya y se produzcan formas de *splicing* comunes del adulto y de manera contraria, que la actividad de la CUG-BP1 se eleve y se originen formas de *splicing* fetales (Figura 2). Durante el desarrollo de la DM1 se han reportado alteración de diversos eventos de procesamiento alternativo de ARNs; de los cuales, siete se presentan tanto en el músculo cardíaco como en el músculo esquelético, afectando los genes TNNT2 (gen de la troponina T cardíaca), IR (gen del receptor de insulina), MTMR1 (gen de la proteína 1 relacionada con la miotubularina), TNNT3 (gen de la troponina T de músculo esquelético), RyR (gen del receptor de rianodina), SERCA2 (gen de la ATPasa 2  $\text{Ca}^{2+}$  del retículo endoplásmico/sarcoplasmático) y el gen CIC-1.<sup>1,2,3</sup> Por otra parte, en el cerebro de individuos con DM1 se han identificado alteraciones en el procesamiento de transcritos de los genes de la proteína tau, del receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR1) y del precursor de la proteína amiloide (APP). Mientras la afectación del receptor de Insulina (IR) podría explicar la presencia de la resistencia a la insulina.<sup>3</sup>

Cabe mencionar que hasta la fecha no se conocen todos los genes alterados que pudieran estar involucrados en la patogénesis molecular de la DM1, además de que en los 2 últimos años, se han descrito algunos otros probables mecanismos que pudieran coadyuvar con el secuestro de factores de transcripción y la alteración del *splicing alternativo*, lo que hace más complejo el entendimiento de la patogénesis molecular de la DM1, como es la alteración de miRNAs o la presencia de ARNs no canónicos que pudieran estar implicados en los mecanismos que originan la enfermedad. (22) Cabe mencionar que actualmente se han identificado otros mecanismos sinérgicos a la patología como la desregulación de ARN no codificantes (miRNAs o lncRNAs), la transcripción de un ARN antisentido, la presencia de transcripción no convencional (transcripción RAN) entre otras.<sup>3</sup>



**Figura 2** :Patogénesis de la Distrofia Miotónica Tipo 1, modelo de ganancia de función del ARN mutante.

## CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

Hay varios aspectos a considerar en esta patología. Como ya se había mencionado anteriormente, el primero es la variabilidad considerable de fenotipos entre individuos afectados, inclusive dentro de la misma familia, lo cual puede deberse a la variación en el número de repetidos CTG o posibles genes modificadores.<sup>3</sup> En segunda, hay una asociación entre DM1 con haplotipos específicos en la población.<sup>3</sup> Tercero es la naturaleza multisistémica del fenotipo, lo cual afecta diversos órganos y sistemas. Y cuarto hay un aparente incremento de la severidad de los síntomas y reducción en la edad de presentación debido a la presencia del fenómeno de anticipación.<sup>2,3,6</sup>

Después de la contracción muscular, la relajación está retrasada de forma importante, esto puede ser problemático para las actividades normales de un individuo, lo que se va reflejando con un aumento de la discapacidad. La debilidad muscular es variable, pero notoria principalmente en músculos distales.<sup>3</sup> La debilidad de los músculos faciales refleja una cara miopática (facies inexpresivas), además se puede presentar el dolor abdominal y la constipación originadas por las alteraciones gastrointestinales<sup>3</sup>

Es relevante mencionar que la severidad y la edad de presentación de síntomas se correlacionan directamente con el número de tripletes repetidos CTG. Los casos con 50 a 150 repetidos tienen manifestaciones moderadas e identificables en la sexta década de la vida o de forma más tardía, mientras que la presentación clásica que se manifiesta a

edades más tempranas (desde la tercera década de la vida) presentando un rango de repetidos entre 150 a 1000 repetidos. La tercera variedad es la congénita que se asocia con hidrops prenatal, contractura articular, severa hipotonía al nacimiento y retraso mental. Estos casos suelen presentar más de 1000 repetidos hasta 4000. Las formas infantiles pueden presentarse durante la primera y segunda década de la vida. <sup>1</sup>

Otros síntomas que se involucran en la distrofia muscular incluyen anomalías del ritmo cardíaco, cataratas, diabetes mellitus, atrofia testicular y calvicie prematura. <sup>2</sup>

En los casos sin miotonía clínicamente demostrable, la electromiografía es útil para demostrar descargas miotónicas, lo cual es un indicio claro de la presencia de DM1. <sup>2</sup> La creatinina fosfoquinasa puede estar moderadamente elevada en DM1, aunque es inespecífica como marcador diagnóstico o de severidad y la biopsia muscular es raramente requerida a menos que haya casos con molestias neuromusculares y con análisis genético negativo. <sup>3</sup> Sin embargo, el diagnóstico molecular es necesario para determinar la presencia de DM y diferenciar entre DM1 y DM 2. <sup>9</sup>

El impacto cardíaco recae principalmente en el sistema de conducción. Las disritmias, particularmente por bloqueo cardíaco, son la segunda causa de muerte después de la falla respiratoria. 65% de los pacientes presentan prolongación del intervalo PR o la duración de QRS. Los defectos de conducción pueden condicionar bradicardia o asistolia por bloqueo atrioventricular

A nivel ocular, las cataratas antes de la edad de 55 años, o historia familiar de cataratas prematuras sugieren el diagnóstico de DM1 en pacientes con síntomas musculares. Por oftalmoscopia las cataratas aparecen como opacidades punteadas.

En el estudio de Khoshbakht y cols, se hizo una relación del número de repetidos CTG y el patrón de involucro muscular y hallazgos de electromiografía en pacientes con DM1, se reclutaron a 33 pacientes con estudio genético positivo. Miotonía, debilidad facial y debilidad distal en extremidades superiores. La media de repetidos fue de 8780 (rango de 500-15,833). Se encontró una correlación negativa entre la expansión de CTG y la edad de presentación. El desgaste por edad y discapacidad intelectual fue positivamente correlacionado a la expansión CTG. No se encontró relación entre la distribución de la debilidad, hallazgos de electromiografía y otras manifestaciones sistémicas con la expansión de CTG. <sup>13</sup>

## PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA DISTROFIA MIOTÓNICA

A pesar de ser una misma enfermedad cada tipo clínico se diferencia por apariciones sintomatológicas específicas:

- a) **DM1 CONGÉNITA:** Alrededor del 15% de los individuos afectados por DM1 presentan desarrollo fetal con involucro muscular y del sistema nervioso central. Esto puede ocurrir con una expansión de repetidos tan pequeña de 750, pero comúnmente es causada por expansiones de más de 1000 repetidos. Las manifestaciones prenatales pueden incluir disminución del movimiento fetal, polihidramnios y hallazgos por ultrasonido como ventriculomegalia. Al nacimiento los hallazgos cardinales son hipotonía neonatal y dificultad respiratoria. Un estudio prospectivo encontró que 79% de los neonatos requirieron alimentación por sonda nasogástrica y 53% requirió apoyo ventilatorio. La mortalidad neonatal promedio fue del 18%. De forma más tardía en la infancia, los individuos pueden presentar retraso en el desarrollo psicomotor y dificultades para el aprendizaje, como el trastorno del espectro autista. La debilidad orofaríngea puede ser significativa, se presenta una disartria marcada y disparidad del aspecto expresivo de la comunicación comparado con el receptivo.
- b) **DM1 INFANTIL:** Los niños con presentación de 1 a los 10 años de edad pueden presentar características cognitivas y de comportamiento que no se acompañan de las manifestaciones musculares. Alrededor de la mitad presentan discapacidad intelectual (coeficiente intelectual en un rango de 50-70). Síntomas psiquiátricos pueden ocurrir, incluyendo déficit de atención, ansiedad. Conforme al desarrollo del infante, comienza la aparición normal de la sintomatología muscular y motora característica del paciente con DM1.
- c) **DM1 CLÁSICA:** Alrededor del 75% de los pacientes desarrollan síntomas en la segunda, tercera o cuarta década. El síntoma inicial más frecuente es la miotonía, la cual es más pronunciada después del reposo y mejora con la actividad. Se presenta un involucro preferencial de los músculos craneales, del tronco y parte distal de extremidades.
- d) **DM1 LEVE:** Expansiones pequeñas de tripletes CTG (rango de 70-100) usualmente están asociadas con debilidad moderada, miotonía y cataratas que empiezan después

de los 40 años de edad o hasta la tercera edad, los síntomas suelen confundirse con la vejez.

En un estudio realizado con datos obtenidos de un registro francés, del cual se obtuvieron a 2167 pacientes, todos los pacientes eran mayores de 18 años de edad y con diagnóstico genético de DM tipo 1.

Los sujetos con DM1 fueron clasificados en 5 formas clínicas de acuerdo a la edad de presentación de las primeras manifestaciones clínicas:

- Forma congénita: síntomas neonatales incluyendo hipotonía, dificultad respiratoria, dificultad de succión o deglución, deformidades esqueléticas detectadas al nacimiento o durante los primeros meses de vida.
- Forma infantil: presentación clínica entre 1 mes y 10 años.
- Forma juvenil: presentación entre los 10 y 20 años de edad.
- Forma adulta: presentación entre los 20 y 40 años de edad.
- Forma tardía: presentación después de los 40 años de edad.<sup>6</sup>

De los 2167 pacientes fueron de la siguiente forma: congénita (n=93, 4.5%), infantil (n=303, 14.8%), juvenil (n=628, 30.7%), adulta (n=694, 34%) y presentación tardía (n=326, 15.9%). La edad promedio de los paciente difirió entre las 5 formas clínicas ( $p < 0.0001$ ) y no hubo diferencia entre la distribución de género en cada forma.

El tamaño de la expansión de repetidos CTG fue ampliamente distribuida en cada forma clínica, sobreponiéndose entre subtipos, demostrando la gran variabilidad de características genéticas de la DM1.<sup>21,22</sup>

Este trabajo enfatiza el espectro clínico de la DM1 y provee evidencia para un modelo de clasificación basado en 5 formas clínicas. Los datos demuestran que todas las formas de DM1 difieren en términos del tamaño de la expansión de repetidos, frecuencia de síntomas y edad de presentación de manifestaciones.<sup>21,22</sup>

Estudios previos han reportado una correlación inversa entre el número de repetidos y la edad de presentación. Sin embargo, la alta variabilidad genética, enfatizada en este análisis por el solapamiento del tamaño de la expansión de repetidos, plantea cuestionamientos relevantes acerca del uso de resultados genéticos para el pronóstico de la enfermedad.<sup>21,22</sup>

El estudio realizado por De Antonio mostró que un registro de DM1 puede contribuir significativamente a investigaciones del amplio espectro clínico así como asesoramiento

en cuanto a la clasificación de DM1. Los hallazgos de este estudio respaldan el modelo clínico de 5 grados para la clasificación de la enfermedad.

## **DIAGNÓSTICO**

La electromiografía es un método clave para llegar a un diagnóstico de DM1, ya que los pacientes se caracterizan por presentar descargas miotónicas distales, unidades miopáticas motoras y reclutamiento temprano. Sin embargo en subtipos clínicos e infantiles, no se observan descargas miotónicas claras, por lo que en estas etapas no está recomendado su realización con fines diagnósticos.

La biopsia muscular nunca fue un procedimiento clave de diagnóstico para DM1, y ha sido desplazado por el examen genético.

El examen genético para DM1 es definitivo. Por lo tanto, cuando el cuadro clínico apunta a DM, ninguna evaluación salvo el examen genético es necesario. La reacción en cadena de la polimerasa aunada al método de triplet primed PCR (TP-PCR), analizada mediante electroforesis capilar está indicada como método sensible para determinar si una expansión de repetidos está presente o ausente, sin medir el largo de esta. En la mayoría de los casos, un Southern Blot o una técnica conocida como Small Pool PCR (SP-PCR) es necesaria para determinar el tamaño de la expansión con mayor exactitud.<sup>1,3,9</sup>

## **DISTRIBUCIÓN DE REPETIDOS CTG EN POBLACIÓN MEXICANA**

Magaña y cols. en 2011 realizaron un estudio acerca del diagnóstico molecular de distrofia miotónica tipo 1 en población mexicana, aplicando un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fluorescente en combinación con análisis de electroforesis capilar, se identificaron expansión de alelos en 45 de 50 pacientes con características de enfermedad miotónica. El genotipo de 400 sujetos sanos reveló la presencia de 25 alelos diferentes, con un rango de tamaño de 5 a 34 repetidos. El alelo más frecuente fue de 13 repetidos CTG (38.87%) y la frecuencia de alelos con más de 18 CTG fue de 6.7%. Alelos normales con más de 18 repetidos de CTG no son una causa patológica en los individuos pero se han considerado como reservorios para expansión posterior de alelos causantes de patología. Soportando esta hipótesis tenemos que la población negroide africana, afroamericana y taiwaneses presentan baja frecuencia de alelos con >18 CTG y baja prevalencia de DM1, mientras la relativamente alta frecuencia de alelos CTG >18 observada en la población Japonesa, Yugoslava y Europea parece asociarse con incidencia moderada a alta para DM1. Por lo tanto en ausencia de información epidemiológica para DM tipo 1, la relativa alta frecuencia de alelos con más de 18

repetidos CTG presente en la población mexicana (6.7%) puede predecir un prevalencia moderada a alta del DM tipo 1.<sup>14</sup>

## **TERAPÉUTICA Y MANEJO DE LA DM TIPO 1**

No hay tratamiento actualmente disponible que altere el curso de la enfermedad. El manejo se basa en consejo genético, preservar la función y la independencia; previniendo la complicación cardiopulmonar; así como el tratamiento sintomático de la mioclonía, hipersomnolencia y el dolor.<sup>7</sup>

No existe cura para la patología, aunque es una enfermedad tratable, por lo que se han descrito algunos tratamientos que suelen mejorar los síntomas son:

Terapia de debilidad muscular: La DM1 se asocia con niveles de dihidroepiandrosterona circulantes y una dosis específica de esta puede mejorar la miofonía y la fuerza muscular.<sup>3</sup> Es importante cuidar que los ejercicios de fortalecimiento sean submáximos.

