



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina
Departament de Cirurgia
Unitat Docent "Vall d'Hebron"

Función vestibular en la mutación A1555G del ADN mitocondrial

**Tesis doctoral presentada por
Carmen Margarita Mesa Marrero**

Directores de la tesis doctoral
Prof. Dra. Ana M^a García Arumí y Prof. Dr. Pedro Quesada Marín

“Si tu intención es describir la verdad, hazlo con sencillez y la elegancia déjasela al sastre”

Albert Einstein

AGRADECIMIENTOS

Si escribo estos agradecimientos es porque la tesis está acabada. Es un momento de alegría pero no siempre fue así.

Esta tesis es fruto de un arduo trabajo de años de duración con innumerables momentos vividos, unos ilusionantes y esperanzadores y otros de desánimo y frustración. Son muchas las personas que la han hecho posible y con las que he compartido múltiples facetas de su elaboración. Cada uno de ellas me ha prestado una ayuda inestimable. A todos, tanto a los que citaré individualmente como a los que no, les doy mi más sincero agradecimiento.

A la Dra. Ana M^o García Arumí, directora y verdadero motor del proyecto, por su experiencia cuando comenzó a gestarse esta tesis como una idea vaga y ella me ayudó a concretarla; por su inmunidad frente al desánimo cuando se puso en marcha el proyecto y llegaron las primeras dificultades; por su disponibilidad y dedicación en estos últimos meses aportando objeciones y correcciones siempre oportunas en la elaboración del texto final.

Al Prof. Pedro Quesada Marín, auténtico luchador y trabajador incombustible, que como Jefe de Servicio me guió en mis primeros años por la especialidad de otorrinolaringología y que de su sabiduría aprendí un poco de la vida y mucho de la profesión.

A Juan Piñas, coautor moral de esta tesis, por su amor incondicional, por sacrificar su tiempo en pos de mi sueño, por creer en mí desde el primer momento y alentarme cuando el cansancio, la decepción o el fracaso me vencían. Gran parte de esta tesis le pertenece a él.

A mis hijos, Matías y Nicolás, a los que he robado miles de horas de dedicación como madre, y que sin ser conscientes, me han servido de acicate para avanzar un poco cada día.

A mis padres, Don Francisco Mesa Verde y Doña Araceli Marrero Ramos, porque de su espíritu de lucha, su constancia y su fuerza aprendí que hasta las misiones más difíciles son posibles; porque son el espejo donde siempre me miré y en el que me veo reflejada: “ellos son un poco yo y yo soy mucho ellos”.

A mis hermanos, María José, Alicia, y Víctor, compañeros de infancia, de juegos, de riñas y de ilusiones, porque juntos imaginamos un futuro de sueños que se hacen realidad.

A mi abuela, Maye, porque siempre creyó, con esa ceguera de amor que padeció desde que nació, que hubiera ganado cualquier concurso de televisión al que me hubiera presentado, ¿cómo no iba a creer también que presentaría mi tesis?

A Loreto Piñas, por prestarme un remanso de paz como es su casa para trabajar.

A Christiane Zschaeck, compañera de residencia, porque los primeros años de este proyecto fue mi apoyo incondicional, mi mano derecha, compañera infatigable y amiga leal.

Al Servicio de Bioquímica y Patología Molecular, concretamente a la Dra. Elena García Arumí y al Dr. J. Antoni Andreu por la determinación genética de la mutación A1555G del ADN mitocondrial.

Al Servicio de Neurofisiología, a la Dra. M^a Teresa Minoves y la Dra. Dulce Moncho, por la realización de los potenciales evocados vestibulares miogénicos.

A Mariona Padrell, enfermera del Servicio de Otorrinolaringología, por esas tardes compartidas realizando las videonistagmografías en unas consultas desoladas.

A mi actual jefa y compañeros del Hospital de Viladecans, a mis antiguos compañeros residentes y facultativos, y a otros miembros del personal sanitario y administrativo del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Vall d’Hebrón, por su comprensión, apoyo y colaboración en los diferentes momentos de elaboración de este proyecto.

A Cristian Tebé por la ayuda en la estadística de este trabajo.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	9
1.1	JUSTIFICACIÓN	10
1.2	ANTECEDENTES DEL TEMA Y ESTADO ACTUAL	12
1.3	GENÉTICA MITOCONDRIAL	12
1.3.1	ADN MITOCONDRIAL	12
1.3.2	MUTACIONES PUNTUALES EN EL ADNMT	16
1.3.3	ENFERMEDADES MITOCONDRIALES	19
1.3.4	MUTACIÓN A1555G DEL ADNMT	24
1.4	AMINOGLUCÓSIDOS	30
1.4.1	CARACTERÍSTICAS	30
1.4.2	TOXICIDAD DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS	31
1.4.3	MECANISMO DE OTOTOXICIDAD	33
1.5	PRUEBAS CALÓRICAS	37
1.5.1	CARACTERÍSTICAS	37
1.5.2	HNS MITOCONDRIAL Y PRUEBAS CALÓRICAS	38
1.5.3	AMINOGLUCÓSIDOS Y PRUEBAS CALÓRICAS	39
1.6	POTENCIALES EVOCADOS VESTIBULARES MIOGÉNICOS CERVICALES	41
1.6.1	CARACTERÍSTICAS	41
1.6.2	HNS MITOCONDRIAL Y PEVMC	44
1.6.3	AMINOGLUCÓSIDOS Y PEVMC	44
2	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	46
2.1	HIPÓTESIS	47
2.2	OBJETIVOS	47
2.2.1	OBJETIVO PRINCIPAL	47

2.2.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS	47
3	MATERIAL Y MÉTODO	49
3.1	TIPO DE DISEÑO	50
3.2	ASPECTOS ÉTICOS	50
3.3	DOCUMENTACIÓN	51
3.4	POBLACIÓN DE ESTUDIO	51
3.5	CRITERIOS DE SELECCIÓN DE SUJETOS	51
3.5.1	<u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u>	51
3.5.2	<u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u>	52
3.6	MÉTODO	53
3.6.1	ESTUDIO DESCRIPTIVO	53
	<i>AUDIOMETRÍA</i>	53
	<i>PRUEBAS CALÓRICAS</i>	55
	<i>POTENCIALES EVOCADOS VESTIBULARES MIOGÉNICOS CERVICALES (PEVMC)</i>	57
3.6.2	ANÁLISIS GENÉTICO	59
3.6.3	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	61
4	RESULTADOS	63
4.1	DESCRIPTIVA DE LA MUESTRA	64
4.1.1	PACIENTES Y FAMILIAS	64
4.1.2	EDAD Y SEXO	64
4.1.3	AMINOGLUCÓSIDOS	65
4.1.4	CLÍNICA VESTIBULAR Y ACÚFENOS	67
4.1.5	PÉRDIDA AUDITIVA	69
4.1.6	CURVA AUDIOMÉTRICA	70
4.1.7	PRUEBAS CALÓRICAS	72
4.1.8	POTENCIALES EVOCADOS VESTIBULARES MIOGÉNICOS CERVICALES	72
4.2	AUDICIÓN	73
4.2.1	AMINOGLUCÓSIDOS Y AUDICIÓN	73
4.2.2	AMINOGLUCÓSIDOS Y CURVA AUDIOMÉTRICA	76
4.2.3	EDAD Y AUDICIÓN Y CONSUMO DE AMINOGLUCÓSIDOS	77
4.2.4	RELACIÓN EDAD, SEXO, FAMILIA, AUDICIÓN Y AMINOGLUCÓSIDOS	78
4.3	PRUEBAS CALÓRICAS	78
4.3.1	EDAD Y PC	78
4.3.2	AMINOGLUCÓSIDOS Y PC	79

4.3.3	AUDICIÓN Y PC	79
4.3.4	CLÍNICA VERTIGINOSA Y PC	82
4.3.5	FAMILIA Y PC Y AUDICIÓN	83
4.4	POTENCIALES EVOCADOS VESTIBULARES MIOGÉNICOS CERVICALES	83
4.4.1	EDAD Y PEVMc	83
4.4.2	AMINOGLUCÓSIDOS Y PEVMc	83
4.4.3	AUDICIÓN Y PEVMc	84
4.4.4	CLÍNICA VESTIBULAR Y PEVMc	87
4.4.5	FAMILIA, PEVMc Y AUDICIÓN	87
4.5	PC Y PEVMc	88
4.5.1	AMINOGLUCÓSIDOS Y PC Y PEVMc	88
4.5.2	AUDICIÓN Y PC Y PEVMc	89
5	DISCUSIÓN	92
5.1	ESTUDIO DESCRIPTIVO	93
5.1.1	SEXO Y EDAD	93
5.1.2	FAMILIA	95
5.1.3	AMINOGLUCÓSIDOS	96
5.1.4	CLÍNICA VESTIBULAR Y ACÚFENOS	98
5.1.5	PÉRDIDA AUDITIVA	99
5.1.6	LA CURVA AUDIOMÉTRICA	101
5.2	RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES	102
5.2.1	EDAD Y AUDICIÓN	102
5.2.2	EDAD Y AMINOGLUCÓSIDOS	102
5.2.3	AMINOGLUCÓSIDOS Y AUDICIÓN	103
5.2.4	AMINOGLUCÓSIDOS Y CURVA AUDIOMÉTRICA	105
5.2.5	AMINOGLUCÓSIDOS, EDAD Y AUDICIÓN	106
5.2.6	AMINOGLUCÓSIDOS, EDAD, SEXO Y FAMILIA	106
5.3	ESTUDIO DE LA FUNCIÓN VESTIBULAR	107
5.3.1	PRUEBAS CALÓRICAS	107
5.3.2	PEVMc	112
5.3.3	PC Y PEVMc	115
6	LIMITACIONES	117
6.1	DE LA MUESTRA	118
6.2	DE LA RECOGIDA DE DATOS	118

6.3 DE LAS TÉCNICAS DE FUNCIÓN VESTIBULAR	118
7 CONCLUSIONES	120
BIBLIOGRAFÍA	122
ABREVIATURAS	141
ANEXOS	143
ANEXO I Y ANEXO II	

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Justificación

La mutación A1555G del ADNmt es la causa más frecuente conocida de hipoacusia neurosensorial no sindrómica de origen mitocondrial. La prevalencia real de la mutación A1555G es incierta pero parece ser más frecuente en algunas poblaciones como la española.

Las enfermedades mitocondriales son generalmente multisistémicas sin embargo la mutación A1555G tiene especificidad por el oído. La afectación auditiva en esta patología está bien descrita pero poco se conoce en relación a la función vestibular.

La expresión fenotípica de la mutación es muy variable entre individuos y familias, observándose desde normalidad auditiva hasta hipoacusias precoces y profundas.

La exposición a aminoglucósidos favorece la aparición y severidad de la clínica aunque no es indispensable. La afectación vestibular teóricamente también podría ser muy variable y aparecer de manera independiente a la exposición a estos antibióticos.

Las características audiométricas de estos pacientes son las de una hipoacusia neurosensorial coclear bilateral, simétrica, con mayor afectación de las frecuencias agudas; iguales características que las de las hipoacusias bilaterales por ototoxicidad debida a aminoglucósidos en pacientes no portadores de la mutación.

Los aminoglucósidos son fármacos ototóxicos tanto para la cóclea como para los órganos vestibulares y dañan las células del oído interno afectando la función mitocondrial.

La mutación A1555G en el ADNmt produce también una alteración en la función mitocondrial más acentuada con la presencia de estos antibióticos en la endolinfa.

Existe una continuidad anatómica entre los dos componentes del oído interno (cóclea y órganos vestibulares) y todas las células (cocleares y vestibulares) presentan la misma mutación del ADNmt. En consecuencia, parece lógico pensar que podría existir el mismo daño en la función mitocondrial de las células sensoriales de ambos órganos.

La toxicidad vestibular por aminoglucósidos raramente provoca vértigo. Suele producir inestabilidad y ataxia, más marcadas en la oscuridad y en ocasiones oscilopsia. En algunos casos esta clínica es poco expresiva y difícil de diagnosticar.

La clínica vestibular de los pacientes con la mutación no expuestos a aminoglucósidos podría reunir también estas características de inestabilidad con compensación central y sólo excepcionalmente producir vértigo.