Agentes anabólicos fueron probados para prevenir el deterioro muscular. Sin embargo, a pesar de mejora en la masa muscular con testosterona u hormona del crecimiento recombinante, la mejora consistente de la habilidad funcional no fue lograda.<sup>7</sup>

Tratamiento de la miofonía: la miofonía es moderada y rara vez requiere de tratamiento. Fármacos como los bloqueadores de canales de Sodio (fenitoína y procainamida), antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas, antagonistas del calcio, prednisolona, etc. tiene efecto significativo.<sup>8</sup> Mejora en la mioclonía ha sido reportado con el uso de anticonvulsivantes o antiarrítmicos.<sup>7</sup>

El efecto combinado de los trastornos respiratorios durante el sueño, el incremento adiposo abdominal y la debilidad diafragmática y de músculos orofaríngeos frecuentemente condiciona alteraciones respiratorias e hiperventilación nocturna. Requiriendo en la mayoría de los pacientes el uso de apoyo ventilatorio no invasivo por las noches.<sup>7,8</sup>

Series de casos y estudios observacionales sugieren que la hipersomnolencia puede ser manejada con medicamentos estimulantes como Metilfenidato o modafinilo.<sup>7</sup>

Cataratas: la formación de estas ocurre de forma temprana en DM tipo 1, en estos casos la cirugía es recomendada.<sup>9</sup>

Tratamiento de arritmias cardiacas: Las taquiarritmias y el bloqueo de conducción pueden ser responsables de hasta 30% de las muertes en DM1.<sup>8</sup> El marcapasos o desfibrilador cardiaco puede ser vital, sin embargo no hay consenso acerca de las indicaciones para la colocación de estos.<sup>7</sup>

Terapia génica: El desarrollo del tratamiento molecular específico ha alcanzado buenos resultados in vitro y en modelos animales. La reducción de DMPK mutante causa reversión del fenotipo anormal en mioblastos de DM tipo 1. Aunque aún está lejos del uso clínico exitoso, la terapia génica puede convertirse en un abordaje terapéutico exitoso en un futuro.<sup>9</sup>

## **ASPECTOS AUDIOLÓGICOS**

Aparte de las manifestaciones clínicas comunes, una alta prevalencia de hipoacusia en altas frecuencias, en la audiometría con tonos puros se ha reportado en pacientes con DM tipo 1, implicando una disfunción precoz de su sistema auditivo. Considerando que los pacientes con DM1 no reportan síntomas de déficit auditivo de forma frecuente, el abordaje audiológico raramente ha sido realizado y la hipoacusia no ha sido estudiada. El mecanismo de esta disfunción auditiva permanece poco estudiado.

La audición es un proceso de transducción mecanoeléctrico activo localizado en la cóclea, donde elementos especializados, las células ciliadas externas están involucradas en la amplificación de estímulos y selectividad de sonido-frecuencia. Las células ciliadas externas juegan un papel importante en la percepción del sonido a través de un movimiento de tipo contráctil resemblando a fibras dinámicas del músculo esquelético. El funcionamiento de estas células no ha sido investigado en la DM1.<sup>15</sup> Evidencia para anomalías oculomotoras, vestibulares y auditivas ha surgido de un restringido número de estudios en pacientes con DM1.

En un estudio realizado por Balatsouras y cols investigaron la función oculomotora, vestibular y auditiva en 24 pacientes (14 hombres y 14 mujeres) con DM tipo 1, confirmados con análisis de DNA. La edad media fue de 37.5 años ( $\pm$  14 años) EL grupo control incluyó 21 voluntarios sanos (11 hombres y 10 mujeres) con audición normal en el mismo laboratorio, utilizando estimulación idéntica .

La evaluación audiológica y vestibular incluyó audiometría de tonos puros, timpanometría, potenciales evocados auditivos de tallo cerebral, emisiones otoacústicas transientes y electronistagmografía.

La audiometría convencional se realizó en una cámara sonoamortiguada utilizando un audiómetro Midmate 622 de 2 canales. EL umbral auditivo de cada oído fue evaluado en las frecuencias de 250, 500, 1000, 2000, 4000 y 8000 Hz. La timpanometría fue realizada utilizando un equipo Amplaid 720.

Las EOAT fueron realizadas con un equipo ILO88 de Otodynamics. El estudio fue realizado en una cámara sonoamortiguada con la sonda para adultos con olivas

desechables. El nivel de rechazo de ruido fue de 47 dB. El estímulo fueron clics medio sinusoidales de duración de 100 Ms con intervalos interclíc de 20 ms. La tasa de repetición fue de 50 estímulos por segundo. El estudio se concluyó después de 260 estímulos.

La Electronistagmografía se realizó estudiando el movimiento horizontal ocular con un equipo Life Tech modelo 3002, con y sin fijación visual en posición sentada. El estudio fue realizado con pruebas de sacadas, mirada y calóricas.

En la mayoría de los pacientes, el timpanograma fue normal. En 3 de ellos, el timpanograma indicaba presión negativa en oído medio.

Todos los controles tenían umbrales auditivos mejor a 20 dbHL en la mayoría de las frecuencias, con umbrales ocasionalmente elevados a 25-30 dbHL en algunas frecuencias. En el grupo de estudio, 9 pacientes tenían umbral auditivo compatible con audición normal bilateral, el resto de los 15 pacientes tenían un grado variable de hipoacusia neurosensorial, sin elementos conductivos.

7 pacientes presentaron un patrón audiométrico, una pérdida moderada en una o más frecuencias con audición normal en el resto. 2 de estos pacientes eran mayores, cercanos a los 60 años, y un cierto grado de presbiacusia se puede inferir. En 2 pacientes más, una hipoacusia moderada involucrando las frecuencias bajas fue descrita. En los 6 pacientes restantes, la hipoacusia se halló en un oído, mientras que el otro oído presentaba audición normal. El grado de hipoacusia era superficial involucrando frecuencias bajas en 3 casos, superficiales involucrando altas frecuencias en 2 casos más y moderada involucrando altas frecuencias en el caso restante.

Las emisiones otoacústicas transientes estaban presentes en todos los oídos estudiados del grupo control y en la mayoría de los sujetos de estudio. Ausencia de respuesta se observó en 4 pacientes, 3 casos de forma bilateral y en 1 caso de forma unilateral.

En la electronistagmografía, se encontró sacadas enlentecidas en 5 pacientes (20.8%) 9 pacientes (37.7%) presentaban paresia canalicular unilateral. En 8 de estos 9 pacientes hipoacusia neurosensorial estaba presente, denotando involucro del sistema audiovestibular.

Aunque la disfunción audiovestibular no es una característica cardinal de la DM1, en varios estudios, se ha reportado una alta porcentaje de pérdida auditiva en altas frecuencias. Kuhn y Ey encontraron pérdida en altas frecuencias, la cual no era sintomática así como una correlación significativa entre la hipoacusia y la edad. Wright y cols, describieron hipoacusia moderada a severa en 17 de 21 pacientes con distrofia miotónica, incluyendo 10 pacientes con hipoacusia severa a profunda.

Pisani y cols, especularon que la alteración de la electromotilidad somática de las células ciliadas externas puede afectar cambios dependientes de voltaje. Como lo reportado en otras manifestaciones clínicas de DM1, como la miotonía, la disfunción coclear se puede relacionar a la desregulación del empalme de canales iónicos o de proteínas de tipo miosina del citoesqueleto capaces de interactuar con los canales de membrana en células ciliadas externas.<sup>16</sup>

Presbiacusia precoz: Cuando una patología involucra el desarrollo de hipoacusia gradual que se asemeja a la presbiacusia, uno puede decir que el paciente tiene una hipoacusia mayor a la esperada para la edad o que tiene envejecimiento precoz. Si la patología muestra otros indicadores de envejecimiento precoz como la formación de cataratas, lo cual es típico de DM, la última interpretación es la de mayor coherencia.

En la distrofia miotónica, el involucro del sistema auditivo se caracteriza por una pérdida auditiva en altas frecuencias en el audiograma de tonos puros. En adición a esto, el fenómeno de presbiacusia precoz, que se ha encontrado en otros trastornos (algunos de los cuales son heredables) merece atención.

El estudio de Huygen y cols comprende 13 pacientes con distrofia miotónica (8 hombres y 5 mujeres, rangos de edad de 18-57 años, edad media de 39 años).<sup>17</sup>

Ninguno de los pacientes presentó enfermedades de oído relevantes o uso de fármacos ototóxicos. 1 paciente presentaba exposición a ruido intenso por varios años. 3 pacientes presentaron un umbral auditivo dentro de presbiacusia para todas las frecuencias. 8 pacientes presentaba una pérdida importante en 8 kHz, aunque las frecuencias del habla no estaban afectadas. 3 pacientes no presentaron pérdida en 8 kHz. 1 paciente presentó la pérdida más prominente en 4 kHz de forma bilateral (de 40 y 70 dB) lo cual se puede adjudicar a exposición prolongada a ruido intenso.

En todos los pacientes con pérdida en tonos altos que se podría considerar como típica de distrofia miotónica los valores del umbral se encontraban simétricos dentro de 20 dB en cada frecuencia.

La pérdida en tonos altos se correlacionaba de forma significativa con la edad, también era significativamente correlacionada con la duración de la enfermedad.

Los resultados sugieren que los pacientes con DM1 desarrollan presbiacusia en una edad menor que lo usual.

La timpanometría se realizó en 11 pacientes mostrando motilidad de la membrana timpánica normal, en un paciente se presentó un timpanograma plano. Los reflejos estapediales se mostraron de forma normal en los pacientes evaluados.

Yamane y Nomura encontraron audiogramas normales en 3 pacientes con DM (hombres, edades 32-44 años). Lo mismo se presentó en 8 pacientes con DM (5 hombres y 3 mujeres, rango de edad de 18-53 años) estudiados por Zakrisson y Blom.

Kuhn y Ey encontraron hipoacusia para tonos altos la cual no era sintomática en la mayoría de los pacientes y una correlación significativa entre la pérdida auditiva y la edad. Ellos también sugieren una correlación entre la duración de la enfermedad y mostraron que la hipoacusia era mayor que la esperada por presbiacusia, esta pérdida en tonos altos era predominante en una edad de entre 30 y 40 años de edad. El análisis sugiere que esto puede ser debido al efecto de anticipación, el cual involucra una hipoacusia para tonos altos más prominente en la tercera generación (de diagnóstico de DM) alrededor de la edad de 40 años.

Antonelli y cols, enfatizaron las similitudes entre los hallazgos de falla renal crónica y presbiacusia en general, y ellos también sugieren la posibilidad de envejecimiento precoz o acelerado.

Anticipación: Varios autores han reportado que la distrofia miotónica tiene una presentación más pronta y severa en generaciones subsecuentes portadoras de la patología.

Un análisis de la hipoacusia en tonos altos similar a la presbiacusia mostró que la pérdida auditiva mayor para tonos altos dependía del número de generación. Los pacientes de la generación III mostraron una pérdida en tonos altos mayor (44 dbHL) que los pacientes de la generación II (25 dB), lo cual no se podía atribuir a la diferencia de edad (o sexo). Esto sugiere que la anticipación también aplica para la hipoacusia para tonos altos. Greenfield describió una familia en la cual las cataratas aparecían en una edad más temprana en generaciones subsecuentes hasta que finalmente la DM se manifestaba como tal. Esto sugiere que la anticipación también aplica para la formación de cataratas.<sup>12</sup> Pisani y cols, en su estudio del año 2011 buscaron evaluar la función coclear y la integridad de las células ciliadas externas por la medición de las emisiones otoacústicas transientes evocadas por clics.

25 sujetos, 11 mujeres, 14 hombres (edad media de 41.8 +- 11, con rango de 18 a 56 años) con diagnóstico genético confirmado de DM tipo 1 fueron reclutados. El genotipo fue clasificado al número de repetidos CTG en 3 clases:

E1 con rango de 50 a 200 CTG, E2 con 200 a 1000 CTG, y E3 con 1000-3000. La severidad de la enfermedad fue evaluada con la escala MIRS, la cual es especialmente diseñada para distrofia miotónica. La debilidad muscular abarca desde sin involucro muscular (MIRS grado 1) hasta debilidad muscular severa (MIRS grado 5).

Se reclutó un segundo grupo de 28 sujetos voluntarios sanos, pareados por edad y género (12 mujeres y 16 hombres, edad media de 41.4 +- 9.4 , en un rango de 25 a 60 años).

Previo a la medición de los umbrales audiométricos, una impedanciometría y otoscopia fueron realizadas en todos los sujetos, para excluir posibles enfermedades de oído medio. Todos los pacientes tenían membranas timpánicas íntegras y timpanogramas de tipo A. La hipoacusia fue calculada para cada frecuencia (125 a 8000 Hz).

Las emisiones otoacústicas (EOA) transientes evocadas por clics son sonidos de audio frecuencia de bajo nivel, en respuesta a estímulos de tipo clic por los micro movimientos activos de las células ciliadas externas del órgano de Corti y simplemente detectables y medibles desde el conducto auditivo externo sin requerir la cooperación del paciente. El estudio se realizó con un equipo ILO 292 Echoport (Otodynamics Ltd, Hatfield, UK) en una habitación silenciosa, con nivel de estímulo ajustado a 90 db SPL. Durante la adquisición de datos, se obtuvo una estabilidad de más del 90% y se rechazaron los estudios con reproductibilidad menor a 70%. La reproductibilidad se correlaciona a la proporción de señal-ruido El nivel de rechazo de ruido se ajustó de 34 a 48 db SPL.

En el grupo de DM1, un umbral auditivo sobre 20 dBHL en al menos 2 frecuencias mayores a 4000 Hz se encontró en 16 de los 25 pacientes de forma bilateral. Mientras que los otros 9 pacientes tenían umbrales normales en todas las frecuencias audiométricas.

Los controles revelaron umbrales normales en frecuencias bajas y medias, con umbrales ocasionalmente elevados sobre 20 dB HL en altas frecuencia en 10 sujetos. Un análisis estadístico comparativo entre el grupo control y pacientes con DM tipo 1 reveló una diferencia significativa ( $p < 0.001$ ) en los rangos de frecuencia entre 3000-8000 Hz. Las EOA estuvieron presentes en 48/50 oídos en los pacientes de DM tipo 1 y en 52/56 oídos del grupo control. El test ANOVA reportó una diferencia significativa entre pacientes con DM tipo 1 con y sin hipoacusia para tonos altos comparado con los controles.

El análisis post hoc reveló que los pacientes de DM tipo 1 con pérdida auditiva en tonos altos difieren de forma significativa con controles en 1000 Hz ( $p = 0.007$ ), 1260 Hz ( $p = 0.003$ ) , 1587 Hz ( $P = 0.007$ ) y 2000 Hz ( $p = 0.050$ ). Los pacientes con DM1 sin hipoacusia para tonos altos difieren significativamente de los controles solo en 2000 Hz ( $p = 0.037$ )

Sin embargo, en el grupo de pacientes con DM tipo 1, no se encontró correlación significativa entre los niveles de EOA y datos clínicos en términos de edad de evaluación, expansión de CTG o etapa de MIRS.