Los aminoglucósidos descritos habitualmente en las publicaciones como causantes de la hipoacusia en los pacientes con la mutación son más vestibulotóxicos que cocleotóxicos (estreptomina, gentamicina), sin embargo sólo puntualmente se ha estudiado la función vestibular de estos pacientes.

Además, las escasas publicaciones que realizan pruebas vestibulares en portadores de la mutación se refieren a un número limitado de casos y al canal semicircular horizontal y nervio vestibular superior. Sólo una publicación hace referencia al sáculo y al nervio vestibular inferior.

Las pruebas calóricas nos permiten valorar la función del canal semicircular horizontal y el nervio vestibular superior y los potenciales evocados vestibulares miogénicos cervicales la del sáculo y el nervio vestibular inferior. Ambas técnicas son independientes de la función auditiva y nos dan información de la afectación vestibular incluso en ausencia de clínica a este nivel.

Aumentar el conocimiento en relación a la afectación vestibular en los pacientes con la mutación A1555G del ADNmt ha sido el centro de nuestro proyecto de investigación. Mediante las pruebas calóricas y los potenciales evocados vestibulares miogénicos cervicales valoraremos la función del equilibrio de estos pacientes.

Además, siguiendo el enfoque anterior, hemos creído importante determinar si hay correlación entre esta afectación vestibular y la administración de aminoglucósidos y la severidad de la afectación coclear.

A continuación, se exponen los antecedentes y estado actual del tema que nos han aportado la información más relevante para iniciar el proyecto.

1.2 Antecedentes del tema y estado actual

1.3 GENÉTICA MITOCONDRIAL

1.3.1 ADN MITOCONDRIAL

El material genético o genoma del organismo se encuentra en el ácido dexosirribonucleico (ADN). Todas las células de organismos eucariotas, entre los que se encuentran los mamíferos, tienen dos sistemas genéticos. Uno está localizado en el núcleo celular, ADN nuclear (ADNn) y codifica la mayor parte de las proteínas de la célula. El otro está localizado en la mitocondria, ADN mitocondrial (ADNmt) y aunque codifica un pequeño número de proteínas es imprescindible para la función celular.

La mitocondria es una organela subcelular que se encuentra en el citoplasma. Su función principal es la producción de la mayor parte de la energía celular en forma de trifosfato de adenosina (ATP, por sus siglas en inglés)., Cada célula tiene un número diferente de mitocondrias según sus necesidades de ATP. También son las encargadas de la apoptosis celular.

El origen de las mitocondrias converge con el de las células eucariotas. Las células eucariotas son el resultado de la endosimbiosis de una bacteria aerobia que es la antecesora de la mitocondria actual y las células antecesoras de las células nucleares actuales, que carecían de un metabolismo aerobio propio pero que adquirieron la capacidad de usar el oxígeno atmosférico para la producción de energía, gracias a la incorporación en su interior de las bacterias aerobias. Con el tiempo, estas bacterias primitivas fueron perdiendo su capacidad autónoma de multiplicarse, al ir transfiriendo gran parte de su ADN al núcleo, y se hicieron dependientes, en gran medida, de la célula huésped. Se quedaron con los genes que codifican 13 proteínas de la cadena respiratoria, por lo que este ADN que permaneció en la mitocondria también se convierte en imprescindible para la célula, pues sin él no es capaz de sintetizar la energía, ATP, que necesita para funcionar.

El ADNmt se descubrió en los años sesenta¹. Es una molécula con unas características diferentes del ADNn pero con toda lo necesario para su expresión, es decir, para su replicación, así como para la transcripción y traducción de la información genética que contiene.

A principios de los años 80 se secuenció toda la molécula de ADNmt y se dieron a conocer sus principales características²⁻⁵. Se trata de una molécula de ADN de doble cadena, circular, cerrada y superenrollada con una disposición continua de los genes, sin espacios intermedios. Atendiendo al coeficiente de sedimentación tiene una cadena H o pesada donde se encuentran la mayoría de secuencias codificantes y una cadena L o ligera, conocida como región control, donde hay elementos reguladores de la expresión y promotores de la transcripción. Consta de 16569 pares de bases, por lo que es unas 3000 veces más pequeño que el menor de los 46 cromosomas nucleares.

Contiene información para 37 genes que codifican:

- **2 ácidos ribonucleicos ribosómicos** (ARNr), de las subunidades 12S y 16S, componentes de los ribosomas específicos mitocondriales
- **22 ácidos ribonucleicos transferentes** (ARNt) que son capaces de leer todo el código genético
- **11 ácidos ribonucleicos mensajeros** (ARNm) que codifican 13 polipéptidos integrantes de cuatro de los cinco complejos multienzimáticos del sistema de fosforilación oxidativa (OXPHOS, del inglés oxidative phosphorylation) de la cadena respiratoria que se encuentra en la cara interna de la mitocondria y de donde se obtiene el ATP. No interviene en el complejo II. El resto de polipéptidos componentes de estos complejos están codificados en el ADNn.

El tipo de herencia del sistema mitocondrial, la localización del ADNmt dentro de una organela celular, la disposición continua de los genes sin nucleótidos ni intrones

intermedios y su poliplasmia confieren al ADNmt características claramente diferentes del nuclear.

- **El ADNmt se hereda exclusivamente de la madre**

Con un patrón vertical no mendeliano⁶. La madre transmitirá su genoma mitocondrial a todos sus hijos, pero sólo las hijas lo transmitirán a todos los miembros de la siguiente generación. Esto se debe al elevado número de moléculas de ADNmt del oocito (entre 100.000 y 200.000 copias) en comparación con unos pocos cientos que hay en los espermatozoides. Además, las pocas mitocondrias del espermatozoide que consiguen entrar en el oocito en el momento de la fecundación se eliminan por un proceso activo en el que son marcadas con ubiquitina para su destrucción^{7,8}.

- **Alta tasa de mutación**

El ADNmt es muy vulnerable. Tiene una tasa de mutación espontánea 10 veces superior a la del ADNn⁹. La mayoría de las mutaciones ocurren en la región no codificante. Múltiples fenómenos han sido propuestos para explicar esta elevada tasa de mutación:

- Compactación del ADNmt. El ADNmt está organizado en forma de nucleoides, que son un conjunto de proteínas mitocondriales y ADNmt. Estas proteínas son fundamentales en la conformación espacial o empaquetado del ADNmt. Esta compactación confiere al ADNmt una barrera de protección física frente a los agentes de daño químico¹⁰⁻¹² pero es más vulnerable que el nuclear.
- Daño oxidativo. La cadena respiratoria está en la membrana interna de la mitocondria y es ahí donde se generan mayoritariamente los radicales libres de oxígeno (ROS, del inglés *reactive oxygen species*) involucrados en la aparición de mutaciones en el ADNmt. La teoría del daño del ADNmt por los ROS se basa en que la mitocondria es la primera diana para el daño oxidativo que genera mutaciones en el ADNmt produciéndose un peor funcionamiento mitocondrial y la aparición de un número mayor de ROS cerrándose el círculo vicioso. Este mecanismo estaría en la base del deterioro celular que llevaría al envejecimiento¹³⁻¹⁵ (**Fig. 1**). Sin embargo, actualmente se postula que los ROS podrían ser en realidad una señal de estrés consecuencia del aumento de las mutaciones, del ADNmt. Así, intervenciones para disminuir los niveles de ROS en modelos humanos o animales mediante el uso de antioxidantes no han dado resultados en cuanto al retraso en la progresión de la enfermedad o en el aumento de la esperanza de vida¹⁷⁻¹⁹.
- La alta tasa de replicación del ADNmt en sí misma, favorece la aparición de mutaciones aún existiendo mecanismos de reparación durante la replicación²⁰.
- Los mecanismos de reparación del ADNmt son menos eficientes que los del ADNn. El principal de estos mecanismos es la reparación por escisión de una base (BER, por sus siglas en inglés)²¹ pero hay otros muchos involucrados²².

- **Poliplasmia**

La mayoría de células contienen entre 1000 y 10.000 copias de ADNmt: cada mitocondria tiene entre 2 y 10 nucleoides, que son unos complejos de moléculas de ADN mitocondrial con proteínas. Cada nucleoide presenta entre 1 y 10 moléculas de ADNmt. Todas las células de un sujeto contienen el mismo tipo de ADNmt heredado de la madre. Sin embargo, la rápida generación de mutaciones hace que produzca, a lo largo de la vida, presente una pequeña heterogeneidad del ADNmt en cada tejido, incluso en cada célula de su organismo²³. La coexistencia de dos poblaciones de ADNmt, uno normal o salvaje y otro mutado en un individuo se conoce como heteroplasmia.

Segregación mitótica o somática

Durante la división celular de una célula somática, las moléculas de ADNmt segregan al azar entre las células hijas²⁴. Cuando existe una heteroplasmia el resultado es que estas células hijas pueden tener 3 tipos de genotipos: homoplásmico normal o salvaje (sólo contiene ADN sin mutaciones), homoplásmico mutante (sólo ADN con mutaciones), heteroplásmico (ADN salvaje y mutante) con porcentajes variables de ADN mutado. La segregación mitótica explicaría como una célula con poca carga de ADNmt mutante puede dar hijas con menos material mutante que ella, incluso en homoplasmia normal (0% ADNmt mutante), o con mucho más ADNmt anormal que ella, incluso en homoplasmia mutante (100% ADNmt mutante).

- **Expresión umbral**

Los pacientes con ADNmt mutado en heteroplasmia tienen niveles muy diferentes de esta mutación en diferentes órganos e incluso en diferentes células de un mismo órgano. Aunque los tejidos pueden tener un porcentaje de copias de ADNmt mutado alto la alteración funcional no se manifiesta hasta que no sobrepasa un umbral en el que la producción de ATP es insuficiente. Este umbral de patología es diferente para cada tejido dependiendo de sus necesidades energéticas²⁵. Los que más suelen afectarse por su alta demanda energética son el músculo y el sistema nervioso.

- **Variabilidad en la transmisión**

Dos hijos afectados de la misma madre podrían presentar distinta gravedad al tener también distinto grado de heteroplasmia. Así dentro de una misma familia un individuo puede estar más afectado que otro debido al grado de heteroplasmia de la mutación que le haya transmitido su madre y según la distribución de las mitocondrias mutadas en los tejidos.

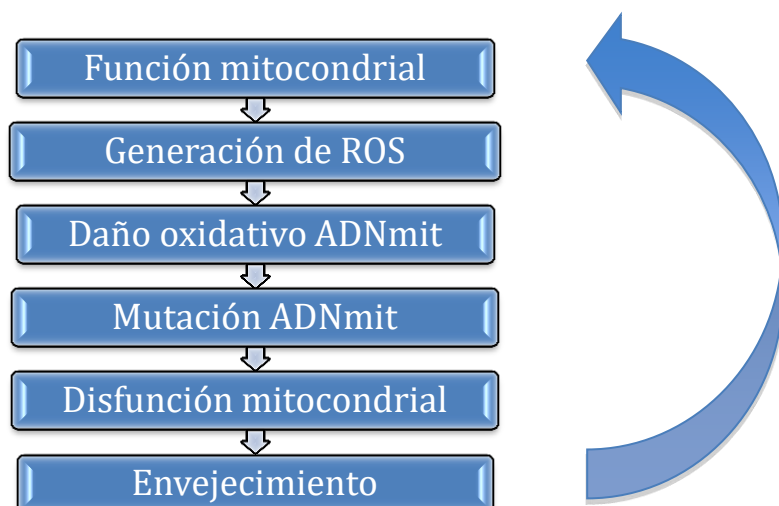


FIGURA (Fig.) 1. Esquema de representación del daño mitocondrial por los radicales libres de oxígeno y el envejecimiento.

1.3.2 MUTACIONES PUNTUALES EN EL ADNmt

1.3.2.1 Mutaciones inocuas

Aunque el ADNmt tiene una alta tasa de mutación no todas son patológicas.

Hay mutaciones que se fijan en la población como polimorfismos. Son consideradas polimorfismos cuando una de estas variaciones afecta al menos al 1% de la población²⁶. Se considera una mutación puntual que ha sido lo suficientemente exitosa evolutivamente como para fijarse en una parte significativa de la población. Los polimorfismos de un solo nucleótido del ADN (adenina (A), timina (T), citosina (C) o guanina (G)) pueden ocurrir dentro de las regiones no codificantes, o codificantes. Cada nueva mutación que se introduce con estas características producirá un genotipo mitocondrial o haplotipo diferente. Este haplotipo será ligeramente diferente del original, dando lugar a una nueva línea mitocondrial. El conjunto de haplotipos mitocondriales estrechamente relacionados se conoce como haplogrupo.

Los haplogrupos no sufren prácticamente variaciones durante muchas generaciones y han permitido realizar grandes estudios de población. Siguiendo los haplogrupos podemos seguir la ascendencia matrilineal del ADNmt, la relación genética de la población y la evolución humana.

Los orígenes de la especie humana hace unos 200.000 años serían una mujer africana, llamada "Eva mitocondrial". Cuando las mujeres africanas colonizaron nuevas tierras se produjeron mutaciones adicionales que se establecieron y generaron las variaciones específicas de cada continente. Así, la gran mayoría de ADNmt de los individuos de África, Asia, América y Europa está definida por grandes grupos genéticos o haplogrupos específicos de cada continente. Están descritos trece haplogrupos africanos, catorce en Asia, cuatro en América y nueve en Europa. (Tabla 1).

Haplogrupo	Prevalencia en población europea
H	40-45%
I	3-7%
J	3-14%
K	4-13%
T	4-21%
U	10-16%
V	4-5%
W	2-4%
X	4-8%

Tabla 1. Haplogrupos mitocondriales europeos

Últimamente se ha comprobado que determinadas mutaciones que configuran los haplogrupos pueden no ser del todo inocuas.

El haplogrupo J se ha visto sobrerrepresentado en pacientes con enfermedad de Parkinson²⁷.

En población australiana se ha confirmado que los haplogrupos U y K están independientemente asociados con una mayor prevalencia de hipoacusia relacionada con la edad²⁸.

Un estudio reciente en población china describe que el haplogrupo B parece incrementar el riesgo de pérdida auditiva en pacientes portadores de la mutación A1555G (sustitución de una adenosina por una guanina en la posición 1555) del ADNmt²⁹. Sin embargo, no se ha podido demostrar la influencia del haplogrupo en la mayor presentación de hipoacusia en pacientes con la misma mutación del ADNmt en una muestra de familias cubanas y españolas³⁰, ni la relación de los subhaplogrupos H1 y H3 sobrerrepresentados en la zona de la península ibérica y Francia con la mayor expresión fenotípica de esta mutación³¹.

Tampoco parecen jugar ningún papel los haplogrupos en las variantes fenotípicas de la mutación A3243G (sustitución de una A por una G en la posición 3243) del ADNmt en una muestra de población europea³².

1.3.2.2 *Mutaciones patológicas*

Cuando se describe una nueva mutación en el ADNmt ésta tiene que cumplir una serie de criterios para que sea considerada patogénica, aunque es prácticamente imposible el cumplimiento de todos ellos^{33,34}.

- La mutación debe estar presente en pacientes y ausente en controles.

Sin embargo, muchas mutaciones patológicas se encuentran en individuos normales porque tienen una penetrancia incompleta. Así pueden encontrarse portadores sanos en un mismo pedigrí como ocurre en las mutaciones asociadas a hipoacusia o en la neuropatía óptica hereditaria de Leber.

- La mutación debe encontrarse en haplogrupos mitocondriales distintos. No siempre es posible, sobre todo en mutaciones nuevas.
- Correlación entre el porcentaje de mutación y el fenotipo.

Todas las células de un individuo tienen el mismo ADNmt al nacer. Al aparecer una nueva mutación irrumpe la heteroplasmia y cuando el número de copias de ADNmt pasa el umbral patológico se manifiesta la enfermedad. Según el grado de heteroplasmia y el tejido afecto será el fenotipo mutacional. Este criterio no es aplicable a mutaciones homoplásmicas que producen patología. Por otra parte, heteroplasmia no es sinónimo de enfermedad.

- La mutación debe afectar a nucleótidos muy conservados evolutivamente.
- La mutación debe afectar a dominios funcionales importantes. Pero la estructura y función de algunas subunidades OXPHOS o de dominios funcionales en los ARNr o ARNt aún no se conoce.

- Confirmación con modelos experimentales: Cíbridos o transferencia de la mutación a líneas celulares sin ADNmt mutado tienen que confirmar la transferencia del defecto molecular y/o celular.

Dentro de las estrategias que ayudan a conocer el papel de la mitocondria en diversas patologías se encuentran los cíbridos trasmitocondriales que permiten analizar el papel de diversas mutaciones presentes en el ADN mitocondrial (ADNmt) bajo un mismo fondo nuclear, de manera que toda diferencia que se encuentre al analizarlos será debida únicamente al genoma mitocondrial. Los cíbridos trasmitocondriales son células resultantes de la fusión de una línea celular a la cual se le ha deplecionado el ADNmt con una célula carente de núcleo pero que incorpore los polimorfismos mitocondriales que se quieren analizar^{35,36}.

- Más de una mutación patológica en el mismo ADNmt.

Es posible encontrar más de una mutación patológica en el ADNmt por lo que antes de asignar patogenicidad a una mutación particular es recomendable considerar rigurosamente todas las variantes encontradas en el ADNmt del paciente.

1.3.3 ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

La patología mitocondrial abarcaría muchos más procesos que las alteraciones específicas de la fosforilación oxidativa, pero en la práctica, éstas constituyen el 99% de la patología mitocondrial por lo que el término enfermedades mitocondriales se emplea generalmente para enfermedades que disminuyen la síntesis de ATP.

Las mutaciones del ADNmt suelen ser de herencia materna pero también pueden ser esporádicas, sin embargo las enfermedades mitocondriales consecuencia de mutaciones en genes nucleares que regulan la biosíntesis del ADNmt o intervienen en la cadena OXPHOS son de herencia mendeliana (Fig. 2).

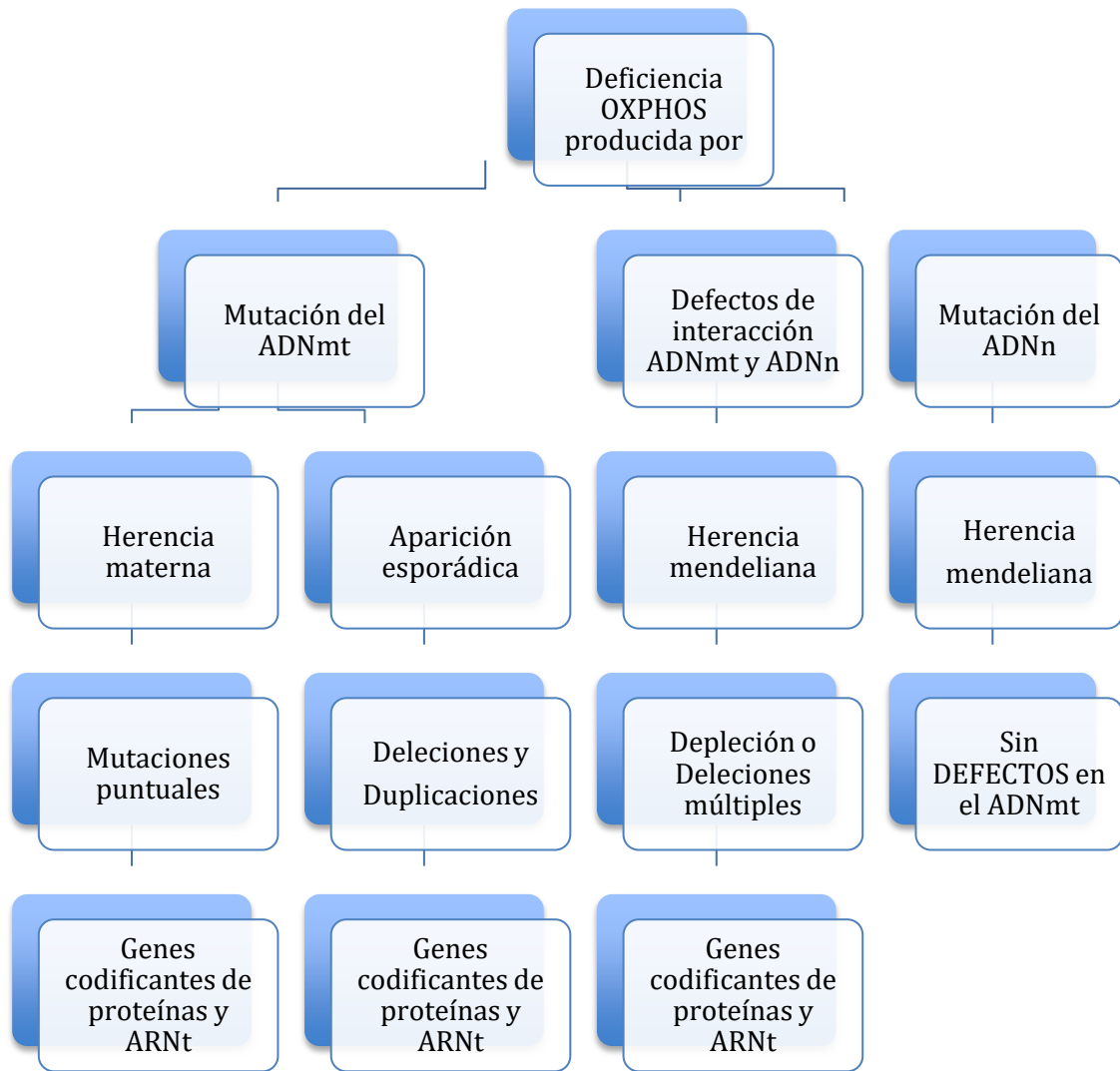


Fig. 2. Clasificación esquemática de las enfermedades del sistema OXPHOS

Las primeras enfermedades mitocondriales se describieron en 1988³⁷⁻³⁹.

Se caracterizan por ser enfermedades multisistémicas, que pueden involucrar cualquier órgano o aparato formando cuadros sindrómicos. El diagnóstico de muchas de estas enfermedades implica diversas pruebas (clínicas, laboratorio, histoquímicas, bioquímicas y genéticas) y la participación de múltiples especialistas. Más de 400 enfermedades son hoy en día catalogadas como mitocondriales.

Muchos de los síndromes mitocondriales clásicos incluyen hipoacusia neurosensorial (HNS) progresiva y son debidos a mutaciones puntuales en el ADNmt, como la *epilepsia mioclónica con fibras rojo-rasgadas (MERRF)*⁴⁰, el síndrome de

Kearns-Sayre (KSS)³⁹ o el síndrome de encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de accidentes cerebrovasculares (MELAS)⁴¹.

La prevalencia de HNS en las enfermedades mitocondriales sindrómicas podría estar en el 80%⁴² aunque está infradiagnosticada. Sin embargo, algunas enfermedades mitocondriales, a pesar de ser también mutaciones puntuales en el ADNmt, se definen justo por lo contrario, por la afectación de un tejido único, como las células cocleares en la sordera mitocondrial, causada entre otras por la mutación A1555G del ADNmt⁴³. Este hecho ataca a la base de la patología mitocondrial que es por definición multisistémica.

La clasificación de las mitocondropatías se basa en características genéticas y no en base a la clínica, precisamente porque existen genotipos que pueden dar lugar a fenotipos clínicos diferentes³³.

En la base de datos MITOPAP⁴⁴, se puede encontrar un listado de las mutaciones mitocondriales que se han considerado patológicas y las enfermedades asociadas.

1.3.3.1 Mutaciones en el ADNmt causantes de HNS no sindrómica

La hipoacusia es la enfermedad neurosensorial más frecuente en el hombre y afecta a 1/1000 recién nacidos vivos en el mundo⁴⁵. Se considera que aproximadamente el 50-60% de los casos pediátricos son de causa genética⁴⁶⁻⁴⁷.

Las hipoacusias genéticas son un grupo heterogéneo de enfermedades que se clasifican según el patrón de herencia (autosómico dominante, recesivo, ligado al X o mitocondrial), las manifestaciones clínicas y el locus afecto⁴⁸.