En el estudio de Wright y cols notaron una alta incidencia de alteraciones auditivas en pacientes con DM.

Se realizó audiometría de tonos puros e impedanciometría en 21 pacientes adultos con DM (con edades de 22 a 65 años media de 43 años) en 4 niños (edades de 2.5 a 14 años)

Causas de daño auditivo como ototóxicos, perforación de membrana timpánica o exposición a ruido se pudieron identificar realizando la historia clínica en 6 de 25 pacientes.

La audiometría en los 21 adultos mostró que 4 pacientes tenían audición normal, 3 tenían hipoacusia superficial, 4 tenían hipoacusia media y 10 tenía hipoacusia severa o profunda. En los 17 pacientes con hipoacusia, el déficit era bilateral en 13, neurosensorial en 14, patrón mixto en 2, e involucraba altas frecuencias y del habla en 13. La impedanciometría resultó anormal en 7 de 21 adultos y en 1 de los 4 niños. De los 4 niños evaluados, solo 1 presentaba hipoacusia (media, bilateral, neurosensorial).

El riesgo a desarrollar trastornos auditivos severos es mayor para adultos con DM que para la población general.

Una alta incidencia de pérdida auditiva en altas frecuencias y del habla ocurre en pacientes con DM. Muchos de estos pacientes se pueden beneficiar de auxiliares auditivos y otras intervenciones audiológicas. El potencial beneficio, bajo riesgo y costo de la audiometría e impedanciometría sugiere que el tamizaje auditivo debería ser parte de la evaluación de rutina de todos los pacientes con distrofia miotónica.<sup>18</sup>

## **PRONÓSTICO.**

El pronóstico es difícil de establecer ya que la evolución de la enfermedad es variable pero siempre progresiva. Los individuos afectados pueden tener una vida normal, pero tienen un mayor riesgo de muerte por defectos de conducción cardíaca y por aspiración. Estos riesgos son mayores para los niños con distrofia miotónica congénita. La discapacidad es variable, pero puede ser grave. La supervivencia común llega hasta la quinta década de la vida, es rara en mayores de 65 años.<sup>19,20</sup>

## **JUSTIFICACIÓN.**

La DM1 es la distrofia muscular más frecuente en adultos a nivel mundial. En los últimos años el Instituto Nacional de Rehabilitación (INR) al ser un centro de concentración de enfermedades neuromusculares ha incrementado considerablemente la cantidad de pacientes que atiende con DM1, que acuden por diagnóstico y tratamiento multidisciplinarios. Su incidencia estimada a nivel mundial es de 1/8000, se ha llegado a concluir que existe en México una prevalencia de moderada a alta de DM1 en nuestra población.<sup>14,21</sup>

En los últimos años, se ha reportado la presencia de presbiacusia precoz en pacientes con DM1.<sup>17,18,22</sup> Sin embargo, los problemas auditivos han sido poco estudiados debido a que son considerados de poca importancia comparados con otras alteraciones sistémicas, que incluso, pueden poner en peligro su vida, como son las cardiológicas y las respiratorias, así como por otras no tan graves como la miotonía misma. El interés de conocer las alteraciones audiológicas de los pacientes con DM1 e inferir la localización anatómica y la base fisiológica de las mismas, se debe a que es importante establecer un protocolo de evaluación temprano que permita realizar el diagnóstico y las intervenciones clínicas necesarias para poder tratarlos oportunamente. El riesgo de desarrollo trastornos auditivos severos es mayor para adultos con DM que para la población general. Una alta incidencia de pérdida auditiva en altas frecuencias y del habla ocurre en estos sujetos. Muchos de ellos, se pueden beneficiar de auxiliares auditivos y otras intervenciones audiológicas. El potencial beneficio, bajo riesgo y costo de la audiometría e Impedanciometría sugiere que el tamizaje auditivo debería ser parte de la evaluación de rutina de todos los pacientes con DM1. Finalmente, a pesar de que se ha iniciado a elucidar la presencia de alteraciones auditivas en pacientes, no se ha estudiado si estas alteraciones se presentan desde etapas tempranas de la patología, por lo que es indispensable analizar estas características en individuos que estén iniciando la patología e incluso en etapas asintomáticas de la enfermedad.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En el presente estudio se pretende caracterizar diversos parámetros audiológicos en pacientes con DM1 clásica y determinar la presencia de alteraciones audiológicas tempranas en individuos portadores de la mutación para DM1 que se encuentran en etapa asintomática. Por lo tanto, se pretende identificar alteraciones tempranas con la

oportunidad en un futuro de ofrecer un tratamiento adecuado y oportuno en el desarrollo de la DM1.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuáles son las características audiológicas en individuos portadores asintomáticos de DM1 y si son comparables a las alteraciones presentadas en pacientes clásicos de la patología?

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Describir las características audiológicas de los sujetos asintomáticos con diagnóstico molecular para DM1 y compararlas con las alteraciones presentes en la forma clásica de la enfermedad.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar los umbrales auditivos en pacientes con diagnóstico molecular de DM1 (sintomáticos y asintomáticos) mediante audiometría tonal, audiometría de altas frecuencias, audiometría verbal.
2. Definir el funcionamiento del oído medio mediante timpanometría
3. Dictaminar la presencia o ausencia de reflejos estapediales,
4. Exponer el funcionamiento de las células ciliadas a través de emisiones otoacústicas.
5. Comparar umbrales auditivos, funcionamiento de oído medio, reflejos estapediales y emisiones otoacústicas transientes en sujetos con diagnóstico molecular positivo de DM1 en su forma asintomática y clásica, así como individuos sanos.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO.**

Estudio observacional, prospectivo, transversal, comparativo.

### **POBLACIÓN.**

La población de estudio se clasificó en tres grupos pareados en edad y sexo para su análisis:

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **a) Pacientes con DM1 clásica**

##### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico molecular de DM1, caracterizado por facies inexpresivas, presencia de miotonía y atrofia progresiva de músculo esquelético.
- Edad de aparición entre la tercera y cuarta década de la vida (>18 años), con una expansión anormal de <1000 repetidos CTG.
- Sujetos que firmen la Carta de consentimiento informado como aceptación para participar en el protocolo de estudio.
- Ambos sexos.
- Mayores de 18 años de edad.

##### **Criterios de exclusión**

- Pacientes que padezcan otra enfermedad neurológica o neuromuscular (además de DM1).
- Discapacidad intelectual que impida seguir las indicaciones de la valoración.
- Patología de oído medio (otoesclerosis, colesteatoma, secuelas de otitis media crónica) y otras patologías de oído.
- Patologías crónicas degenerativas (Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, Dislipidemia) sin control médico o de más de 5 años de su diagnóstico.

## **Criterios de eliminación**

- Todos aquellos casos en los cuales no fue posible realizar el 100% de los procesos requeridos en la investigación.
- Sujetos que decidan no participar en el protocolo de investigación.
- Que se presente otra patología al momento de realizar la valoración.
- Retiro de consentimiento informado

## **b) Individuos presintomáticos portadores de la mutación de DM1**

### **Criterios de inclusión**

- Individuos con diagnóstico molecular para DM1, que no refiera sintomatología, no tenga dificultad para realizar las actividades normales de la vida diaria y que no presente descargas miotónicas determinado a través de un sistema de electromiografía (Nicolet Viking IV EMG Unit, Nicolet Biomedical, Madison USA).
- Deberá presentar valores de uno con respecto a la evaluación muscular MIRS.
- Sujetos que firmen la Carta de consentimiento informado como aceptación para participar en el protocolo de estudio.
- Ambos sexos.
- Mayores de 18 años de edad.

### **Criterios de exclusión**

- Individuos con la mutación que ya presenten signos o síntomas de la DM1.
- Pacientes que padezcan otra enfermedad neurológica o neuromuscular (además de DM1).
- Discapacidad intelectual que impida seguir las indicaciones de la valoración.
- Patología de oído medio (otoesclerosis, colesteatoma, secuelas de otitis media crónica) y otras patologías de oído.

- Patologías crónicas degenerativas (Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, Dislipidemia) sin control médico o de más de 5 años de su diagnóstico.

### **Criterios de eliminación**

- Todos aquellos casos en los cuales no fue posible realizar el 100% de los procesos requeridos en la investigación.
- Sujetos que decidan no participar en el protocolo de investigación.
- Que se presente otra patología al momento de realizar la valoración.
- Retiro de consentimiento informado

### **c) Grupo Control**

#### **Criterios de inclusión en grupo control:**

- Sujetos que no presenten alteraciones neuromusculares y con diagnóstico molecular negativo para DM1.
- voluntarios sanos y/o familiares de pacientes que acuden a la consulta del INR
- Edad: >18 años
- Sujetos que firmen la Carta de consentimiento informado como aceptación para participar en el protocolo de estudio.

#### **Criterios de exclusión en grupo control:**

- Sujetos con antecedente de patologías crónicas degenerativas, neurológicas, cirugía o cáncer de cabeza y cuello.
- Discapacidad intelectual que impida seguir las indicaciones de la valoración.
- Patología de oído medio (otoesclerosis, colesteatoma, secuelas de otitis media crónica) y otras patologías de oído.
- Patologías crónicas degenerativas (Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, Dislipidemia) sin control médico o de más de 5 años de su diagnóstico.

## Criterios de eliminación

- Sujetos que no completen la valoración y procedimientos indicados para este estudio.
- Sujetos que decidan no participar en el protocolo de investigación.
- Que se presente otra patología al momento de realizar la valoración.
- Retiro de consentimiento informado

## DEFINICION CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE VARIABLES

### Variable Independiente:

Pacientes con diagnóstico molecular de Distrofia Miotónica tipo 1.

### Variable dependiente:

Características audiológicas

### Otras variables

Edad

Sexo

Presencia de antecedente heredofamiliar de DM1

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente, expresada en meses.	Mediante la determinación de la fecha de nacimiento dada o partida de nacimiento	Numérica discreta	Números naturales
SEXO	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades solamente: femenino o masculino	Mediante la observación donde existen dos posibilidades: Femenino o Masculino	Nominal dicotómica	Femenino – 1 Masculino – 2
ANTECEDENTE HEREDOFAMILIAR DE DM1	Presencia de la enfermedad en algún integrante de la familia.	Mediante el interrogatorio realización de árbol genealógico.	Nominal dicotómica	0 – Ausente 1- Presente
AUDIOMETRÍA TONAL CONVENCIONAL Y DE ALTAS FRECUENCIAS	Es un estudio de audición subjetivo que manifiesta la sensibilidad auditiva en función de una serie de frecuencias que va desde los 125 Hz hasta los 16000 Hz.	Serán estudiadas las frecuencias desde 125 Hz hasta 18000 Hz	Nominal politómica	Normal - 1 Superficial- 2 Media- 3 Severa - 4 Profunda - 5

<b>LOGOaudiometría</b>	Es la determinación cuantitativa subjetiva de la capacidad de un oyente para reconocer sonidos del habla.	Con base al promedio de tonos, se realizará al umbral, +20 dB y +40 dB.	Nominal politómica	Normal - 1 Superficial- 2 Media- 3 Severa - 4 Profunda – 5
<b>TIMPANOMETRÍA</b>	Es una prueba objetiva desarrollada para evaluar la movilidad de la membrana timpánica durante la variación de presión del aire.	Se estudiará con base a la clasificación de Jerger.	Nominal politómica	Tipo A- 1 Tipo As – 2 Tipo Ad – 3 Tipo B- 4 Tipo C- 5
<b>REFLEJOS ESTAPEDIALES</b>	Es una prueba que se obtiene mediante la contracción del músculo del estribo consecuente a un estímulo auditivo.	Se determinará con base a su morfología si están presentes o ausentes.	Nominal dicotómica	Presentes- 1 Parcialmente presentes – 2 Ausentes – 3
<b>EMISIONES OTOACÚSTICAS TRANSIENTES</b>	Es un método objetivo que mide el funcionamiento de las células ciliadas externas con base a un porcentaje (reproducibilidad).	Será estudiado el porcentaje de reproducibilidad global.	Ordinal	Porcentaje Normal -1 Anormal - 2

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Esta investigación cumple las normas de la Ley General de Salud en su Título Segundo relacionado a aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, en sus Artículos 13 al 27, para salvaguardar su integridad y respetando sus derechos. De acuerdo a su Artículo 17 se considera un riesgo tipo II investigación con Riesgo mínimo.

Asimismo reúne los Principios Éticos: humanismo, beneficencia, justicia, equidad, y consentimiento informado de la Declaración de Helsinki en su 64ª Asamblea General de Fortaleza, Brasil en Octubre de 2013, para la Investigación Médica en Seres Humanos y su última actualización de los artículos 26 al 29 del apartado de Consentimiento informado en 2015.

Manifestando que esta investigación, no presenta ningún riesgo que ponga en peligro la integridad de los participantes, garantizando la confidencialidad de su identidad y de la información obtenida.

## PROCEDIMIENTO

Se obtuvieron pacientes con diagnóstico molecular de Distrofia Miotónica tipo 1 enviados del servicio de medicina genómica del INR LGII. Se explicó a los pacientes y familiares el objetivo del estudio y se solicitó firma del consentimiento informado (Anexo 1).

## DIAGNÓSTICO MOLECULAR

El diagnóstico molecular se realizó en el Laboratorio de Medicina Genómica del INR-LGII conforme a los procedimientos validados y establecidos en el laboratorio:

### a) Reacción en cadena de la polimerasa

El análisis de los repetidos CTG del gen *DMPK* se llevó a cabo mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), empleando un par de oligonucleótidos que flanquean los repetidos CTG. La PCR se llevó a cabo en un volumen total de 6  $\mu$ L con 15 ng de DNA humano; 0.38  $\mu$ M de cada oligonucleótido, 200  $\mu$ M de cada dNTP; 0.6  $\mu$ L de la solución amortiguadora de reacción 10x (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, BW, Ger), 2 mM de MgCl<sub>2</sub> (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, BW, Ger), 0.5 U de la enzima Taq DNA polimerasa (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, BW, Ger) y 31% de betaina (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Ger). La reacción de PCR constó de 36 ciclos, incluyendo un paso de desnaturalización a 94°C por 60s, la hibridación a 58°C por 60s y la polimerización a 72°C por 90s. Posteriormente, una alícuota de la reacción de PCR se mezcló con formamida desionizada y una alícuota del marcador de peso molecular interno (ABI GeneScan-500 TAMRA). Las muestras se analizaron por medio de electroforesis capilar en el secuenciador automatizado ABI PRISM 310 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), utilizando una temperatura constante (60°C), un voltaje de 15 kV y un tiempo de corrida de 24 min. Para el análisis de los alelos y la genotipificación se empleó el programa GeneScan.

### **b) TP-PCR (*Triplet Repeat Primed PCR*)**

Debido a la limitación en la determinación de alelos con expansiones por encima de 100 repetidos CTG a través de PCR, es necesario modificar esta técnica, mediante el uso de otros oligonucleótidos dirigidos a los repetidos CTG para poder evaluar la presencia o ausencia de expansiones anormales por encima de 100 repetidos CTG. Se emplearon 3 oligonucleótidos para la PCR conforme a lo reportado por Magaña y colaboradores.<sup>1,2,3,14</sup> La especificidad en la amplificación es asegurada por el oligonucleótido de secuencia específica P1, mientras que el primer con la secuencia de repetidos amplifica a partir de múltiples sitios de unión dentro de la región de repetidos, en tanto que el tercer primer re amplifica los segmentos previamente sintetizados de tal forma que aumenta la eficacia de la PCR. El patrón electroforético en escalera para un individuo positivo puede discriminarse a través de electroforesis capilar.

### **c) *Small Pool-PCR (SP-PCR)***

Para la determinación del número exacto de repetidos CTG por encima de 100 repeticiones fue necesario realizar una técnica conocida como SP-PCR. En general la SP-PCR es un método eficiente basado en una serie de diluciones a partir de un volumen de DNA genómico, a partir de estas diluciones se realizan múltiples amplificaciones por PCR.<sup>3</sup>

Las reacciones de digestión del DNA se realizaron a partir de 1mg de DNA mediante la enzima *Hind* III de acuerdo con las especificaciones del fabricante, utilizando una incubación inicial a de 37°C por 16 hrs y posteriormente la inactivación de la enzima a 65°C por 20, finalizando con una disminución de la temperatura a 4°C. Se realizaron diluciones seriadas de acuerdo a las condiciones descritas.<sup>3</sup> Los productos de PCR se separaron en geles de agarosa por 17 horas aproximadamente a 90 V en un cuarto frío a 4°C. Se utilizaron 5 µl de Bromuro de etidio a una concentración de 10mg/ml por cada 100 ml de gel y/o de buffer de electroforesis TBE 0.5X. Previo a la transferencia, el gel se

sometió a una serie de lavados, según los procedimientos previamente establecidos.<sup>3</sup>

Los geles fueron transferidos a una membrana de nylon por el método de Southern blot (transferencia del DNA a un soporte sólido por capilaridad) durante 16 horas aproximadamente.

Se cortó la membrana de nylon del mismo tamaño del gel se humedeció con agua MilliQ y luego con solución neutralizante. Se montó el dispositivo de transferencia que consistió en un papel filtro Whatman humedecido con solución neutralizante, se colocó el gel bocabajo y posteriormente se colocaron la membrana húmeda, 2 hojas de papel filtro Whatman enjuagadas en solución neutralizante, una torre de papel grueso o toallas de papel y un vidrio para distribuir 500 a 1,000 gr de peso. A continuación la membrana se secó a 80°C por 2 horas para fijar el DNA. La membrana se sometió a una hibridación utilizando una sonda modificada LNA. El revelado se realizó conforme a lo reportado por Tomé S et al.

## **VALORACIÓN AUDIOLÓGICA**

1. Los pacientes fueron citados, se les explicó en que consistía cada uno de los estudios a realizar.
2. Elaboración de la historia clínica dirigida (Anexo 2).
3. Exploración audiológica completa.
4. Realización de batería audiológica (Audiometría tonal convencional y de altas frecuencias, logaudiometría, timpanometría, reflejos estapediales y emisiones otoacústicas transientes )

## **BATERÍA AUDIOLÓGICA.**

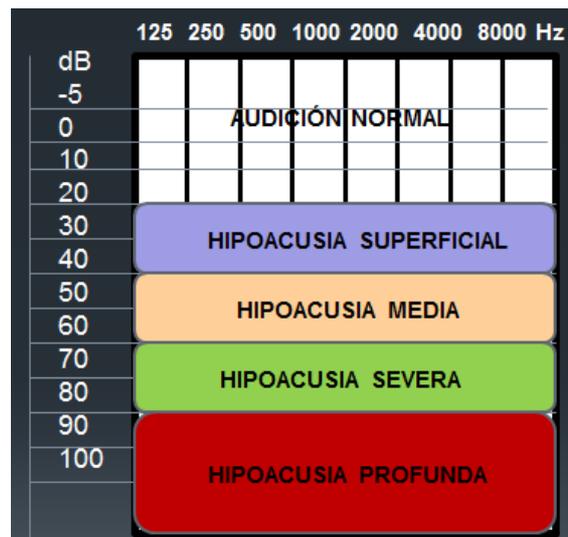
### **Audiometría tonal**

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. La ANSI (American National Standards Institute) define como umbral auditivo a la “mínima intensidad de presión sonora capaz de producir una sensación auditiva”.<sup>23</sup> Para las exploraciones auditivas se utilizan un audiómetro y una cámara sonoamortiguada. El audiómetro esencialmente está constituido por un oscilador de frecuencia fija que emite un tono puro que puede seleccionarse mediante un

conmutador. Así mismo, el nivel de intensidad de la señal puede variarse mediante un atenuador. La señal está calibrada en dBHL (decibel hearing level); donde se investiga el umbral mínimo auditivo de la vía aérea a través de auriculares y para la vía ósea mediante vibradores, permitiendo la evaluación de los umbrales auditivos entre las frecuencias de 125 y 8000 Hz para la audiometría convencional.<sup>23,24</sup>

Esta prueba brinda información sobre el grado de pérdida auditiva y el sitio de la lesión (nivel de oído medio, cóclea u VIII par craneal). Existen varios símbolos que se utilizan para representar los datos obtenidos, en la siguiente tabla se presenta un audiograma con la representación recomendada de los grados de hipoacusia determinada por la Organización Mundial de la Salud OMS conforme se obtienen los umbrales auditivos de las frecuencias de 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000 y 8000 Hz.<sup>25</sup>

Se realiza la clasificación en base al umbral comprendiendo: de -10 a 25 dbHL audición normal; 26 a 40 db HL hipoacusia superficial o leve; de 41 a 70 dbHL hipoacusia media o moderada, 70 a 90 dbHL hipoacusia severa y +91 dBHL hipoacusia profunda. *Ver Imagen 1*



*Imagen 1.- Grados de hipoacusia según la OMS*

Se registra en un audiograma, que muestra el nivel del umbral de la audición en un individuo en función de la frecuencia (Hz) y la intensidad (dB). La función de la audiometría no se limita solo a la mera obtención de umbral de la audición, sino que esta tiene un amplio uso en la prevención, diagnóstico, terapéutica y seguimiento evolutivo de las pérdidas auditivas, lo que permite en ocasiones realizar un diagnóstico etiológico de ellas.<sup>26</sup>

## **Audiometría de altas frecuencias.**

La audiometría de altas frecuencias es un procedimiento de exploración que permite el estudio de la coclear en su porción basal. Esta zona (que comprende de los 8000 Hz a los 20000 Hz) *ver Imagen 2*, no evaluada en la audiometría tonal clásica se caracteriza por su gran fragilidad ante agresiones medicamentosas, sonoras o vasculares. Esta fragilidad hace que los fenómenos patológicos del oído repercutan en la percepción de las frecuencias altas antes de que la audiometría convencional muestre alguna anomalía. Así pues la audiometría de altas frecuencias es útil para la detección de un déficit auditivo que no pueda ponerse en evidencia mediante exploraciones convencionales. <sup>29, 30</sup>

La audiometría de altas frecuencias normalmente no se realiza como parte de la batería convencional de los estudios audiológicos, sin embargo, la importancia de tenerla en cuenta radica en que los primeros cambios o alteraciones del umbral auditivo en diferentes patologías incluyendo la hipoacusia por exposición a ruido, se da en las altas frecuencias. Su aplicación primaria es en pacientes con sospecha de patología otológica de etiología endógena como exógena. <sup>29</sup>

Este fenómeno ha sido estudiado por otros autores (Saunders y Haggard) conocida como "síndrome de disfunción auditiva obscura DOA" el cual definieron como la dificultad auto-reportada pero sin deterioro medible que excede los criterios clínicos de normalidad, por lo que se cree que esta deficiencia de percepción en el habla podría ser originada por una hipoacusia en altas frecuencias con un enmascaramiento del habla que pudiera transmitirse por arriba de los 8 KHz. Esta hipótesis llevo a la conclusión de que la deficiencia en las capacidades perceptuales del habla en ambiente ruidoso puede originarse parcialmente como resultado de una hipoacusia para altas frecuencias. <sup>29,30</sup>

Gutiérrez y colaboradores en un artículo publicado en el 2001 realizaron un estudio en sujetos normoyentes entre los 15 y 50 años de edad en el Instituto de la Comunicación Humana en la Ciudad de México, definiendo los parámetros de estandarización de audición normal, establecida como la respuesta auditiva hasta los 25 dB en las frecuencias de 8 a 17 KHz y hasta los 30 dB en 18 KHz. <sup>29</sup>

Este método auxiliar de diagnóstico puede contribuir con mayor precisión a la evaluación y detección temprana de trastornos de la audición en pacientes con riesgo, específicamente en aquellos con disfunción auditiva por exposición a ruido.

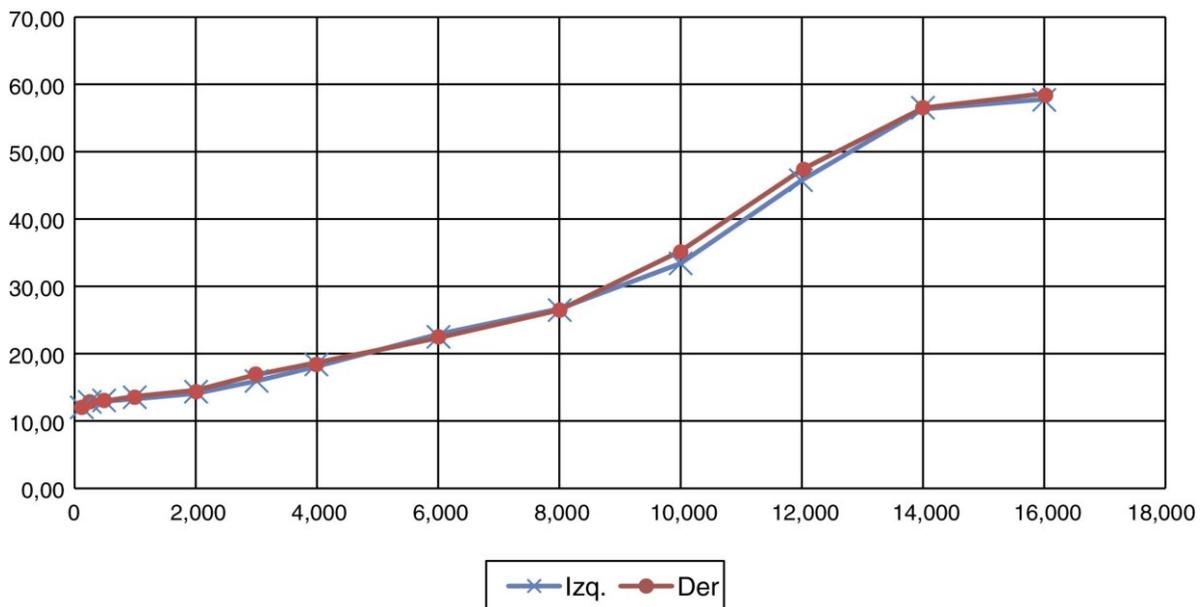


Imagen 2.- Audiograma que incluye altas frecuencias

### Audiometría verbal o logaudiometría

La audiometría verbal o logaudiometría es otra prueba audiológica, definida por Martin en 1987 como “la determinación cuantitativa de la capacidad de un oyente para reconocer sonidos del habla”.

Penrod, en 1985, clasificó en seis las aplicaciones de la logaudiometría:

1. Ayudar a la localización de la lesión
2. Evaluar la efectividad del nivel de comunicación del paciente
3. Determinar los candidatos a cirugía
4. Planificar y evaluar los programas de rehabilitación auditiva
5. Evaluar al candidato de audífonos y seleccionar la amplificación adecuada
6. A estas funciones se añade la detección de simuladores o disimuladores

Los problemas centrales suelen llevar aparejados una pésima discriminación verbal resultando difícil a los pacientes entender la palabra presentada.<sup>27</sup>

La logaudiometría puede realizarse:

En campo libre, en cabina sonoamortiguada y sonido emitido por altavoces

Por vía aérea, utilizando auriculares de forma mono o binaural.

Por vía ósea con el vibrador óseo aplicado generalmente en mastoides.

El procedimiento logaudiométrico 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. Ver Imagen 3. Al aumentar la intensidad de un vocablo, se encuentran sucesivamente el sujeto 4 umbrales diferentes.<sup>28</sup>

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

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

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

D) 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.