El patrón de herencia de las hipoacusias genéticas es mayoritariamente autosómico recesivo (77-88%) y los genes mutados están en el ADNn. La frecuencia de la hipoacusia de transmisión mitocondrial varía según las poblaciones (1-20%).

En la mayoría de los casos (70%) el déficit auditivo no se encuentra asociado a otras patologías y se denomina no sindrómico.

Las mutaciones causantes de hipoacusias no sindrómicas ocurren normalmente en homoplasmia o altos niveles de heteroplasmia. Sin embargo, este grado de homoplasmia o heteroplasmia no se relaciona siempre con la intensidad de la HNS o con la expresión de otras manifestaciones patológicas.

Las mutaciones del ADNmt asociadas a hipoacusias no sindrómicas se agrupan en dos genes: los que codifican el ARNr 12S y el ARNt^{Ser(UCN)}. (Tabla 2).

Gen	Mutación	Manifestación	Ototoxicidad aminoglucósidos
12S ARNr	A1555G	HNS no sindrómica	Sí
	C1494T	HNS no sindrómica	Sí
	961 mutations	HNS no sindrómica	Sí
	T1095C* (dudosa)	HNS no sindrómica HNS + parkinsonismo y neuropatía	Sí
	A827G	HNS no sindrómica	Sí
ARNt ^{Ser(UCN)}	A7445G	HNS no sindrómica HNS+ queratoderma palmoplantar	No
	7472insC	HNS no sindrómica. HNS + alteración neurológica	No/Sí
	T7505C	HNS no sindrómica	No
	T7510C	HNS no sindrómica	No
	T7511C	HNS no sindrómica	No
	G7444A**(dudosa)	HNS no sindrómica	Sí

*Mutación T1095C en el gen 12S ARNr es controvertida y se ha considerado un polimorfismo⁵⁰.

**G7444A en el gen ARNt^{Ser(UCN)} ha sido descrita en individuos con la mutación A1555G y sin ella. Su patogenicidad no ha sido bien establecida^{51,52}.

Tabla 2. Mutaciones mitocondriales asociadas con HNS no sindrómica.

No han sido detectadas mutaciones en el gen del 16S ARNr. Sin embargo, se han identificado mutaciones en genes del ADNmt que codifican cuatro de los veintidós ARNt que incluye el ARNt^{Ser(UCN)}, ARNt^{Leu(UUR)}, ARNt^{Lys} y el ARNt^{Glu}. Las mutaciones en el ARNt^{Ser(UCN)} causan HNS no sindrómica mientras que las mutaciones que afectan los otros tres tipos de ARNt causan cuadros sindrómicos⁴⁹.

La mutación T7511C en el ARNt^{Ser(UCN)} que fue descrita en diferentes familias, una afroamericana en 1999, y luego en 1 japonesa y en 2 francesas como causa de HNS no sindrómica⁵³⁻⁵⁵ se encuentra en forma homoplásmica o en altos niveles de heteroplasmia. Sin embargo, estos niveles no se relacionan con la severidad o la edad de comienzo de la hipoacusia.

La transmisión de la mutación T7511C es matrilineal pero la gran variabilidad en la penetración de la misma que existe dentro de las familias e interfamilias sugiere la existencia de un factor ambiental o genético modificador de la expresión fenotípica^{56,57}.

La mutación A7445G en el nucleótido adyacente al gen del ARNt^{Ser(UCN)} presenta variaciones fenotípicas. De este modo origina HNS no sindrómica en unos individuos y en otros, de la misma familia o de familias no relacionadas, una HNS sindrómica.

Fue descrita como una mutación homoplásmica causante de HNS en tres familias independientes, primero en Escocia⁵⁸ en 1994 y luego en Nueva Zelanda⁵⁹ en 1995 y en Japón⁶⁰ en 1998. Mientras que en el primer caso sólo se asoció a HNS con una penetrancia bastante baja, en las otras dos familias se vio como la HNS presentaba una alta penetrancia y además iba acompañada de una forma suave de queratoderma palmoplantar. Parece que la mutación precisa de factores ambientales o genéticos adicionales para su expresión patológica. Así se vio que su expresión fenotípica podía depender de diferencias en el haplotipo. La familia neozelandesa presentaba tres cambios adicionales en la cadena del ADNmt en 3 genes que codifican proteínas del complejo I de la cadena respiratoria⁵⁹, dos de los cuales han sido además señalados como mutaciones secundarias en otra enfermedad mitocondrial como es la neuropatía óptica hereditaria de Leber. Estas variantes no fueron halladas en el ADNmt de la

familia escocesa⁶¹. Sin embargo, más recientemente, se ha barajado la posibilidad de factores nucleares asociados a la variabilidad clínica en esta mutación⁶².

La 7442insC (inserción de una citosina en la posición 7442) en el ARNt^{Ser(UCN)} es otro ejemplo de esta variabilidad fenotípica.

Fue descrita originariamente en 1995, en una familia Siciliana, como causa de HNS progresiva asociada a ataxia, mioclonos y disartria⁶³. Posteriormente se identificó en una gran familia alemana (n=69) con HNS no sindrómica de comienzo en la etapa adulta precoz con la mayoría de miembros afectados a la edad de 30 años⁶⁴. Solamente un sujeto de esta familia presentó síntomas neurológicos, ataxia y disartria acompañando a la HNS. Es una mutación heteroplásmica. Al analizar los tejidos afectados, más del 90% del ADNmt está dañado⁶⁵. Posteriormente se ha encontrado esta alteración genética en otras familias que apoyan la hipótesis de que la mutación en sí misma es suficiente para producir la enfermedad y que la penetrancia para los síntomas neurológicos depende del grado de heteroplasmia, o sea, cuando estos niveles son muy altos aparecen los síntomas neurológicos no así para la edad de presentación o la gravedad de la hipoacusia⁶⁶.

1.3.4 MUTACIÓN A1555G DEL ADNmt

1.3.4.1 Introducción

La mutación A1555G se produce por la sustitución de la base nucleotídica adenina (A) por la guanina (G) en el gen MTRNR1 del ADNmt que codifica la subunidad 12s ARNr.

Es la mutación mitocondrial más frecuente causante de HNS no sindrómica⁶⁷. Tiene una distribución mundial con familias portadoras en los 5 continentes sin un haplogrupo/os común/es.

Aunque la prevalencia real se desconoce se calcula del 2% (1-4%) en población general⁶⁸. La prevalencia varía según la muestra poblacional seleccionada así, en Japón, la mutación fue encontrada en el 10% de individuos en los que se colocó un implante coclear por HNS profunda de aparición precoz⁶⁹.

En población española con HNS familiar no sindrómica la identificación de la mutación es elevada con valores del 27,1⁷⁰, 28,5⁷¹, y 53,3%⁷². Sin embargo, publicaciones en pacientes con HNS postlocutiva no familiar arrojan valores más bajos para esta patología 0,9 %⁷³ similares a los publicados para otras poblaciones.

La primera identificación de esta mutación, que a su vez era el primer defecto molecular identificado causante de HNS no sindrómica de causa genética, fue en 1993, en una familia árabe-israelí muy extensa: muchos de los miembros de esta familia tenían una HNS severa o profunda de comienzo en la infancia, unos pocos en la adolescencia y los menos en la edad adulta, con un porcentaje no despreciable de individuos con audición normal⁴³ y relacionaba la mutación con la ototoxicidad por aminoglucósidos. Rápidamente se sucedieron las publicaciones que relacionaban la HNS inducida por aminoglucósidos y la presencia de esta mutación⁷⁴⁻⁷⁸. Sin embargo, la toma de estos antibióticos no es indispensable para el desarrollo del déficit auditivo^{71,72}.

1.3.4.2 Características fenotípicas

La mutación A1555G del ADNmt se caracteriza por presentar una gran variedad fenotípica con individuos con una pérdida auditiva severa/profunda e incluso cofosis e individuos con audición normal. Como regla general, podemos decir que produce una HNS no sindrómica, bilateral, simétrica, progresiva, con mayor afectación de las frecuencias agudas y con gran variabilidad en cuanto a la severidad de la pérdida^{79,80}. Parece haber una cierta penetrancia dependiente de la edad⁷¹, pero que no se encuentra en todas las familias⁸¹.

La HNS es coclear, según resultados de estudios con potenciales evocados auditivos de tronco cerebral y otoemisiones acústicas. La ausencia de respuesta o baja respuesta de los productos de distorsión en pacientes con pérdida auditiva indica lesión en las células ciliadas externas cocleares. Además, se ha visto una baja amplitud en los resultados de los productos de distorsión en pacientes con audiometría tonal liminal (ATL) normal, lo que sugiere un daño fisiológico coclear subclínico en los portadores de la mutación⁸².

De estas características fenotípicas surgen 2 preguntas:

- ¿Por qué tratándose de una enfermedad mitocondrial sólo afecta a la cóclea (tejido u órgano-especificidad)?
- ¿Por qué la misma mutación causa HNS profunda en unos miembros de la familia y en otros la audición es normal o por qué es diferente la penetrancia de la pérdida auditiva de una familia a otra?

- Órgano-especificidad de la mutación

El mecanismo de por qué la expresión clínica de esta mutación es otológica permanece desconocido, pero las mitocondrias presentan diferencias significativas entre tejidos en la fosforilación oxidativa y en las funciones secundarias del ARN mitocondrial que podrían explicar esta especificidad fenotípica de la mutación A1555G.

Hay que señalar que aunque la mutación A1555G es mayoritariamente causa de HNS no sindrómica también se ha publicado la asociación de la pérdida auditiva con otras manifestaciones clínicas como el Parkinson⁸³ y con una forma hereditaria matrilineal de miocardiopatía⁸⁴. Estas dos enfermedades relacionadas con la hipoacusia afectan a dos tejidos frecuentemente involucrados en la patología mitocondrial sindrómica (cerebro y músculo). Son tejidos postmitóticos, como la cóclea, sin capacidad de multiplicación celular. En estas familias, la biopsia muscular demostró alteraciones típicas de patología mitocondrial: en el primer caso, la presencia de alteraciones morfológicas celulares con aparición de minicoros centrales y paracentrales y alteración funcional del sistema OXPHOS⁸³ y en el segundo la disminución de la actividad del Complejo I de la cadena respiratoria⁸⁴.

Se han realizado también biopsias musculares en pacientes con la mutación y únicamente pérdida auditiva, secundaria o no a aminoglucósidos. Estas biopsias han mostrado una morfología mitocondrial alterada y una disfunción del sistema citocromo oxidasa de la cadena respiratoria indicando que la mutación también genera disfunción mitocondrial en otros tejidos a parte de la cóclea aunque no exista clínica⁸⁵.

- Penetrancia de la mutación

Tres posibles factores pueden llevar a la variabilidad de la expresión fenotípica de la mutación: factores nucleares, factores mitocondriales, factores ambientales.

Factores nucleares

Los genes nucleares pueden modificar la expresión fenotípica de la enfermedad⁸⁶, sobre todo si valoramos que el ADNn interviene en la codificación del 90% de las proteínas mitocondriales.

Ha sido propuesta una región en el locus 8p23 (cromosoma 8) alrededor del punto D8S277⁸⁷, pero el gen no ha sido identificado, y esta misma región ha sido descartada como factor modulador en una familia finlandesa con HNS no sindrómica por la mutación A1555G en el ADNmt⁸⁸.

Aunque aparecen nuevos posibles genes nucleares modificadores, sobre todo en genes que codifican proteínas relacionadas con los ARNt (MTO1, GTPBP3...), sólo ha sido confirmada la mutación en el gen nuclear TRMU que codifica una proteína en una zona altamente conservada relacionada con el ARNt⁸⁹ pero muchas otras están en estudio.

Factores del ADNmt

Nivel de heteroplasmia. La mutación se presenta en homoplasma aunque de manera excepcional puede aparecer en heteroplasma. Análisis de los niveles de heteroplasma en las distintas generaciones parecen corroborar la segregación mitótica de la mutación con aparición de descendientes con un abanico muy amplio de porcentajes de heteroplasma. A su vez, los niveles de heteroplasma muestran relación directa con la penetrancia de la clínica auditiva^{90,91}. A mayor grado de heteroplasma mayor penetración de la HNS. En un estudio realizado en un grupo de familias con baja penetrancia se observó que cuando los niveles de heteroplasma eran <50% el incremento de riesgo de HNS respecto a población general era 0 y del 57,58% para niveles de heteroplasma > 90%. Parece que el 50% de heteroplasma sería el umbral patológico de esta mutación y que podría explicar en algunos casos la gran variedad fenotípica auditiva⁹¹. Sin embargo, en la mayoría de casos, la mutación se presenta en homoplasma, por lo que no parece un factor decisivo en la penetrancia mutacional.

Haplogrupos/haplotipos mitocondriales. En estudios filogenéticos hechos en distintas familias concluyen que los haplogrupos no influyen en la expresión fenotípica de la mutación. La mutación aparece de manera esporádica en la población por eventos mutacionales independientes y después se transmite a la descendencia sin que los haplogrupos tengan que ver con su permanencia o su expresión fenotípica^{30,92,93}. La mutación aparece en España asociada a más de 30 haplotipos diferentes, por lo que no parece que tenga ninguna influencia en la expresión clínica de la hipoacusia en nuestro país. Sin embargo, estudios de cohortes más recientes y extensos muestran que determinados haplotipos sí podrían modular el fenotipo^{29,94}. Por ejemplo, el haplogrupo B incrementa el riesgo, en población china, de pérdida auditiva. En todo caso, los haplogrupos podrían explicar las diferencias entre familias pero no la manera tan variada de expresión dentro de una misma familia.

Otras mutaciones del ADNmt. La coexistencia de dobles mutaciones en el ADNmt ocurre en ocasiones. Estas mutaciones adicionales pueden ser potenciadoras de la expresión fenotípica de la mutación A1555G en el ADNmt. Se han descrito como mutaciones adicionales mitocondriales favorecedoras de la aparición de HNS la C1494T del 12S ARNr^{95,96} y la G7444A en el ARNr^{Ser(UCN)51,52}.

Factores ambientales

Como norma general, cualquier factor externo lesivo para el oído en población general podría favorecer la aparición o progresión de la hipoacusia en los portadores.

Sin embargo, hay un factor ambiental por excelencia relacionado con la penetrancia de la mutación y es la exposición a los aminoglucósidos.

Actualmente se estima que la penetrancia de la mutación con la exposición a los aminoglucósidos está alrededor del 60%^{71,97,98}. Durante mucho tiempo se habló que la penetrancia era más alta y que la probabilidad de que un individuo portador de la mutación desarrollara hipoacusia a la edad de 30 años era del 95% si era tratado con aminoglucósidos y si no recibía tratamiento era del 40%⁷¹. Sin embargo, se han descrito familias con muy baja penetrancia de la mutación aún con la toma de aminoglucósidos^{91,93} aunque la relación de los aminoglucósidos con la severidad y edad de aparición de la hipoacusia era estadísticamente significativa. Sin embargo los datos de los estudios realizados que valoran la relación de los aminoglucósidos con esta mutación están sesgados. Son estudios retrospectivos basados en el antecedente de exposición a aminoglucósidos o en la presencia de HNS previos a la detección de la mutación: se pierden por tanto pacientes o incluso familias con no penetrancia con la exposición a aminoglucósidos. También se pierden familias con la mutación sin hipoacusia. Además la información de la exposición a estos fármacos (dosis, tipo, medicación concomitante, factores favorecedores ...) es inexacta.

No son indispensables para que aparezca la HNS. Se conocen casos de pacientes que aún habiendo sido tratados con aminoglucósidos, con tandas de varias dosis endovenosas, no han presentado alteración auditiva. Estos pacientes fueron detectados como portadores de la mutación en estudios realizados a posteriori sobre población tratada con aminoglucósidos intrahospitalarios por su patología: sobreinfección respiratoria en la fibrosis quística⁹⁹, tratamiento de infecciones en prematuros en unidades intensivas de neonatos¹⁰⁰.

Se ha propuesto que la fibrosis quística puede dotar al individuo de una protección contra la ototoxicidad por aminoglucósidos, incluso en presencia de la mutación A1555G¹⁰¹. La proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística se expresa en las células ciliadas externas donde interactúa con la prestina pudiendo alterar la susceptibilidad a los aminoglucósidos¹⁰². Sin embargo, muchos pacientes con fibrosis quística presentan también ototoxicidad por aminoglucósidos. En cuanto a los neonatos, la ototoxicidad por aminoglucósidos es un tema controvertido, se ha propuesto incluso que son menos sensibles a estos fármacos porque tienen una capacidad de aclaramiento mayor y que la ototoxicidad depende más de otros factores como el bajo peso, la hiperbilirrubinemia o el grado de prematuridad.

1.4 AMINOGLUCÓSIDOS

1.4.1 CARACTERÍSTICAS

Desde el aislamiento de la estreptomicina en 1944 se han introducido un amplio grupo de antibióticos aminoglucósidos. Algunos son un producto natural del actinomicetes, un grupo de bacterias gram-positivo, y otros son preparados sintéticos. Tienen carga positiva, son hidrosolubles, e insolubles en solutos orgánicos.

Son bactericidas, poco alergénicos, baratos y sinérgicos con otros antibióticos. Además, son fármacos de amplio espectro que tienen la ventaja de ser eficaces contra agentes aerobios gram-negativos, como las enterobacterias o las pseudomonas spp.

Entre sus desventajas: la pobre absorción por vía oral lo que obliga a su administración sistémica y los posibles efectos secundarios, no despreciables, sobre todo ototoxicidad y nefrotoxicidad. En las últimas décadas, su uso ha sido restringido en los países industrializados por la introducción de otros antibióticos de amplio espectro. Sin embargo, siguen siendo fármacos casi indispensables en las sobreinfecciones pulmonares en la fibrosis quística, en infecciones por bacterias multirresistentes, principalmente cuando está involucrada la *E. coli* (sepsis neonatal, infecciones del tracto urinario...), en la tuberculosis y en la leishmaniosis visceral entre otras. Por otra parte, su uso sigue siendo habitual en múltiples patologías, como en profilaxis de infección de la herida quirúrgica postoperatoria, en los países más pobres o en vías de desarrollo por su bajo coste-efectividad.

En España fueron fármacos ampliamente usados entre los años 50-90, tanto de manera extrahospitalaria para infecciones de la vías respiratorias altas, como para las amigdalitis agudas; como intrahospitalariamente con diferentes finalidades, profilácticas o terapéuticas. Además, la estreptomicina formaba parte de la primera línea de tratamiento para la tuberculosis, enfermedad frecuente en el periodo de la postguerra española. Este uso generalizado durante décadas se considera la principal razón para la alta prevalencia de la mutación A1555G en población española sorda respecto a otras poblaciones europeas. Se calcula que el 10-20% de pacientes con ototoxicidad por aminoglucósidos son portadores de la mutación A1555G del ADN

mitocondrial^{103,104}. En la tabla 3 se recoge un resumen del uso terapéutico actual de los aminoglucósidos¹⁰⁵.

Aminoglucósido	Uso terapéutico/ profiláctico
Estreptomina*	IM o IV para TBC, brucelosis, sepsis, neumonías...
Neomicina	Tópico infecciones cutáneas (heridas); VO en encefalopatía hepática (eficacia controvertida) o hipercolesterolemia <u>Uso profiláctico</u> VO en cirugía abdominal. Uso tópico en injertos cutáneos
Kanamicina*	IM o IV para la TBC, gonorrea. VO en encefalopatía hepática, o enterocolitis necrotizante en feto o recién nacidos, Intraperitoneal en peritonitis post-operatoria <u>Uso profiláctico</u> VO en la preparación de la cirugía intestinal para supresión de la flora intestinal
Paramomicina	VO para infecciones intestinales por amebas, giardiasis, leishmaniasis... y encefalopatía hepática
Gentamicina	IM o IV para meningitis, neumonía, septicemia, infecciones por E.coli, estafilococos, tularemia, brucelosis, infecciones respiratorias, del tracto urinario, óseas, diverticulitis, fibrosis quística... VO o Intraperitoneal en peritonitis. Tópica para infecciones cutáneas, quemaduras de piel, infecciones oftalmológicas. Inyección intratimpánica en la enfermedad de Ménière. <u>Uso habitual profiláctico</u> IM o IV en cirugía cardíaca y vascular, abdominal y urológica
Tobramicina	IV para infecciones pulmonares, osteomielitis, meningitis, infecciones del tracto urinario o abdominal, infecciones cutáneas. Nebulizaciones en la fibrosis quística
Amikacina	IM o IV en infecciones por gérmenes multirresistentes gram-negativos, en meningitis y en infecciones no complicadas del tracto urinario
Netilmicina*	IM o IV en infecciones por pseudomonas, del piel, óseas o abdominales. Gonorrea, infecciones pulmonares y del tracto urinario
Espectinomicina	IM para la gonorrea

* Actualmente fármacos poco usados

Tabla 3. Uso terapéutico de los aminoglucósidos.

1.4.2 TOXICIDAD DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS

La incidencia de hipoacusia por aminoglucósidos se calcula entre un 2% y un 20% de los pacientes tratados.

La cocleotoxicidad de los aminoglucósidos se manifiesta inicialmente con una HNS que comienza por afectación de las frecuencias agudas y que puede ir acompañada de acúfenos y que es irreversible. Este efecto se debe a que inicialmente se dañan las

células ciliadas externas de la espira basal del caracol que son las que más dependen del metabolismo aerobio¹⁰⁶. Si el daño continúa progresará hacia el apex y acabará lesionando las células ciliadas internas y las células de sostén del órgano de Corti, de la estría vascular y de la células del ganglio espiral¹⁰³.

El daño vestibular causa típicamente una vestibulopatía periférica bilateral con un ligero mareo, inestabilidad, oscilopsia y es difícil de reconocer inicialmente, posteriormente produce ataxia y excepcionalmente vértigo rotatorio. Esta clínica cesa con la retirada del aminoglucósido y la compensación vestibular central. La lesión se inicia al mismo tiempo en las células del ápex de la cresta de la ampolla y en el ápex de la región estriolar de las máculas de utrículo y sáculo¹⁰⁷. Primero se afectan las células de tipo I y después las de tipo II. Posteriormente, si continúa la exposición, la lesión se extiende hacia la periferia y daña la membrana de las otoconias y las estructuras otolíticas¹⁰⁸ (Fig. 3).

Sin embargo, hay controversia al respecto, y hay estudios que describen menor afectación a nivel de la cresta ampular y mayor en el utrículo después de administrar gentamicina¹⁰⁹ o mayor afectación en utrículo y cresta ampular y menor en el sáculo¹¹⁰. Los datos se basan en trabajos con animales de laboratorio, por lo que no son extrapolables a humanos. Estudios histopatológicos de hueso temporal en humanos tras administración sistémica de estreptomina, han mostrado necrosis de las células ciliadas vestibulares, sobre todo a nivel de las crestas ampulares¹¹¹.

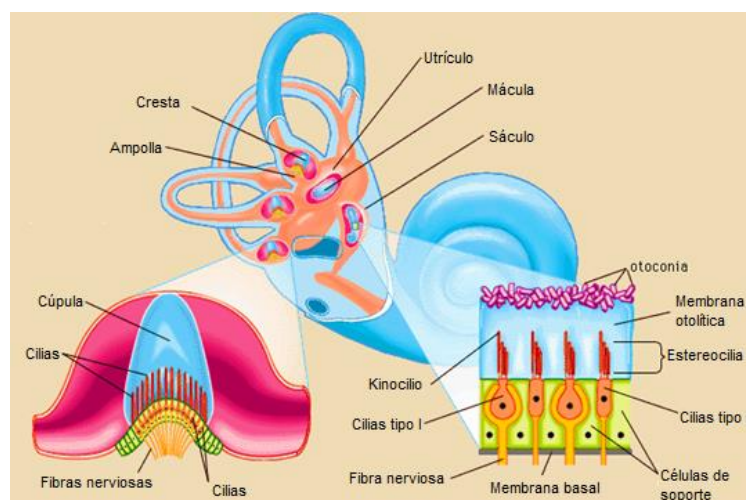


Fig. 3. Sistema vestibular. (©1997. Joseph E. Hawkins. Enciclopedia Británica, Inc)

Aunque los aminoglucósidos afectan tanto la cóclea como el vestíbulo existen diferencias entre ellos en la mayor afectación de uno u otro sistema¹¹² (Tabla 4).