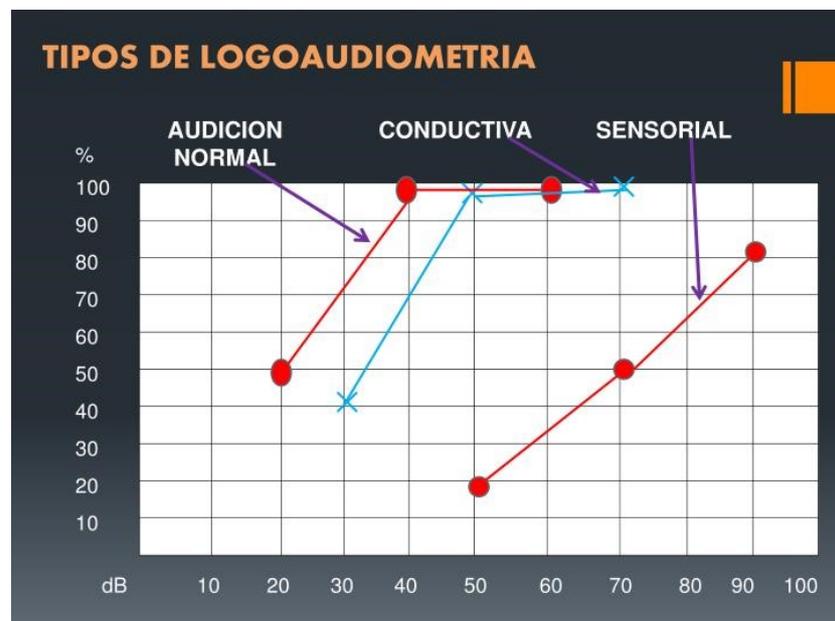


Imagen 3.- Logaudiometría

## IMPEDANCIOMETRÍA

### Timpanometría

Es el procedimiento mediante el cual es posible determinar los cambios de la complianza de la membrana timpánica y de la cadena osicular por la variada presión de aire en el conducto auditivo externo. La presión es reducida gradualmente hasta alcanzar un punto donde está la máxima absorción del sonido, a este punto se le llama de máxima complacencia o compliancia. En el oído normal este varía entre -50 y +50 Decapascuales

(daPas) de presión de agua. Se deduce que esta es la presión de aire en el oído medio. La presión en el conducto auditivo externo es reducida gradualmente a -400mm de agua. Para graficar la compliancia de la membrana timpánica y de la cadena osicular se utiliza un eje de coordenadas en donde la línea vertical representará la compliancia y el eje horizontal la presión de aire. Así se obtiene el timpanograma.<sup>31</sup>

Mediante la timpanometría es posible valorar la integridad del sistema de transmisión y presión del oído medio, estimar el volumen del conducto auditivo y del oído medio y valorar la función de la trompa de Eustaquio.<sup>32</sup>

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<sup>24, 31</sup>. La clasificación propuesta por Jerger en 1970 abarca los siguientes tipos (*ver Imagen 4*):

1. Tipo A: Este timpanograma está caracterizado por un pico de altura y características normales y el pico de presión esta igual o cerca de la presión atmosférica (0 daPa), este tipo de timpanograma tiene 2 subdivisiones:
2. Tipo As: Es similar al timpanograma anterior excepto en su amplitud máxima, o admitancia estática, se encuentra reducida, fenómeno típico de rigidez anormal en el oído medio causada por otosclerosis.
3. Tipo Ad: Muestra también una morfología timpanométrica y presión en oído medio normales, pero la admitancia pico es anormalmente alta. Este incremento en la amplitud guarda relación con discontinuidad osicular o patología de tímpano como membranas neoformadas.
4. Tipo B: Es un timpanograma plano y no puede ser observado ningún tipo de pico y es característico de presencia de líquido en el oído
5. Tipo C: Se caracteriza por la presencia de un pico de presión negativa, típicamente 150 daPas. Esta negatividad guarda relación con disfunción de la trompa de Eustaquio.

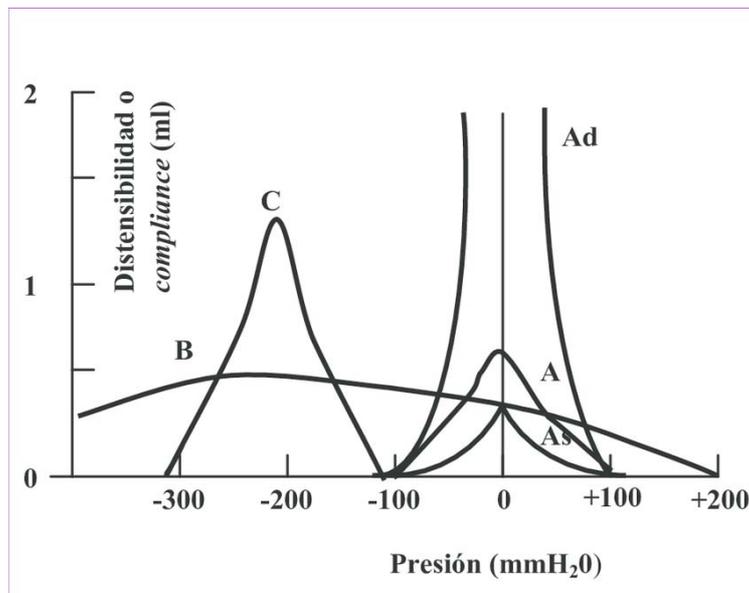


Imagen 4.- Curvas timpanométricas de Jerger

### Reflejos estapediales

El arco estapediale o acústico facial es un reflejo polisináptico y bilateral y representa una acción refleja de la musculatura estapediale del oído que puede ser causada por el sonido, a lo que se le llama reflejo acústico, su función es disminuir la transmisión de la energía que llega a la cóclea mediante un descenso de la complianza acústica. Al ser bilateral hay que distinguir en la realización de la prueba entre el oído estudiado, donde se desencadena por el estímulo sonoro, y el oído indicador, donde se registran los cambios impedanciométricos. En el estudio del reflejo ipsilateral el estímulo sonoro y el registro impedanciométrico se realizan en el mismo oído, mientras que en el estudio del reflejo contralateral el registro se sigue realizando en el estudio estudiado mientras que el estímulo sonoro se emite en el oído contrario.<sup>24</sup>

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. Es evaluado en las frecuencias de 500, 1000, 2000 y 4000 Hz.<sup>24</sup>

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. <sup>24</sup>

Existen dos tipos de reflejo estapedial.

Ipsilateral: Se estimula un oído y en ese mismo se monitorea la respuesta normal se presenta de 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 de 5 a 10 dB arriba del ipsilateral. La vía contralateral debe estar íntegra. <sup>24</sup>

### **Emisiones otoacústicas.**

Las emisiones otoacústicas son un fenómeno auditivo, ya que son sonidos que se originan en la cóclea en particular en las células ciliadas externas y se propagan por el oído medio hacia el canal auditivo externo (CAE), donde pueden ser medidas utilizando un micrófono, estas son causadas por el movimiento de las células ciliadas de la cóclea mientras responden a una estimulación auditiva, las emisiones otoacústicas proveen de una simple, eficiente y objetivo indicador de la correcta función coclear, tradicionalmente las emisiones otoacústicas se clasifican en 2 tipos. El primer tipo son llamadas emisiones otoacústicas espontáneas, éstas son emitidas por el oído sin ningún estímulo auditivo aplicado al oído El segundo tipo de emisiones otoacústicas son evocadas y solamente pueden ser observadas cuando se presenta un estímulo auditivo y estas se subdividen en 2, las primeras son llamadas transientes y son evocadas por un estímulo transiente como clics o tonos burst. Las segundas son llamadas emisiones otoacústicas por productos de distorsión, y son evocados por 2 estímulos sinusoidales presentados al oído. <sup>24</sup>

### **Emisiones otoacústicas transientes o transitorias (EOATS)**

Las emisiones otoacústicas transientes son respuestas de frecuencia que surgen en la cóclea y que pueden medirse en el conducto auditivo externo después de un breve estímulo acústico que se repite cada 20 ms, el cual puede ser un clic o un tono burst de 1.5 KHz. Este estímulo desencadena las EOATs en el 100% de los oídos normales, de su presencia en oídos normoyentes deriva su importancia clínica.

Para su desarrollo se encuentran implicados mecanismos no lineales de distorsión, relacionados con la amplificación que se produce sobre la membrana basilar y fuentes de

reflexión directa que representan el reflejo que la energía sonora entrante genera en diferentes zonas distribuidas por la membrana basilar.

La amplitud de las emisiones otoacústicas transitorias disminuye en función de la edad, independientemente del estudio audiométrico. Éstas brindan una medida exacta de la salud de la cóclea, por medición de los movimientos activos de las células ciliadas externas. Asimismo, representan la activación de amplias regiones de las células ciliadas y constituyen un medio para observar la actividad coclear a través del rango de frecuencias del habla (1 a 3 KHz); se obtienen en oídos con audición normal.<sup>33</sup>

Según la intensidad del estímulo sonoro la actuación coclear es diferente; así a bajas intensidades predominarían los fenómenos lineales de reflexión y a altas intensidades se incrementaría el factor no lineal en la respuesta.

Presentan un espectro de banda ancha entre 750 y 4000 Hz y un cierto número de picos de banda estrecha. Algunos de estos picos de banda estrecha corresponderían a Emisiones Otoacústicas Espontáneas. Pueden ser registradas en la casi totalidad de los oídos normales, incluso en recién nacidos. Generalmente se registran con similar incidencia en niños, jóvenes o adultos. Sin embargo, y debido quizás al menor volumen del CAE, la amplitud de las otoemisiones en los niños es habitualmente mayor que la registrada en condiciones similares en los adultos.

En principio las EOATs pueden ser registradas en todos los oídos de sujetos menores de 60 años de edad. Por encima de este límite de edad, la prevalencia disminuye hasta el 35%. Los umbrales de las EOATs son con frecuencia inferiores que los correspondientes umbrales psicoacústicos. Este hecho apoya el concepto de un origen mecánico preneuronal de las EOATs. Por desgracia la detección del umbral mediante EOATs depende de múltiples factores que no están bajo el control del examinador, como puede ser la presencia de las Emisiones Otoacústicas Espontáneas. En consecuencia, para un individuo dado, no es posible calcular el umbral audiométrico mediante la medición del umbral de las EOATs .

Las respuestas de las emisiones otoacústicas transitorias pueden dar una indicación específica del estado coclear por frecuencia específica. La generación de las emisiones otoacústicas depende de la viabilidad y condición del oído interno, medio y externo.<sup>29,30</sup>

La amplitud de las EOAT depende de la intensidad del estímulo, del número y frecuencia de las emisiones dominantes coexistentes.

Se ha observado una excelente relación entre el umbral tonal y las emisiones otoacústicas en sujetos con audición normal y con pérdida auditiva. En un estudio con lactantes menores de tres meses se observó que cuando el umbral de la onda era menor

de 30 dB HL había emisiones otoacústicas, pero no las había cuando éste era mayor de 40 dB HL.<sup>34</sup>

Las aplicaciones clínicas de las emisiones otoacústicas se localizan principalmente en la capacidad que tienen de identificar las hipoacusias neurosensoriales periféricas, detectando a los sujetos con pérdida auditiva superiores a 40 dB HL. Las EOATs proporcionan información útil para discernir la presencia o ausencia de la facultad coclear de producir emisiones acústicas.

Se debe separar la EOATs del estímulo aplicado; así como, del ruido de fondo del ambiente y evaluar si la señal obtenida tiene las características de una EOATs. El estímulo es sintetizado digitalmente, la respuesta emitida es llevada al procesador analógico digital que es gobernado por un procesador.

La sonda de las EOAsT es de plástico, contiene un micrófono y una bocina, en niños pequeños el estímulo se reduce de 20 a 10 dB. El estímulo del clic que da el software es generado por un pulso eléctrico rectangular no filtrado de 80 mseg de duración resultando en una señal acústica transitoria de 90 dB SPL y se presentan a un promedio de 50 por segundo.

Por operación no lineal el promedio es realizado de manera separada y alternante, resultado de 2 distintas mediciones cada una con respuesta de 260 clics. El tiempo de análisis post-estímulo es de 20 mseg, nulificando los primeros 2.5 mseg para eliminar errores. El software rechaza el ruido ambiental.<sup>35,36</sup>

Se considera una respuesta adecuada una reproductibilidad mayor a 75%. La reproductibilidad menor de 75% indica la existencia de un posible mal funcionamiento auditivo. Las emisiones otoacústicas transitorias están presentes en 85 a 100% de los normoyentes; su detección es posible desde el nacimiento. Varios investigadores han demostrado que cualquier enfermedad del oído medio impide la medición de la emisión en el canal auditivo y que un gradiente de presión entre el canal auditivo y el oído medio puede ser causa de reducción de la amplitud de las emisiones.<sup>34,35</sup> *Ver imagen 5.*

Se estudia frecuencias de 400 a 5000 Hz. La amplitud normal en niños es de 10 dB aun que puede llegar hasta 18 dB, en adultos por arriba de 7 a 8 dB se considera normal.<sup>37</sup>

Se espera que los individuos con integridad normal del oído medio y función normal de las células ciliadas externas de la cóclea tengan altos valores de reproductibilidad; asimismo, que la relación entre el porcentaje de reproductibilidad y la señal de ruido de fondo a cada banda de medias octavas de frecuencia tenga concordancia.

Muchas variables afectan la existencia y magnitud de las emisiones otoacústicas, las alteraciones del oído medio y externo, el nivel de ruido ambiental, interno y biológico, el número de barridos promedio, y las características primarias del tono.<sup>34</sup>

Uso clínico:

1. La detección de EOAsT se da en 99% de los oídos normales.
2. Las propiedades de las EOAsT varían según la configuración audiométrica y la patología.
3. En otosclerosis desaparece en un umbral mayor a 30 dB.
4. En Otitis media crónica desaparecen en un umbral mayor a 35 dB, si están presentes las amplitudes están disminuidas y la latencia alargada.
5. En presencia de líquido en oído medio solo hay respuesta por arriba de 2 KHz.
6. En patología coclear desaparecen en hipoacusia mayor a 30 dB.

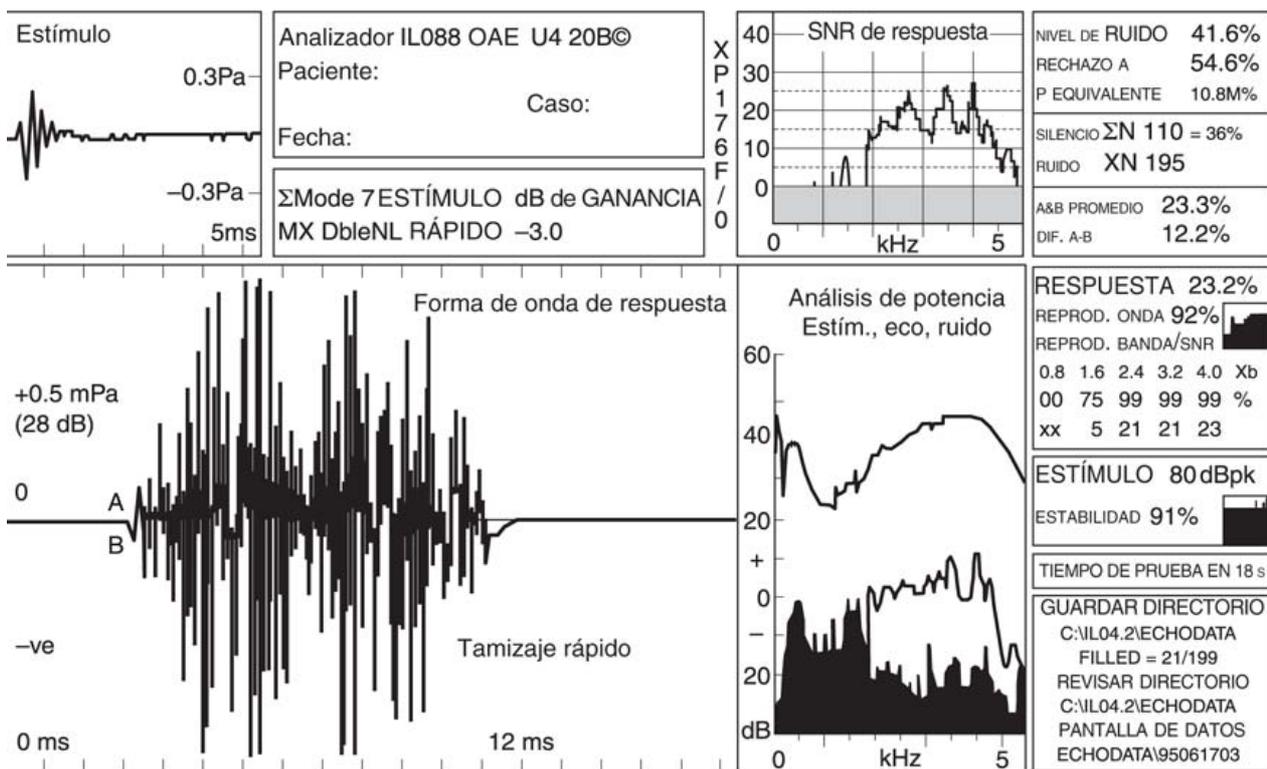


Imagen 5.- Medición de Emisiones Otoacústicas Transientes con Software ILO

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó una descripción de los datos clínicos y demográficos (edad, género, MIRS y número de repeticiones CTG) determinando medias y desviación estándar para las variables de edad y número de repeticiones del trinucleótido CTG. Se determinaron diferencias estadísticas entre los 3 grupos (pacientes con DM1, individuos presintomáticos e individuos sanos a través de una prueba de ANOVA.