AMINOGLUCÓSIDO	TOXICIDAD
<i>Estreptomina</i>	Vestibulotóxico*
<i>Dihidroestreptomina</i>	Cocleotóxico
<i>Neomicina</i>	Cocleotóxico *
<i>Kanamicina</i>	Cocleotóxico
<i>Gentamicina</i>	Vestibulotóxico**
<i>Tobramicina</i>	Cóclea/Vestibulotóxico
<i>Amikacina</i>	Cocleotóxico
<i>Netilmicina</i>	Cocleotóxico

*La estreptomina es el más vestibulotóxico por eso se limitó su uso y la neomicina es el más ototóxico de todos por eso su uso se limita a tratamiento tópico o vía oral

** La gentamicina es el aminoglucósido más usado

Tabla 4. Ototoxicidad de los aminoglucósidos.

1.4.3 MECANISMO DE OTOTOXICIDAD

Existen dos mecanismos bien diferenciados de ototoxicidad por aminoglucósidos:

- Mecanismo dosis-dependiente

Los aminoglucósidos llegan a oído interno vía sanguínea, difunden a la perilinfa a través del ligamento espiral y a la endolinfa a través de la estría vascular obteniéndose un pico máximo de concentración a las tres horas de la administración mientras que en el plasma este pico se alcanza a los 15 min. La concentración en los líquidos

laberínticos se mantiene estable no superando en un 10% la plasmática, por lo que el efecto tóxico no parece deberse a su acumulación sino a su menor aclaramiento.

A pesar de su rápido acceso al oído interno, la ototoxicidad aparece clínicamente después de varios días o semanas de inicio del tratamiento, pudiendo aparecer después del cese del fármaco. Esto se debe a que la vida media del fármaco en perilinfa siempre es mayor que en plasma. La eliminación de tóxico del oído interno es constante en el tiempo independientemente de la concentración alcanzada. Valores elevados de gentamicina se han encontrado en la perilinfa hasta 11 meses después de la administración del fármaco.

La lesión del oído interno iría por fases:

Primero los aminoglucósidos que han llegado al espacio endolinfático, dada su carga positiva, bloquean una serie de receptores de canales con carga negativa apicales y basolaterales de las células ciliadas con desorganización de los cilios¹¹³. Esta acción es reversible.

En la fase 2 o activa, se produce la endocitosis del aminoglucósido de manera selectiva por las células del oído interno. Lo hace uniéndose al fosfatidilinositol-4-5 bifosfato (PIP₂) a través de la membrana celular y se acumula en forma de vesículas en el citoplasma¹¹⁴.

En la fase 3 se liberarían aminoglucósidos de las vesículas por exceso de carga, formarían complejos con el hierro o con lípidos celulares y se generarían ROS. Mientras los ROS sean eliminados por los antioxidantes celulares (homeostaxis redox celular) como el glutatión o el superóxido dismutasa el daño celular está controlado. Pero si persiste se afecta la función mitocondrial disminuyendo la producción de ATP, se bloquea la bomba iónica transmembrana con el incremento de Ca²⁺ intracelular, se altera la síntesis proteica y se producen alteraciones en distintos genes del ADN .

En la fase 4 se desencadena o bien la apoptosis o bien los mecanismos de necrosis celular.

Y la fase 5 correspondería a la degeneración retrógrada.

Estudios experimentales sugieren que a dosis clínicas los aminoglucósidos inducen la apoptosis de las células ciliadas y concentraciones más altas dispararían los mecanismos de necrosis tisular mediados por el factor de necrosis tumoral alfa y las catepsinas. Las rutas de apoptosis activadas por los aminoglucósidos son la de las caspasas, que son una superfamilia de 14 proteasas específicas cuya activación marca el comienzo de la apoptosis y la ruta de las quinasas c-Jun N-terminal. Se ha comprobado que estos dos mediadores de la apoptosis intervienen en la muerte celular inducida por los aminoglucósidos en el oído y cuando son inhibidos protegen las células ciliadas promoviendo su supervivencia in vitro e in vivo¹¹⁵⁻¹¹⁷ (Fig. 4).



Fig. 4. Mecanismo de ototoxicidad vía ROS

- Mecanismo dosis-independiente

Los pacientes con la mutación A1555G en el gen MTRNR1 del ADNmt que codifica la subunidad 12s ARNr, parecen tener ototoxicidad por aminoglucósidos por un mecanismo no dosis-dependiente, así, pueden causar una HNS profunda después de una única dosis sistémica de aminoglucósidos^{118,119}, aunque también se ha descrito la aparición de la hipoacusia de manera tardía respecto a la exposición a los aminoglucósidos¹¹⁹.

Los aminoglucósidos ejercen su acción antibacteriana uniéndose a una región del 16S ARNr en la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, causando una alteración en la traslación o una terminación prematura de la síntesis de proteínas. En concreto, el sitio A o sitio aminoacil-ARNt de la pequeña unidad ribosomal bacteriana es el primer lugar de unión de los aminoglucósidos¹²⁰. Se ha visto que una mutación en este sitio convierte a la *Escherichia coli* en resistente a estos antibióticos. Como la mitocondria de la célula eucariota proviene de las bacterias los ribosomas mitocondriales comparten muchas similitudes con los bacterianos¹²¹. La mutación A1555G se encuentra en una región altamente conservada del 12S ARNr. Esta región es un componente del ARNt-aminoacil necesario para decodificar el sitio A del ARNm. La mutación cambia el par de bases, ahora la G se une a una C (G-C), favoreciendo la unión de este sitio a los aminoglucósidos, tales como la paromicina, gentamicina, neomicina y kanamicina. Se altera así la eficiencia de la interacción codón-anticodón. Este defecto llevaría a una alteración en el metabolismo mitocondrial con la generación de ROS comenzando la cadena de estrés oxidativo explicada en la Fig. 2 y a un defecto en la eliminación de los aminoglucósidos que favorecería su daño.

Según estudios de laboratorio con cíbridos, se calcula que, en células portadoras de la mutación, los aminoglucósidos causan una disminución adicional del 30%-50% en la síntesis de proteínas respecto a las células sin la mutación con la consecuente disminución en la producción de ATP.

Por otra parte, esta unión del nuevo par G-C a los aminoglucósidos desencadena cambios conformacionales en el sitio A de la porción 12S ARNr que también pueden

tener repercusión¹²². La estreptomicina no parece unirse al sitio A en el homólogo bacteriano¹²³.

1.5 PRUEBAS CALÓRICAS

1.5.1 CARACTERÍSTICAS

Las pruebas calóricas (PC) o térmicas se basan en la estimulación del órgano vestibular mediante aire o agua en el conducto auditivo externo a una temperatura diferente de la del cuerpo.

La respuesta calórica es el resultado de los cambios de temperatura que transmitidos al tímpano y al laberinto a través del hueso temporal llegan a la endolinfa donde se produce una corriente endolinfática, “corriente de convección” que genera, vía el reflejo vestíbulo- oculomotor, respuestas oculares. En el caso de estímulo frío se producirá una corriente ampulífuga con un nistagmo hacia el oído opuesto al estimulado y en el caso de estímulo caliente una corriente ampulípeta con un nistagmo hacia el mismo oído.

Habitualmente la estimulación calórica de los oídos para el estudio vestibular se realiza según la metodología descrita por Fitzgerald y Hallpike en 1942¹²⁴ aunque existen otras posibles técnicas de estimulación.

La disposición anatómica del laberinto posterior hace que sea la ampolla del conducto semicircular horizontal (CSH) el que recibe el mayor estímulo y el que responde prioritariamente.

El registro de los movimientos oculares producidos por la estimulación calórica se realiza habitualmente a través de la videonistagmografía (VNG) permitiendo así su análisis cualitativo y cuantitativo.

Es una prueba que evalúa cada oído por separado y tiene un valor localizador de la lesión. Aporta información de la función del CSH y del nervio vestibular superior.

1.5.2 HNS MITOCONDRIAL Y PRUEBAS CALÓRICAS

La valoración vestibular mediante PC de los pacientes con mutaciones puntuales del ADNmt que causan hipoacusia sólo se ha publicado en casos aislados.

La mutación A1555G del ARNr 12S parece causar escasa clínica vestibular incluso en pacientes con el antecedente de exposición a aminoglucósidos de los considerados más vestibulotóxicos^{77,125-128}.

Sólo se han descrito los resultados de unas pocas exploraciones vestibulares en pacientes con la mutación A1555G pese a la extensa bibliografía que hay sobre esta mutación. El mayor número de test calóricos realizados es a 14 miembros de una familia árabe-israelí resultando 12 normales y 2 patológicas¹²⁶ y en 3 familias japonesas con 17 pruebas calóricas realizadas, siendo todas normales¹²⁷.

La mutación T7511C del ARNt^{Ser(UCN)}, es una causa poco frecuente de HNS no sindrómica y no se la relaciona con clínica vestibular^{53-55,129}. Sólo se ha publicado 1 caso de hiporreflexia unilateral en las PC¹²⁹.

La hiperreactividad vestibular es el hallazgo más habitual detectado en el test calórico de pacientes con la mutación 7472insC del ARNt^{Ser(UCN)}⁶⁴ aunque en su mayoría están asintomáticos. Esta alteración vestibular se ha relacionado con una disfunción vestibulo-cerebelosa con implicación de las vías centrales del equilibrio⁶⁴. La mutación 7472insC (inserción de una citosina en la posición 7472) es causa de HNS no sindrómica pero también puede causar una HNS sindrómica unida a alteraciones neurológicas que aún sin expresarse clínicamente podrían justificar los hallazgos de las PC. Seguramente los resultados encontrados reflejan la vulnerabilidad del sistema vestibulocerebeloso a los requerimientos altos de energía.

En cuanto a estudios vestibulares en pacientes con hipoacusias mitocondriales sindrómicas tenemos los resultados de las PC realizadas a pacientes con la mutación A3243G en el gen ARNt^{Leu(URR)} causante del MELAS o de un síndrome que asocia HNS con diabetes de herencia materna (MIDD, del inglés maternally inherited diabetes and deafness) que muestran respuestas bajas o ausentes en el 76% de los casos¹³⁰. La afectación vestibular es periférica. Sin embargo, estos resultados son controvertidos y otros trabajos muestran sólo 2 pacientes con baja respuesta en las PC de 7 estudiados¹³¹. Esta diferencia podría deberse al momento evolutivo de la enfermedad, pues la clínica vestibular aparece más tardíamente que la pérdida auditiva o a la diabetes.

La neuroretinopatía óptica hereditaria de Leber (LHON, por sus siglas en inglés Leber's hereditary optic neuroretinopathy) tiene muchas similitudes con la HNS asociada a la mutación A1555G. Ambas enfermedades son de herencia mitocondrial, afectan primariamente un órgano del sistema neurosensorial y son causadas por una mutación homoplásmica (casi siempre). El LHON normalmente se presenta en forma no sindrómica con clínica exclusivamente visual, ocasionalmente se asocia a alteraciones cardíacas o neuropatía periférica o a HNS. Se han realizado PC en pacientes con neuropatía óptica y déficit auditivo observándose respuestas calóricas normales. Aunque esta patología parece compartir determinados elementos con la mutación A1555G en cuanto a la especificidad de órgano, la HNS es retococlear, por lo que los mecanismos de producción de la misma son diferentes¹³².

1.5.3 AMINOGLUCÓSIDOS Y PRUEBAS CALÓRICAS

La vestibulotoxicidad ocasionada por la administración sistémica de aminoglucósidos es clásicamente bilateral. No va ligada necesariamente a la cocleotoxicidad sino que ocurre de manera independiente.

La disfunción vestibular se manifiesta mayoritariamente con una clínica de inestabilidad en la deambulación que se acentúa en la oscuridad y si progresa, oscilopsia. También se han descrito casos de vestibulotoxicidad unilateral con

aparición de clínica de vértigo rotatorio y cortejo vegetativo que indican una asimetría en el daño vestibular que podría ser secuencial.