Posteriormente se realizaron un análisis de frecuencias con prueba estadística exacta de Fisher para las variables encontradas en las valoraciones audiológicas.

## **RECURSOS**

### **Humanos.**

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

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

Asesor Metodológico: Doctor en ciencias adscrito al laboratorio de Medicina Genómica del INR LGII.

### **Materiales.**

Consultorio del servicio de Audiología del INR

Formato de historia clínica dirigida.

Otoscopio Marca Welch Allyn

Cucharilla ótica

Cámara sonoamortiguada Acoustic Systems 800/749-1460

Equipo de audiómetro Equinox, versión 2, marca Interacoustics

Audífonos TDH39

Audífonos EAR 32

Equipo de Impedanciometría modelo AT235, marca Interacoustics

Olivas de impedanciometría

Software NOAH System

Equipo para Emisiones Otoacústicas ILO 96

Computadora Sync Master 450Nb Samsung

Software ILO 88

Unidad otodynamics ILO 96 OAE System

Sonda y olivas para emisiones otoacústicas Otodynamics.

## **FINANCIEROS**

Son proporcionados por el INR, ya que no se requirieron insumos con los que no cuente el INR. Los diagnósticos moleculares estuvieron a cargo del Dr. Jonathan J. Magaña apoyados por el proyecto CB-2015-258043

## RESULTADOS

- Se conformaron 3 grupos de 10 sujetos (8 hombres y 2 mujeres) cada uno: grupo 1 (DM1 asintomática), grupo 2 (sujetos sanos) y grupo 3 (DM1 clásica). *Ver Cuadro 1.*
- Cada grupo consiste en 8 hombres y 2 mujeres, con un rango de edad de 18-70 años de edad y un promedio de  $54.30 \pm 15.83$ .
- En cuanto al antecedente heredofamiliar de DM1 en los grupos 1 y 3, el 90% fueron de origen paterno y el 10% materno.
- En Comorbilidad el 30 % presentó antecedente de Diabetes Mellitus en los 3 grupos, sin mostrar diferencia entre ellos. *Ver Cuadro 1*
- En la audiometría tonal convencional en el oído derecho (OD) y en el oído izquierdo (OI) se observó en el grupo 1 (DM1 asintomática), audición normal en el 30% de los oídos ; en el 50% en sujetos sanos y 10% en el grupo 3 (DM1 clásica). Presentaron hipoacusia superficial el 20% de los sujetos en el grupo 1 (DM1 asintomática), 10% en sujetos sanos y 30% en el grupo 3 (DM1 clásica). Hipoacusia media: el 10% de los sujetos en los tres grupos y caídas selectivas del 40% en grupo 1 (DM1 asintomática), 30% en sujetos sanos y 50% en el grupo 3 (DM1 clásica). Obteniendo una p de 0.654 para OD y una p de 0.614 para OI. *Ver Cuadro 1*
- En relación con el tipo de hipoacusia en OD se encontró que 50 % de los sujetos presentaban audición normal y el otro 50% hipoacusia de tipo sensorial en el grupo 1 (DM1 asintomática); en sujetos sanos 60 % audición normal y 40% hipoacusia de tipo sensorial; en el grupo 3 40% audición normal y 60% hipoacusia de tipo sensorial. Con una p de 0.670. Para OI se encontró que 40% de los sujetos presentaron audición normal y 60% hipoacusia de tipo sensorial en el grupo 1 (DM1 asintomática); en sujetos sanos 60 % audición normal y 40% hipoacusia de

tipo sensorial; en el grupo 3(DM1 clásica) 40% audición normal y 60% hipoacusia de tipo sensorial. Con una p de 0.585. *Ver Cuadro 1*

- En la medición de caídas selectivas en frecuencias aguda en OD se observó en el grupo 1(DM1 asintomática) sin caídas selectivas en el 60% de los sujetos , 20% con caídas selectivas en umbral de hipoacusia superficial , 10% con caídas selectivas en umbral de hipoacusia media y 10% en umbral de hipoacusia severa ; en sujetos sanos, 70% no presentó caídas selectivas, 10% caídas selectivas en umbral de hipoacusia superficial y 20% en umbral de hipoacusia media; en el grupo 3(DM1 clásica), 30% no presentó caídas selectivas, 50% caídas selectivas en umbral de hipoacusia superficial y 20% en umbral de hipoacusia severa. Con una p de .296. *Ver Cuadro 1*
- En caídas selectivas en frecuencias agudas en OI se observó en el grupo 1 (DM1 asintomática)sin caídas selectivas en el 60% de los sujetos , 30% con caídas en umbral de hipoacusia media y 10% en umbral de hipoacusia severa ; en sujetos sanos 70% no presentó caídas selectivas, 10% caídas selectivas en umbral de hipoacusia superficial y 20% en umbral de hipoacusia media; en el grupo 3(DM1 clásica), 30% no presentó caídas selectivas, 50% caídas selectivas en umbral de hipoacusia superficial y 20% en umbral de hipoacusia severa. Con una p de .091. *Ver Cuadro 1*
- En caídas selectivas en frecuencias del habla en OD se observó en el grupo 1 (DM1 asintomática)sin caídas selectivas en el 80% de los sujetos, 10% con caídas en umbral de hipoacusia superficial y 10% en umbral de hipoacusia severa ; en sujetos sanos no se presentaron caídas selectivas; en el grupo 3(DM1 clásica), 90% no presentó caídas selectivas, y 10% en umbral de hipoacusia superficial. Con una p de .521. *Ver Cuadro 1*

- En caídas selectivas en frecuencias del habla en OI se observó en el grupo 1 (DM1 asintomática) sin caídas selectivas en el 90% de los sujetos, 10% con caídas en umbral de hipoacusia severa; en sujetos sanos no se presentaron caídas selectivas; en el grupo 3 (DM1 clásica), 90% no presentó caídas selectivas, y 10% en umbral de hipoacusia superficial. Con una p de 0.396. *Ver Cuadro 2*
- Al analizar caídas selectivas en frecuencias graves en OD y OI, se obtuvieron las mismas mediciones: Sin caídas selectivas el grupo 1 (DM1 asintomática) y en sujetos sanos; en el grupo 3 (DM1 clásica) se observó que 90% de los sujetos no presentaron caídas selectivas y 10% presentó caídas selectivas en umbral de hipoacusia superficial. Con una p de 0.355. *Ver Cuadro 2*
- En la Logaudiometría en OD, reportó como normal en 90% de los sujetos y en el 10% restante como de perfil sensorial en el grupo 1 (DM1 asintomática); en sujetos sanos fue normal en 70% de los sujetos y en el 30% restante como de perfil sensorial y en el grupo 3 (DM1 clásica) normal en 60% de los sujetos evaluados fue normal y en el 40% restante como de perfil sensorial. Con una p de 0.133. *Ver Cuadro 2*
- En la Logaudiometría en OI reportó como normal en 70% de los sujetos y en el 30% restante como de perfil sensorial en el grupo 1 (DM1 asintomática); en sujetos sanos fue normal en 70% de los sujetos y en el 30% restante como de perfil sensorial y en el grupo 3 (DM1 clásica) normal en 60% de los sujetos evaluados fue normal y en el 40% restante como de perfil sensorial. Con una p de 0.861. *Ver Cuadro 2*
- En la Timpanometría solo se obtuvieron curvas de tipo Ay As de Jerger en todos los oídos evaluados (descartando presencia de patología de oído medio); en OD se observó en el grupo 1 (DM1 asintomática) 50% de los sujetos con Curva A de Jerger y el 50% restante con curva As de Jerger; en sujetos sanos se observó 60%

con curva A de Jerger y el 40% restante con curva As de Jerger y en el grupo 3, 50% de los sujetos con Curva A de Jerger y el 50% restante con curva As de Jerger. Con una p de 0.875. En OI se observó en el grupo 1 (DM1 asintomática) 40% de los sujetos con Curva A de Jerger y el 60% restante con curva As de Jerger; en sujetos sanos se observó 70% con curva A de Jerger y el 30% restante con curva As de Jerger y en el grupo 3(DM1 clásica), 50% de los sujetos con Curva A de Jerger y el 50% restante con curva As de Jerger. Con una p de 0.366. Ver *Cuadro 2*

- Al evaluar Reflejos estapediales ipsilaterales en OD se observó en el grupo 1 (DM1 asintomática) 90% de los sujetos con reflejos estapediales presentes y el 10% restante con reflejos estapediales ausentes; en sujetos sanos se observó 60% con reflejos estapediales presentes, 10% con reflejos estapediales ausentes y 30% con reflejos estapediales parcialmente presentes y en el grupo 3(DM1 clásica), 40% de los sujetos con reflejos estapediales presentes, 40% con reflejos estapediales ausentes y 20% con reflejos estapediales parcialmente presentes. Con una p de 0.099. Ver *Cuadro 2*
- En los reflejos estapediales contralaterales en OD, se observó en el grupo 1(DM1 asintomática), 80% de los sujetos con reflejos estapediales presentes y el 20% restante con reflejos estapediales ausentes; en sujetos sanos se observó 60% con reflejos estapediales presentes, 10% con reflejos estapediales ausentes y 30% con reflejos estapediales parcialmente presentes y en el grupo 3(DM1 clásica), 40% de los sujetos con reflejos estapediales presentes, 40% con reflejos estapediales ausentes y 20% con reflejos estapediales parcialmente presentes. Con una p de 0.189. Ver *Cuadro 2*
- En los reflejos estapediales ipsilaterales en OI, se observó en el grupo 1(DM1 asintomática), 90% de los sujetos con reflejos estapediales presentes y el 10%

restante con reflejos estapediales ausentes; en sujetos sanos se observó 60% con reflejos estapediales presentes, 10% con reflejos estapediales ausentes y 30% con reflejos estapediales parcialmente presentes y en el grupo 3(DM1 clásica), 40% de los sujetos con reflejos estapediales presentes, 40% con reflejos estapediales ausentes y 20% con reflejos estapediales parcialmente presentes. Con una p de 0.099. *Ver Cuadro 2*

- En los reflejos estapediales contralaterales en OI se observó en el grupo 1(DM1 asintomática), 80% de los sujetos con reflejos estapediales presentes y el 20% restante con reflejos estapediales ausentes; en sujetos sanos se observó 60% con reflejos estapediales presentes, 10% con reflejos estapediales ausentes y 30% con reflejos estapediales parcialmente presentes y en el grupo 3(DM1 clásica), 40% de los sujetos con reflejos estapediales presentes, 40% con reflejos estapediales ausentes y 20% con reflejos estapediales parcialmente presentes. Con una p de 0.189. *Ver Cuadro 2*
- Para el análisis de frecuencias se utilizó la prueba  $X^2$  de Pearson. (Cuadro 1 y 2).
- Al analizar altas frecuencias en OD se observó en el grupo 1(DM1 asintomática), 20% de los sujetos con promedio de tonos puros PTA de 30 dBHL o menor, 20% con PTA de 31-50 dBHL, 50% con PTA de 51-70 dBHL y 10% con PTA de 71 dBHL o mayor; en sujetos sanos se observó 40% de los sujetos con PTA de 30 dBHL o menor, 30% con PTA de 31-50 dBHL, 30% con PTA de 51-70 dBHL y 0% con PTA de 71 dBHL o mayor y en el grupo 3(DM1 clásica), 10% de los sujetos con PTA de 30 dBHL o menor, 10% con PTA de 31-50 dBHL, 50% con PTA de 51-70 dBHL y 30% con PTA de 71 dBHL o mayor. *Ver Cuadro 3*
- Al analizar altas frecuencias en OI se observó en el grupo 1(DM1 asintomática), 10% de los sujetos con PTA de 30 dBHL o menor, 30% con PTA de 31-50 dBHL, 50% con PTA de 51-70 dBHL y 10% con PTA de 71 dBHL o mayor; en sujetos

sanos se observó 20% de los sujetos con PTA de 30 dBHL o menor, 50% con PTA de 31-50 dBHL, 30% con PTA de 51-70 dBHL y 0% con PTA de 71 dBHL o mayor y en el grupo 3(DM1 clásica), 10% de los sujetos con promedio de tonos puros PTA de 30 dBHL o menor, 10% con PTA de 31-50 dBHL, 50% con PTA de 51-70 dBHL y 30% con PTA de 71 dBHL o mayor. *Ver Cuadro 3*

- Al analizar reproducibilidad global de emisiones otoacústicas transientes en OD se observó en el grupo 1(DM1 asintomática), 50% de los sujetos con reproducibilidad de 74% o menor, 0% con reproducibilidad de 75-79% y 50% con reproducibilidad de 80% o mayor ; en sujetos sanos se observó 10% de los sujetos con reproducibilidad de 74% o menor, 10% con reproducibilidad de 75-79% y 80% con reproducibilidad de 80% o mayor; en el grupo 3(DM1 clásica), se observó 40% de los sujetos con reproducibilidad de 74% o menor, 50% con reproducibilidad de 75-79% y 10% con reproducibilidad de 80% o mayor. *Ver Cuadro 4*
- Al analizar reproducibilidad global de emisiones otoacústicas transientes en OI se observó en el grupo 1(DM1 asintomática), 50% de los sujetos con reproducibilidad de 74% o menor, 0% con reproducibilidad de 75-79% y 50% con reproducibilidad de 80% o mayor ;en sujetos sanos se observó 10% de los sujetos con reproducibilidad de 74% o menor, 10% con reproducibilidad de 75-79% y 80% con reproducibilidad de 80% o mayor; en el grupo 3(DM1 clásica), se observó 50% de los sujetos con reproducibilidad de 74% o menor, 40% con reproducibilidad de 75-79% y 10% con reproducibilidad de 80% o mayor. *Ver Cuadro 4*
- En la audiometría de altas frecuencias en OD se obtuvo una media de 49.60 dB en el grupo 1(DM1 asintomática), media 42.00 dB y 67.00 dB respectivamente en grupo 2 y 3, con **diferencias estadísticamente significativas**. Con una p de **0.005**. *Ver Cuadro 5*

- Al evaluar la audiometría de altas frecuencias en OI se observó un promedio de 52.70 dB, 40.00 dB y 63.00 dB en cada grupo respectivamente, con **diferencias estadísticamente significativas**. Con una p de **0.034**. *Ver Cuadro 5*
- En las figuras 1 y 2 se presentan la dispersión de los datos de la audiometría de altas frecuencias en oído derecho y oído izquierdo, en las cuales se obtuvieron **diferencias estadísticamente significativas**.
- La reproductibilidad global de las emisiones otoacústicas transientes en OD reportaron en el grupo de Distrofia asintomática una media de 69.60% de reproducibilidad, en sujetos sanos de 82.80% y en grupo de distrofia clásica de 72.00%. Con una p de 0.306. En la evaluación de la reproductibilidad global de las emisiones otoacústicas transientes en OI se obtuvo 68.90% de reproducibilidad en grupo 1(DM1 asintomática), 87.70% en sujetos sanos y 71.90% en el grupo 3(DM1 clásica). Con una p de 0.103. Se observan diferencias en las mediciones, estadísticamente no significativas. *Ver Cuadro 5*
- Para su análisis se empleó la prueba ANOVA .

**Cuadro 1 Características sociodemográficas y audiológicas de los pacientes.**

Características	Grupo 1 Distrofia Asintomática n=10		Grupo 2 Controles Sanos n=10		Grupo 3 Distrofia Clásica n=10		p*
	n	%	n	%	n	%	
<b>Antecedentes HF</b>							
Con antecedentes	10	100	0	0	10	100	.000
Sin antecedentes	0	0	10	100	0	0	
<b>Origen Ant HF</b>							
Padre	9	90	0	0	9	90	.000
Madre	1	10	0	0	1	10	
<b>Co-Morbilidad</b>							
Ninguna	7	70	7	70	7	70	1.000
DM	3	30	3	30	3	30	
<b>Audiometría</b>							
<b>Convencional OD</b>							
Normal	3	30	5	50	1	10	.654
Superficial	2	20	1	10	3	30	
Media	1	10	1	10	1	10	
Caídas	4	40	3	30	5	50	
<b>Convencional OI</b>							
Normal	3	30	5	50	1	10	.614
Superficial	2	20	1	10	3	30	
Media	1	10	1	10	1	10	
Caídas	4	40	3	30	5	50	
<b>Tipo Hipoacusia OD</b>							
Normal	5	50	6	60	4	40	.670
Sensorial	5	50	4	40	6	60	
<b>Tipo Hipoacusia OI</b>							
Normal	4	40	6	60	4	40	.585
Sensorial	6	60	4	40	6	60	
<b>Caidas selectivas en</b>							
<b>Agudos OD</b>							
Sin Caídas	6	60	7	70	3	30	.296
Superficial	2	20	1	10	5	50	
Media/Mod.	1	10	2	20	2	20	
Severa	1	10	0	0	0	0	
<b>Caidas selectivas en</b>							
<b>agudos OI</b>							
Sin Caídas	6	60	7	70	3	30	.091
Superficial	0	0	1	10	5	50	
Media/Mod.	3	30	2	20	2	20	
Severa	1	10	0	0	0	0	
<b>Caidas selectivas en</b>							
<b>frec habla OD</b>							
Sin caída	8	80	10	100	9	90	.521
Superficial	1	10	0	0	1	10	
Severa	1	10	0	0	0	0	

\*  $\chi^2$  de Pearson (p<0.05) significativa

**Cuadro 2 Otras Características Audiológicas.**

Características	Grupo 1 Distrofia Asintomática n=10		Grupo 2 Controles Sanos n=10		Grupo 3 Distrofia Clásica n=10		p*
	n	%	n	%	n	%	
<b>Caidas selectivas en frec habla OI</b>							
Sin caída	9	90	10	100	9	90	.396
Superficial	0	0	0	0	1	10	
Severa	1	10	0	0	0	0	
<b>Caidas selectivas en graves OD</b>							
Sin Caídas	10	100	10	100	9	90	.355
Superficial	0	0	0	0	1	10	
<b>Caidas selectivas en graves OI</b>							
Sin Caídas	10	100	10	100	9	90	.114
Superficial	0	0	0	0	1	10	
<b>Tipo de caídas</b>							
Sin Caídas	3	30	7	70	3	30	.114
Sensorial	7	70	3	30	7	70	
<b>Logaudiometría OD</b>							
Normal	9	90	7	70	6	60	.133
Perf-Sens	1	10	3	30	4	40	
<b>Logaudiometría OI</b>							
Normal	7	70	7	70	6	40	.861
Perf-Sens	3	30	3	30	4	40	
<b>Timpanometría OD</b>							
Tipo A	5	50	6	60	5	50	.875
Tipo As	5	50	4	40	5	50	
<b>Timpanometría OI</b>							
Tipo A	4	40	7	70	5	50	.366
Tipo As	6	60	3	30	5	50	
<b>Reflejos estapediales ipsilaterales OD</b>							
Presente	9	90	6	60	4	40	.099
Ausente	1	10	1	10	4	40	
Parc. presente	0	0	3	30	2	20	
<b>Reflejos estapediales contralaterales OD</b>							
Presente	8	80	6	60	4	40	.189
Ausente	2	20	1	10	4	40	
Parc. presente	0	0	3	30	2	20	
<b>Reflejos estapediales ipsilaterales OI</b>							
Presente	9	90	6	60	4	40	.099
Ausente	1	10	1	10	4	40	
Parc. presente	0	0	3	30	2	20	
<b>Reflejos estapediales contralaterales OI</b>							
Presente	8	80	6	60	4	40	.189
Ausente	2	20	1	10	4	40	
Parc. presente	0	0	3	30	2	20	

\*  $\chi^2$  de Pearson (p<0.05) significativa.

**Cuadro 3.- Análisis descriptivo de audiometría de altas frecuencias**

	Grupo 1 Distrofia Asintomática	Grupo 2 Sujetos sanos	Grupo 3 Distrofia Clásica
<b>Promedio de tonos de 30 dBHL o menor</b>	20% OD 10% OI	40% OD 20% OI	10% OD 10% OI
<b>Promedio de tonos de 31 – 50 dBHL</b>	20% OD 30% OI	30% OD 50% OI	10% OD 10% OI
<b>Promedio de tonos de 51-70 dBHL</b>	50% OD 50% OI	30% OD 30% OI	50% OD 50% OI
<b>Promedio de tonos de mayor a 70 dBHL</b>	10% OD 10% OI	0% OD 0% OI	30% OD 30% OI

**Cuadro 4.- Análisis descriptivo de reproducibilidad global de emisiones otoacústicas transientes**

	Grupo 1 Distrofia Asintomática	Grupo 2 Sujetos sanos	Grupo 3 Distrofia Clásica
<b>Reproducibilidad de 74% o menor</b>	50% OD 50% OI	10% OD 10 OI	40% OD 50% OI
<b>Reproducibilidad de 75 – 79%</b>	0% OD 0% OI	10% OD 10% OI	50% OD 40% OI
<b>Reproducibilidad de 80% o mayor</b>	50% OD 50% OI	80% OD 80% OI	10% OD 10% OI

**Cuadro 5.- Análisis comparativo de audiometría de altas frecuencias y reproducibilidad global de emisiones otoacústicas transientes.**

Variable	Grupo 1 Distrofia Asintomática n=10	Grupo 2 Sujetos sanos n=10	Grupo 3 Distrofia Clásica n=10	Valor F*	p
<b>Edad en años</b>	X 54.30±15.83 (IC.95% 42.97-65.62)	X 54.30±15.83 (IC.95% 42.97-65.62)	X 54.30±15.83 (IC.95% 42.97-65.62)	.000	1.000
<b>Audiometría de Altas Frecuencias OD</b>	X 49.60±20.18 (IC 95% 35.16-64.03)	X 42.00±16.53 (IC 95% 30.17-53.82)	X 67.00±8.23 (IC.95% 61.11-72.88)	6.583	<b>0.005</b>
<b>Audiometría de Altas Frecuencias OI</b>	X 52.70±20.25 (IC.95% 38.21-67.18)	X 40.00±15.18 (IC.95% 29.84-51.56)	X 63.00±18.28 (IC.95% 49.91-76.08)	3.832	<b>0.034</b>
<b>Rep Global EOA OD</b>	X 69.60±31.02 (IC.95% 47.40-91.79)	X 82.80±10.33 (IC.95% 75.40-90.19)	X 72.00±10.20 (IC.95% 65.10-79.69)	1.237	0.306
<b>Rep Global EOA OI</b>	X 68.90±30.21 (IC.95% 45.85-91.94)	X 87.60±9.64 (IC.95% 80.70-94.49)	X 71.90±9.48 (IC.95% 65.15-78.68)	2.478	0.103

\* Prueba ANOVA (p&lt;0.05) significativa

Figura 1. Gráfico de dispersión de datos en altas frecuencias en Oído derecho.

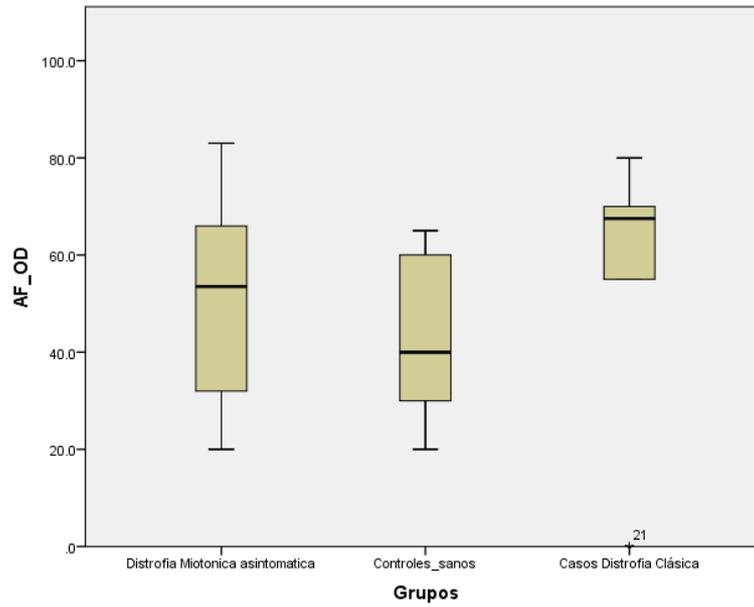
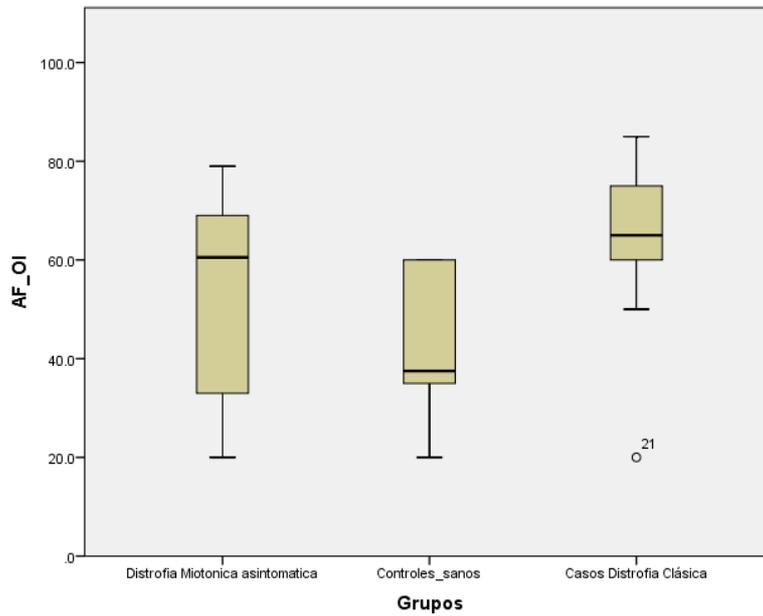


Figura 2 Gráfico de dispersión de datos en altas frecuencias en Oído izquierdo



## DISCUSION

La DM1 es una patología discapacitante y multisistémica, considerandose la forma más común de las distrofias musculares del adulto, cuya principal característica es la degeneración muscular progresiva asociada a debilidad y pérdida en el tejido muscular.

En pacientes con DM1 la valoración audiológica está pobremente estudiada, y el mecanismo de ésta disminución auditiva permanece poco entendida.<sup>15,16</sup> Recientemente, ha habido un gran interés en estudiar la función auditiva en las enfermedades nerviosas y musculares, ya que al parecer se presentan afectaciones comunes en estos pacientes, las cuales podrían ser tratadas tempranamente.<sup>15,16</sup>

Debido a esto en el presente trabajo fue de principal interés analizar un grupo de individuos portadores de la mutación para DM1 que aún no presentan los signos característicos de la enfermedad (sujetos asintomáticos) con la finalidad de evaluar las etapas iniciales de la patología. Este análisis es un reto, ya que la muestra del presente estudio es muy valiosa, debido a que es muy difícil identificar individuos asintomáticos, para lo cual se necesitó analizar alrededor de 85 familias para identificar a este grupo de individuos portadores. A la fecha, no existe ningún reporte en individuos asintomáticos, por lo que el presente trabajo presenta datos originales no planteados anteriormente en la literatura. Ante este panorama decidimos analizar a un grupo de sujetos con distrofia miotónica clásica y familiares sanos sin la patología para realizar un estudio pareado por edad y sexo.