Se considera la principal causa de vestibulopatía periférica bilateral conocida. Es una alteración claramente subestimada por la inespecificidad inicial de los síntomas que pueden ser imputados a la patología por la que se administra el fármaco, al insidioso comienzo de los mismos o a la falta de medios técnicos para hacer un diagnóstico correcto. Ha sido testada habitualmente mediante pruebas rotatorias y PC. Las PC han sido consideradas el mejor test diagnóstico porque permite documentar cada oído por separado y valorar la posible función residual de manera independiente¹³³.

Estudios sistemáticos del sistema vestibular y auditivo realizados en niños antes y después de la administración de amikacina ev, 3 dosis diarias un mínimo de 10 días, revelaron que el órgano vestibular era más frecuentemente dañado que la cóclea, que fue normal en todos los casos. El CSH, valorado con pruebas calóricas, se mostró más vulnerable (6/28 pacientes) que el sáculo (4/28), evaluado con potenciales evocados vestibulares miogénicos cervicales (PEVMc), aunque era posible la afectación de ambos (4/28)¹³⁴. Diferentes estudios que valoran la respuesta calórica del CSH, tras la administración de aminoglucósidos sistémicos, confirman el daño persistente a este nivel en un porcentaje no desdeñable de niños (18,6%- 23%)^{135,136}.

Los aminoglucósidos deberían causar mayor daño a nivel de los canales semicirculares que del sáculo si nos regimos por los resultados de estudios histopatológicos de hueso temporal en humanos tras administración sistémica de estreptomina¹¹¹. Sin embargo, los estudios de experimentación con animales son controvertidos respecto a este hecho, que además puede variar según el tipo de aminoglucósido administrado¹³⁷. Por lo tanto desde el punto de vista histopatológico no queda claro si la mejor prueba de monitorización de toxicidad por aminoglucósidos sería a nivel de los canales semicirculares o de las máculas del sáculo y/o del utrículo y el valor que se le debe dar a cada test.

El extenso uso en las décadas pasadas de la gentamicina transtimpánica por su efecto vestibulotóxico para el tratamiento de las crisis de vértigo en el síndrome de

Ménière nos da una información adicional sobre los resultados de las PC en la toxicidad por aminoglucósidos. El fármaco pasa a través de la ventana redonda al oído interno y daña el vestíbulo antes que la cóclea, lo que evidencia su mayor vestibulotoxicidad. La confirmación de la lesión vestibular se monitoriza clásicamente con la disminución de la respuesta calórica ipsilateral tras el tratamiento. Sin embargo, esta hiporreflexia o arreflexia vestibular no parece correlacionarse con el control de los síntomas de la enfermedad de Ménière a medio-largo plazo^{138,139}.

Las respuestas calóricas también pueden mejorar con el tiempo lo que podría ser un indicador de que el tratamiento no ha llegado a dosis ablativas vestibulares ya que a veces la cocleotoxicidad marca el cese del tratamiento.

Está claro que el uso de la gentamicina en el síndrome de Ménière no es el habitual pues su efecto tóxico se indica con fines terapéuticos, ni la vía de administración la utilizada cuando su finalidad es la bastericida, ni las dosis las mismas, lo cual limita que los resultados de las PC se puedan extrapolar a la vestibulotoxicidad por aminoglucósidos en general.

Estudios sobre hueso temporal describen que una respuesta calórica baja implica una pérdida de al menos un 30% de células ciliadas en el CSH y el límite de pérdida de células ciliadas que garantizaría una respuesta calórica normal sería del 20%¹¹¹.

1.6 POTENCIALES EVOCADOS VESTIBULARES

MIOGÉNICOS CERVICALES

1.6.1 CARACTERÍSTICAS

Es un test electrofisiológico que mide la función otolítica (sáculo) y el reflejo vestibulo espinal. Al contrario que en la mayoría de pruebas vestibulares, en ésta no se

utiliza un estímulo vestibular fisiológico ni artificial, sino un estímulo acústico para explorar la vía vestibuloespinal.

Consiste en el estudio del efecto que la estimulación auditiva tiene en el electromiograma (EMG) del músculo esternocleidomastoideo (ECM) cuando está contraído. Se emplean clics acústicos de corta latencia y alta intensidad que aumentan la frecuencia de descarga a nivel de la mácula sacular (que está muy cerca de la ventana oval) y en muy escaso número, de los canales semicirculares, generando un potencial postsináptico inhibitorio en las motoneuronas del ECM ipsilateral. La respuesta evocada es unilateral, ipsilateral e incluye sáculo, nervio vestibular inferior, núcleos vestibulares, el haz véstibulo-espinal y las motoneuronas del ECM¹⁴⁰.

Estas respuestas vestibulares no dependen del nivel auditivo del paciente, pudiendo realizarse en caso de hipoacusia neurosensorial profunda. Lo que sí es indispensable es que no exista una hipoacusia de transmisión que impida que el estímulo llegue a la mácula sacular.

Existen otras formas de PEVM:

- Otros estímulos acústicos:
 - Los tone bursts pero estos tienen peor respuesta miogénica que los clics¹⁴¹.
- Estímulos con conducción vía ósea:
 - Por vibración cefálica. Su ventaja más clara es que no necesitan de un correcto estado conductivo del oído como lo precisan los que usan el estímulo auditivo. Puede usarse un vibrador sobre mastoides, frente o zona occipital o temporal anteriormente al meato auditivo pero los PEVM valorados de esta manera no están tan bien lateralizados como los obtenidos mediante estímulo auditivo directo sobre el oído.
 - Por estímulo eléctrico. Tampoco necesitan que el estado conductivo del oído sea perfecto y además los PEVM por estímulo galvánico de corta duración son útiles para diferenciar las lesiones del vestíbulo de aquellas que afectan al nervio vestibular en pacientes con ausencia de PEVM por vía acústica^{142,143}. El estímulo galvánico actúa

en las aferencias distales nerviosas sin intervención del receptor macular¹⁴². Entonces la realización de los PEVM nos permitiría diferenciar lesiones laberínticas de retrolaberínticas en pacientes con alteración vestibular¹⁴³. Sin embargo, debido a artefactos eléctricos es difícil el registro de ondas electromiográficas estables¹⁴⁴.

- PEVM óculo-vestibular (PEVMo): se puede emplear también el estímulo vibratorio o el acústico que aumentan la frecuencia de descarga a nivel de la mácula utricular y genera una respuesta excitatoria contralateral en el músculo oblicuo inferior de la musculatura extrínseca ocular. Valora mediante un estímulo de alta frecuencia la función utricular y el nervio vestibular superior.

El registro realizado de los PEVM cervicales en pacientes jóvenes con buena colaboración y sin otra patología no asociada no presenta especial dificultad y, habitualmente, se obtienen buenas respuestas. Los pacientes con vértigo o inestabilidad suelen tolerar también bien la prueba, pues al contrario que con las PC, no se genera ninguna clínica vertiginosa.

Más dificultad presentan las personas mayores o que no pueden colaborar en mantener una contracción muscular sostenida del ECM, como los pacientes con cervicalgias, retraso mental o en niños. En estos casos, frecuentemente se obtienen respuestas de baja amplitud o con latencias poco estables.

Con la edad, a partir de los 60 años, las respuestas de los PEVMc disminuyen considerablemente, seguramente por un deterioro del sáculo edad-dependiente. Este factor se debe tener en cuenta cuando se valoran los resultados^{145,146}.

Los PEVMc valoran el sistema vestibular a nivel periférico. Existe una gran correlación entre los resultados de las pruebas calóricas y los de los PEVMc en la patología vestibular periférica, pero cada vez son más las publicaciones que hacen referencia a divergencias entre ambas o sea, ausencia de PEVMc cervicales en presencia de PC normales y viceversa, por ejemplo en vestibulopatía periférica idiopática, enfermedad de Ménière, neuronitis vestibular entre otras¹⁴⁷⁻¹⁵⁰.

1.6.2 HNS MITOCONDRIAL Y PEVMc

El uso de los PEVMc para valorar la función vestibular en pacientes con HNS mitocondrial es excepcional.

Los resultados del único estudio publicado de la función del sáculo y del nervio vestibular inferior, mediante PEVMc, en la mutación A1555G muestran que puede existir una alteración a este nivel. Sólo se estudian 5 pacientes y 3 oídos tienen ausencia de respuesta de los PEVMc a 105dB, un paciente bilateralmente¹⁵¹.

En pacientes con la mutación A3243G en el gen ARNt^{Leu(URR)} del ADNmt causante de HNS sindrómica, asociada al MELAS y MIDD, los estudios vestibulares realizados mediante PEVMc muestran respuestas bajas o ausentes en el 85% de los casos. Cuando se les efectúa a los mismos pacientes la prueba con estímulo galvánico se obtiene, en todos los casos, una respuesta normal. Este hecho refuerza la idea de que esta mutación genera una lesión vestibular periférica, en el laberinto, a parte de la lesión coclear¹²⁹.

1.6.3 AMINOGLUCÓSIDOS Y PEVMc

Los PEVM son una forma no invasiva de monitorizar la vestibulotoxicidad de los aminoglucósidos en tratamientos sistémicos y más si tenemos en cuenta que muchos de estos fármacos se administran a niños neonatos. Los PEVMc están presentes desde el nacimiento. Son estables entre el 2º y 5º día de vida en niños nacidos a término¹⁵². En niños prematuros (< 37 semanas) también están presentes en más del 90% aunque aproximadamente en un 20% aparecen con un cierto retraso¹⁵³.

El uso de la gentamicina intratimpánica para el tratamiento de las crisis incoercibles en el Síndrome de Ménière también ha sido monitorizado con PEVMc pre y post-tratamiento y parece un mejor predictor del control del vértigo a medio plazo (6 meses) que las PC. O sea, si los PEVMc están ausentes a las 2 semanas del tratamiento es más probable que el paciente siga sin vértigos a los 6 meses que la ausencia de la

respuesta calórica del oído instilado¹⁵⁴. Sin embargo, la ausencia de PEVMc tampoco es garantía de la no recurrencia del vértigo.

Los PEVMc con estímulo galvánico son un mejor método para valorar la ablación vestibular con gentamicina. No obstante, la ausencia de registro en el EMG con este estímulo sigue sin poder garantizar la desaparición total de las crisis de vértigo¹⁵⁵.

La gentamicina intratimpánica ha demostrado ser más tóxica para el sáculo y el canal semicircular que para el utrículo¹⁵⁶.

Estudios de ototoxicidad de diferentes aminoglucósidos administrados de manera transtimpánica en animales de laboratorio y valoración con PEVM y PC concluyen que el más vestibulotóxico para el sáculo es la gentamicina seguido de la amikacina y tobramicina. Para el CSH sigue siendo la más tóxica la gentamicina con una equiparación al alza de amikacina y tobramicina en el nivel de toxicidad. O sea, la tobramicina es un poco más tóxica para el CSL que para el sáculo¹⁵⁷.

De todas maneras, los trabajos en animales no son extrapolables a humanos y los tratamientos transtimpánicos no son similares a los sistémicos en cuanto a concentraciones alcanzadas en el oído interno ni en cuanto a farmacocinética.

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis

Existe una afectación de la función vestibular en los pacientes portadores de la mutación A1555G del ADN mitocondrial.

2.2 Objetivos

2.2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar si existe afectación vestibular en una muestra de pacientes con la mutación A1555G del ADN mitocondrial mediante la realización de las pruebas calóricas (PC) y los potenciales evocados vestibulares miogénicos cervicales (PEVMc).

2.2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- *Estudio descriptivo de la muestra.*
- *Determinar si existe correlación entre la afectación vestibular, medida con las PC y los PEVMc, y la afectación coclear medida con audiometría tonal liminar (ATL) en la muestra de pacientes con la mutación A1555G del ADNmt.*
- *Valorar si los aminoglucósidos marcan diferencias en cuanto a la afectación vestibular, estudiada mediante las PC y los PEVMc.*
- *Estudiar la relación entre el grado de pérdida auditiva medida con ATL y el antecedente de exposición a fármacos aminoglucósidos.*
- *Valorar la variabilidad en la afectación vestibular, medida mediante las PC y los PEVMc, entre las diferentes familias de la muestra de pacientes con la mutación A1555G del ADNmt.*

- *Analizar la variabilidad interfamiliar en la afectación coclear, medida mediante ATL, en la muestra de pacientes con la mutación A1555G del ADNmt.*

3 MATERIAL Y MÉTODO

3.1 Tipo de diseño

El proyecto se plantea como un estudio observacional de tipo transversal.