En nuestros pacientes encontramos elevada prevalencia de pérdida auditiva en altas frecuencias como se había reportado anteriormente por Huygen PL, y cols<sup>17</sup> sin embargo la confirmación en un mayor número de pacientes que valida estos hallazgos se ha reportado recientemente<sup>15,16</sup>, interesantemente, dichas afectaciones fueron visibles con

menor gravedad en el grupo de individuos asintomáticos, implicando una disfunción precoz del sistema auditivo no sintomática, en específico de la vuelta basal coclear.

Se sugiere que la duración de la enfermedad y la pérdida auditiva están íntimamente relacionadas, sin embargo de acuerdo a nuestros resultados parece que dichas anomalías inician en etapas tempranas de la patología con una progresión lenta y crónica, por lo que es complicado que un paciente refiera problemas audiológicos.

La hipoacusia de altas frecuencias en pacientes con DM1 ha sido previamente reportada <sup>15,16,17</sup>, pero el mecanismo de esta falla auditiva permanece pobremente entendida, en estudios previos se realizaron audiometrías de tonos puros donde encontraron pérdidas auditivas en altas frecuencias <sup>15,16,17</sup> solo 2 autores hacen referencia a pérdidas también en las frecuencias bajas <sup>15,16</sup> ninguno reporta anomalías en la timpanometría, al igual que nuestro estudio.

Pisani y Balatsouras <sup>15,16</sup> realizaron emisiones otacústicas en sus estudios y las reportan como normales, mientras que nosotros encontramos la reproductibilidad global disminuida en los grupos de distrofia asintomática y clásica, sin embargo no se presentó una diferencia estadísticamente significativa.

En los otros estudios no se ha tomado en cuenta la audiometría de altas frecuencias que a pesar de no ser una batería cien por ciento confiable debido a que no está 100% estandarizada arroja datos importantes acerca de la pérdida auditiva en nuestros pacientes ya que a pesar de presentar audición normal en la audiometría tonal convencional, muchos de nuestros pacientes presentaron caídas abruptas cuando se les realizó esta prueba.

La explicación para la hipoacusia en las altas frecuencias puede ser el retraso de la onda auditiva entre la cóclea y el nervio coclear. <sup>17</sup> El funcionamiento de las células ciliadas externas no ha sido completamente investigado en DM1, se especula que existe una alteración en la electro movilidad de estas células o puede estar relacionada a una unión

o ensamble alterno irregular de los canales iónicos de la miosina del citoesqueleto que interviene con los canales de la membrana de las CCE. <sup>15,16</sup>

A la fecha se ha identificado, que en DM1 existe alteraciones de diversos canales iónicos, principalmente los canales de cloro, los cuales se afectan debido a un aberrante mecanismo de procesamiento alternativo, lo que origina isoformas diferentes de estas proteínas, lo que implicaría una disminución en su actividad normal funcional <sup>20,21</sup> no obstante aún no se conoce la totalidad de moléculas implicadas en estos procesos celulares lo cual podrían tener un efecto mayor en diferentes órganos específicos, en este caso a nivel coclear. Tomando en cuenta la anatomía coclear, dicho cambio tal como afirman Pisani y Balatsouras <sup>15,16</sup> podría relacionarse con los cambios a nivel de las altas frecuencias con el daño en la base coclear por el impacto de la onda viajera sobre estas frecuencias y la necesidad de las células ciliadas externas de contraerse para adaptarse a este fenómeno, ya que su contracción es casi similar a la de los músculos esqueléticos podríamos inferir que estas células también presentan algún tipo de miotonía, o los cambios iónicos que afectan generalmente a los canales de calcio podrían estar afectando el adecuado funcionamiento de estas células.

El presente estudio presenta diversas ventajas a lo reportado anteriormente, es importante recalcar que no hay reportes previos de realización de este estudio a sujetos con DM1 asintomática y que la mayoría de estos estudios se han realizado en cohortes muy pequeñas, ya que varían entre los 13 y los 25 pacientes estos son de distrofia clásica, nosotros logramos realizar el estudio a 10 pacientes de distrofia asintomática los cuales son más complicados de encontrar y realizar estas mediciones, en los que se pudo observar un patrón repetitivo en cuanto a los estudios realizados.

Estos estudios podrían confirmar degeneración leve en etapas tempranas de la patología, con lo cual es posible realizar tratamiento previo para evitar un incremento en la severidad sintomatológica. Con los resultados obtenidos nuestras recomendaciones a los pacientes,

fueron evitar la exposición a ambientes ruidosos, así como de medicamentos ototóxicos, control estricto de la enfermedad y vigilancia audiológica anual.

## **CONCLUSIÓN**

En este estudio nuestra población no presento grandes alteraciones (ya que no hubo diferencias estadísticamente significativas) en la valoración audiológica que comprendió la audiometría convencional, logaudiometría y timpanometría, resultados acordes a la bibliografía previamente expuesta.

Las emisiones otoacústicas demostraron que las células ciliadas externas están comprometidas aunque sin llegar a tener significancia estadística, la bibliografía señala que el oído izquierdo es lo más frecuente que se afecte, sin embargo en nuestro estudio la afección fue prácticamente igual de forma bilateral.

La audiometría de altas frecuencias ha demostrado tanto en este estudio y otros que es una herramienta útil para demostrar una disfunción de la vuelta basal coclear.

La valoración y seguimiento audiológico de los pacientes con distrofia miotónica debería ser parte de la valoración y el seguimiento integral de los pacientes con distrofia miotónica tipo 1 tanto en su forma clásica como asintomática.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. - Magaña J, Leyva-García N, Cisneros B. "Patogénesis de la distrofia miotónica tipo 1". *Gac Méd Méx*, 145; 2009: 331-337
2. - Magaña J, , Cisneros B. "Perspectives on gene therapy in myotonic dystrophy type 1". *Journal of Neuroscience Research* 89; 2011: 275–285
3. - Magaña J, , Cisneros B. "Myotonic Dystrophy Type 1 (DM1):from the Genetics to Molecular Mechanisms". *Muscular Dystrophy*. InTechOpen. 2012: 47-72.
4. - D'Angelo MG, Bresolin N. Cognitive impairment in neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 2006;34:16-33.
5. - Bird TD. Myotonic dystrophy type I. *Gene clinics: clinical genetic information resource* [data base on line]. University of Washington, Seattle.
6. - Brook D, McCurrach M, Harley H, Buckler A, Church D, Aburatani H et al. "Molecular Basis of Myotonic Dystrophy: Expansion of a Trinucleotide (CTG) Repeat at the 3' End of a Transcript Encoding a Protein Kinase Family Member". *Cell*. 1992; 68: 799-808.
7. - Thornton C. "Myotonic Dystrophy". *Neurol Clin*. 2014; 14: 705–719.
8. - Theerasasawat S, Papsing C, Pulkes T. "CTG repeat lengths of the DMPK gene in myotonic dystrophy patients compared to healthy controls in Thailand". *Journal of Clinical Neuroscience*.2010;17:1520–1522.
9. - Kumar A, Agarwai S, Agarwal D, Phadke S. "Myotonic dystrophy type 1 (DM1): A triplet repeat expansion disorder". *Gene*. 2013; 522: 226-230.
10. - Timchenko L, Monckton D, Caskey T. "Myotonic dystrophy: an unstable CTG repeat in a protein kinase gene". *Cell Biology*. 1995; 6: 13-19
11. - Aslanidis C, Jansen G, Amemiya C, Shutler G, Mahadevan M, et al. Cloning of the essential myotonic dystrophy region and mapping of the putative defect. *Nature* 1992;355(6360):548–51.
12. - De Antonio M, Dogan C, Hamroun D, Mati M, Zerrouki S, Eymard B et al. "Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: A systematic registry-based study with implications for disease classification". *Revue Neurologique*. 172 (2016) : 572-580.
13. - Khoshbakht R, Soltanzadeh A, Zamani B, Abdi S, Gharagozli K, Kahrizi K, Nafissi S. "Correlation between distribution of muscle weakness, electrophysiological findings and CTG expansion in myotonic dystrophy". *Journal of Clinical Neuroscience* 2014;21:1123–1126

14. - Magaña J, Cortés-Reynosa P, Escobar-Cedillo R, Gómez R, Leyva-García N, Cisneros B. "Distribution of CTG repeats at the DMPK gene in myotonic dystrophy patients and healthy individuals from the Mexican population". *Mol Biol Rep* (2011) 38:1341–1346.
15. - Pisani V, Tirabasso A, Mazzone S, Terracciano C, Botta A, Novell G, et al. "Early subclinical cochlear dysfunction in myotonic dystrophy type 1" *European Journal of Neurology* 2011, 18: 1412–1416.
16. - Balatsouras DG, Felekis D, Panas M, Xenellis J, Koutsis G, Kladi A, Korres SG. Inner ear dysfunction in myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurol Scand*: 2013;127: 337–343.
17. - Huygen P, Verhagen W, Noten J. "Auditory Abnormalities, including precocious presbycusis in myotonic dystrophy." *Audiology*. 1994; 33: 73-84.
18. - Wright R, Glantz R, Butcher J. "Hearing Loss in Myotonic Dystrophy". *Ann Neurol*. 1988; 23: 202-203.
19. - Harper PS, Harley HG, Reardon W, Shaw DJ. Anticipation in myotonic dystrophy: new light on an old problem. *Am J. Hum. Genet*. 1992;51:10-6.
20. - Udd B, Krahe R. "The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges". *Lancet Neurol* 2012; 11: 891–905.
21. - Meola G, Cardani R. "Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms". *Biochimica et Biophysica Acta*.2015; 1852:594–606.
22. - Zerylnick C, Torroni A, Sherman S, Warren S. "Normal Variation at the Myotonic Dystrophy Locus in Global Human Populations" . *Am.J. Hum. Genet*. 1995; 56:123-130.
23. - Katz J, *Handbook of clinical audiology*, fifth edition 2002. Lippincott Williams & Wilkins
24. - BIAP Recommendation n° 02/1 bis audiometric classification of hearing impairments,1996
25. - Lehnhardt E. *Práctica de la Audiometría*, editorial Panamericana. Argentina 1992.
26. - De Sebastián G, Badaraco JJ. *Audiología práctica*. Editorial Médica Panamericana. 4ª edición, 1992.
27. - Perello, J. *Exploración Audi fonológica*. Ed. Científico medica, Barcelona España 1980
28. - Gutiérrez F.I., Osorio E., Estandarización en la audiometría de altas frecuencias. *An. Otorrinolaringol*. 2001; 46 : 107-109.
29. - Collins E. "Injury to the ears among battle casualties of the western desert"

J.Laryng.Oto]. 1994; 59: 1-15.

30. - Moore, D.A. "A review of the nature and problem of impulse noise damage of The soldiers hearing and Its prevention". J. Roy. Army Med. Cps. 1976;122:158-169.

31. - Charles D., Eustachian tube: structure, function, role in otitis media. Bluestone BC Deker Inc 2005.

32. - Suárez H, Velluti R. A. La Cóclea, Fisiología y Patología. Ediciones Trilce, 2001.

33. - Uribe E R, Durand J.A. Bases técnicas y fisiológicas de las emisiones otoacústicas transitorias. An ORL Mex Vol 50, No 4, 2005.

34. - Poblano A, Flores B."La utilidad clínica de las emisiones otoacústicas", Temas básicos de audiología. Aspectos médicos. Instituto de la Comunicación Humana,Trillas, México, 2003.

35. - Robinette M,S; Glatke T, J. Otoacoustic emissions Clinical Applications New York Thieme, 1997: 63-109, 151-202.

36. - Zimatore G, Giuliani A, Parlapiano C, Grisanti G, Colosimo A. Revealing deterministic structures in click-evoked otoacoustic emissions. J Appl Physiol 2000; 88:1431-7.

37. - Boix J. Acústica y audiometría. Editorial Club Universitario, 2010.

## ANEXO 1

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



Subdirección de Audiología, Foniatría y Patología de lenguaje

Carta de consentimiento informado

Protocolo "Características audiológicas en pacientes con diagnóstico molecular de distrofia miotónica tipo1.  
Estudio comparativo entre distrofia miotónica Yipo 1 clasica y asintomática"

México D.F., a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 20 \_\_\_\_\_

Por este conducto doy mi consentimiento para recibir la valoración audiológica misma que no pone en peligro mi vida, toda vez que el Médico me explique lo relacionado con mi padecimiento y el tratamiento a seguir. Así como el participar en el protocolo de Investigación Clínica de la Institución referente a la Distrofia Miotónica tipo I.

Me comprometo a RESPETAR las citas médicas, acudir a todos los servicios donde se me envíe. Así mismo, tengo obligación de acudir a mi cita el día y hora programada con mi médico.

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Responsable o tutor del paciente: \_\_\_\_\_

No. De registro: \_\_\_\_\_

Telefono: \_\_\_\_\_

Firma del paciente o responsable o tutor: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre del testigo: \_\_\_\_\_

FIRMA: \_\_\_\_\_

Rafael Rojano González

Médico Residente de la Especialidad en Audiología, Otoneurología y Foniatría.

Cédula Profesional. 8599564

FIRMA: \_\_\_\_\_

Diana Judith Gutiérrez Tinajero

Médico Adscrito al servicio de Audiología

Cédula Profesional: 2577838

Calz. Mexico Xochimilco No. 289 Col. Arenal de Guadalupe, C.P. 14389 Tel. 59991000

## ANEXO 2

### CUESTIONARIO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS



Historia clínica del protocolo "Características audiológicas en pacientes con diagnóstico molecular de distrofia miotónica tipo1. Estudio comparativo entre distrofia miotónica Yipo 1 clasica y asintomática"

Nombre:

Escolaridad:

Edad:

Lugar de residencia:

No de registro:

Antecedentes heredofamiliares:

Malformaciones de oído

Distrofia miotónica tipo 1

Hipertensión arterial sistémica:

Diabetes mellitus:

Cáncer:

Antecedentes personales no patológicos:

Tabaquismo:

Alcoholismo:

Antecedentes personales patológicos:

Cirugías:

Diabetes mellitus:

Hipertensión arterial:

Traumatismos craneoencefálicos:

Infecciones de vías respiratorias:

Otorreas:

Otorragias:

Uso de ototóxicos:

Exposición a ruido:

Padecimiento actual:

Hipoacusia

Acúfeno

Sensación de plenitud

Algiacusia

Dr. Rafael Rojano González

Médico Residente de la Especialidad en Audiología, Otoneurología y Foniatría.