3.2 Aspectos éticos

Este proyecto, tanto en la elaboración de la hipótesis, fijación de objetivos, delimitación de los sujetos de estudio, definición del protocolo de actuación así como en la justificación científica, limitaciones y aplicabilidad, ha sido avalado con la concesión de la *Beca Fundació Hospital de Viladecans per a la Recerca i la Docència 2005 y 2008*. Estas becas tienen un carácter competitivo y son concedidas por la *Fundació Hospital de Viladecans per a la Recerca i la Docència* y aprobadas por la Dirección Médica y el Comité de Investigación del Hospital de Viladecans así como por el Comité Ético de Investigación Clínica de Bellvitge (*CEIC*). Actualmente la *Fundació Hospital de Viladecans* está integrada en *l'Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL)*.

A todos los pacientes con sospecha de afectación por la mutación A1555G del ADNmt se les solicita la firma de un consentimiento informado para la extracción de sangre para el estudio genético (ANEXO 1) y en caso de ser menor de edad se solicita la firma del responsable legal.

Cuando el resultado es positivo a la mutación A1555G del ADN mitocondrial se les facilita siempre consejo clínico y genético. Para ello se les cita personalmente en la consulta y se les explica verbalmente en un lenguaje que el paciente es capaz de entender lo que significa ser portador de la mutación, la forma de transmisión de la misma, la forma de expresión fenotípica y el papel que juegan los aminoglucósidos en la aparición de la clínica auditiva. Se les da además una hoja informativa de lo explicado verbalmente (ANEXO 2). Se les facilita también un listado de fármacos aminoglucósidos y otros agentes ototóxicos. En este momento se les ofrece la opción de entrada voluntaria en el estudio de la función vestibular mediante la realización de PEVMc y PC y se obtiene su consentimiento.

Se informa también a los pacientes positivos a la mutación A1555G del ADNmt de la posibilidad de la realización del análisis genético a sus familiares directos por línea materna. Se sigue el mismo protocolo con los que acceden.

En todo momento se mantiene la confidencialidad de los resultados de las pruebas genéticas y de los datos personales y clínicos de los pacientes.

3.3 Documentación

La información bibliográfica para la realización de este proyecto se extrajo mediante la búsqueda bibliográfica en PubMed y en la Biblioteca Cochrane Plus. Se dio especial relevancia a los artículos de revisión y ensayos clínicos. La gestión de los recursos bibliográficos se realizó mediante el gestor de documentos Mendeley.

3.4 Población de estudio

Pacientes visitados en el periodo comprendido entre 2000 y 2013 en las consultas externas de los Servicios de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Vall d'Hebron y del Hospital de Viladecans, con positividad en la determinación genética de la mutación A1555G del ADNmt. Esta población incluye a: pacientes con una hipoacusia neurosensorial bilateral idiopática con un patrón de herencia matrilineal y/o una hipoacusia neurosensorial bilateral secundaria a la administración de aminoglucósidos; y los familiares directos por línea materna que pudieron ser reclutados. De esta población se obtuvo una muestra de conveniencia reclutada de forma consecutiva.

3.5 Criterios de selección de sujetos

3.5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- *Pacientes positivos a la mutación A1555G del ADNmt.*
- *Pacientes que acepten participar en el estudio.*
- *Edad entre 15 y 80 años.*

- *Pacientes que completen el estudio con pruebas auditivas mediante ATL y pruebas vestibulares mediante PC y PEVMc.*

3.5.2 **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- *Hipoacusia neurosensorial bilateral de causa conocida.*
- *Estudio auditivo con resultados asimétricos entre ambos oídos.*
- *Enfermedades crónicas del oído medio.*
- *Alteraciones anatómicas o enfermedades crónicas del oído externo que condicionen la realización de las pruebas calóricas.*
- *Antecedente de ingesta crónica de ototóxicos no aminoglucósidos: ácido acetilsalicílico, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, diuréticos, antipalúdicos, antiinflamatorios quininas, antineoplásicos.*
- *Ingesta crónica de fármacos sedantes vestibulares.*
- *Enfermedades oftalmológicas, psiquiátricas, neurológicas o del aparato locomotor que impidan la correcta realización de las pruebas vestibulares.*
- *No cumplir los criterios de inclusión.*

Se demuestra la positividad a la mutación A1555G en un total de 46 individuos pertenecientes a 15 familias no consanguíneas y no relacionadas, cuyos antepasados procedían de distintas regiones de España, aunque todos ellos residían en Cataluña en el momento del reclutamiento.

De los 46 pacientes visitados y diagnosticados, en el período antes mencionado, fueron excluidos 12, 3 por no aceptar participar en el estudio, siendo uno de ellos además menor de 15 años, 6 no cumplían el criterio de edad (2 son mayores de 80 años y 4 menores de 15), 1 queda excluido por ingesta crónica de medicación sedante vestibular y 2 no acaban el estudio. En total pues la muestra está formada por 34 individuos.

3.6 Método

3.6.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO

Se registraron las siguientes variables en una tabla de Microsoft Excel para su posterior análisis.

- Datos epidemiológicos: edad, sexo.
- Datos familiares: identificación en diferentes categorías según la familia perteneciente
- Datos de exposición a aminoglucósidos
- Datos clínicos: hipoacusia, acúfenos y vértigo/inestabilidad.
- Datos exploratorios: grado de pérdida auditiva y tipo de curva en la ATL, normalidad o no en los resultados de los PEVMc y en las PC. A continuación se expone la metodología de estas pruebas.

AUDIOMETRÍA

La audiometría tonal liminal fue realizada por vía aérea y ósea en las frecuencias de 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, y 8000 Hz, en cabina insonorizada, con un audiómetro clínico modelo MAICO (MA 51) con certificado CE 0124 y calibración anual según la normativa legal vigente.

Se recoge la gráfica obtenida y se analiza y registra en la base de datos tanto el tipo de curva audiométrica como el grado de pérdida auditiva neurosensorial.

a) Curva audiométrica

Se define el tipo de curva audiométrica siguiendo la clasificación de Liu y Xu¹⁵⁸ (Fig. 5).

- Rápidamente descendente.
- Descendente.

- Residual.
- Plana.
- En “U” o cubeta.
- Ascendente.

Una audiometría se considera simétrica en cuando al tipo de curva cuando el perfil audiométrico es similar en ambos oídos.

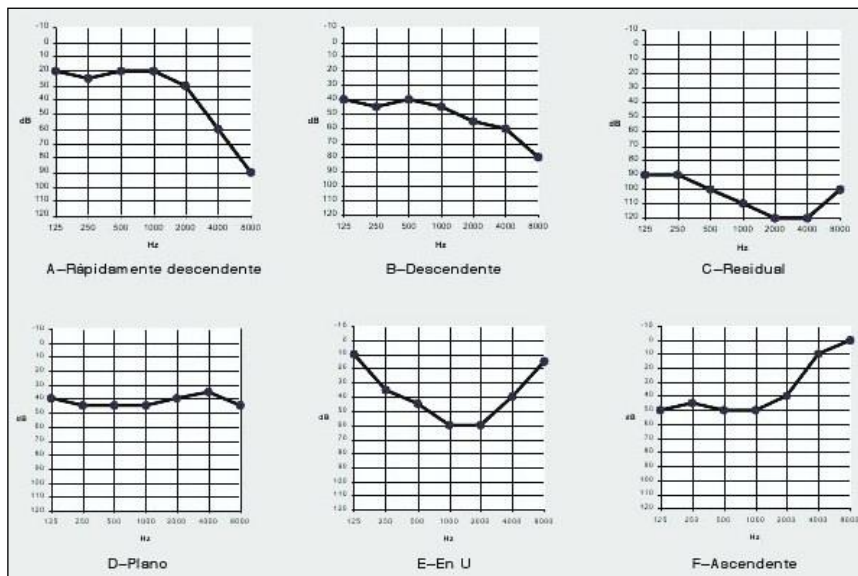


Fig. 5. Clasificación del perfil audiométrico (clasificación de Liu y Xu)¹⁵⁸

b) Grado de pérdida auditiva

El cálculo de pérdida auditiva neurosensorial se obtiene a partir de la promediación en tonos puros (PTA o *pure tone average*), medido en decibelios (dB), de dos grupos de frecuencias diferentes. Si en una de las frecuencias medidas hay ausencia de respuesta auditiva, se toma el valor de 120 dB para el cálculo.

- **PTA GLOBAL (PTAg):** promedio en dB del valor del umbral de audición para las frecuencias 500, 1000, 2000, 4000, 8000 Hz (5PTA). Esta valoración impide que perdamos información en hipoacusias profundas o si hay separaciones importantes entre agudos y graves.

- **PTA EN AGUDOS (PTAa):** promedio en dB del valor del umbral auditivo en dB para las frecuencias 4000 y 8000 Hz (2PTA). Esta valoración impide que perdamos información cuando existe una afectación exclusiva de la audición en frecuencias agudas.

Aplicando los datos anteriores se realiza una clasificación categórica ordinal del grado de hipoacusia siguiendo la tabla de pérdida auditiva de la BIAP¹⁵⁹ (Bureau International d'Audio-Phonologie):

- *Audición normal:* menor o igual a 20 dB
- *Hipoacusia leve:* pérdida > 20 hasta 40 dB
- *Hipoacusia Moderada:* pérdida de >40 hasta 70 dB
- *Hipoacusia Severa:* pérdida de > 70 hasta 90 dB
- *Hipoacusia Profunda:* pérdida >90 y <120 dB
- *Cofosis:* pérdida de 120 dB

PRUEBAS CALÓRICAS

Se realizan con registro mediante el videonistagmógrafo marca VNG Ulmer, versión C4-11, que filma los movimientos oculares gracias a una cámara de infrarrojos y un procesador de vídeo analizándolos en tiempo real mediante un algoritmo aplicado con un programa informático. Se explica al paciente en qué consiste la prueba y se obtiene su consentimiento.

La estimulación calórica se realiza siguiendo la metodología descrita por Fitzgerald y Hallpike en 1942¹²⁴ con un estimulador con aire modelo VESTI-AIR.

Se coloca al paciente tumbado en decúbito supino, con la cabeza elevada 30º sobre la horizontal y se estimula con aire el conducto auditivo externo durante 30 segundos en el siguiente orden de estimulación: aire caliente a 44ºC primero oído derecho y después oído izquierdo, aire frío a 24ºC primero oído derecho y después oído izquierdo descansando 5 minutos entre cada estimulación. Se registra la respuesta

durante 120-150 segundos justo después de finalizada la estimulación. La habitación está totalmente a oscuras para evitar la supresión visual y el paciente está con la máscara con los ojos abiertos el máximo tiempo posible, minimizando el parpadeo, para el correcto registro del nistagmo.

Parámetros de estudio: preponderancia direccional, déficit canalicular y reflectividad analizando la velocidad máxima de la fase lenta del nistagmo (VFLmax). Solo se consideran válidos si la suma total de la VFLmax en todas las exploraciones es superior a 15°s^{-1} .

- Paresia canalicular (PCU): Se calcula según la fórmula de Jongkees dividiendo la diferencia entre las respuestas del lado derecho y las del lado izquierdo por la suma de las respuestas derechas e izquierdas. Este valor multiplicado por 100 nos da un resultado porcentual. Consideramos paresia canalicular cuando la diferencia entre ambos oídos excede el 20%.
- Preponderancia direccional (PD): Se calcula según la fórmula de Jongkees dividiendo la diferencia de las respuestas nistágmicas derechas de las izquierdas por el total de respuestas nistágmicas. Multiplicado por 100 obtenemos un porcentaje. En la preponderancia direccional siempre hay que valorar la existencia de nistagmo espontáneo. Si lo hubiera, hay que sustraerlo en las respuestas nistágmicas en la misma dirección y sumarlo en las respuestas en la dirección contraria obteniéndose así los valores corregidos de PD que evitan sesgos en el resultado. Consideramos PD cuando la diferencia en dirección es superior al 28%.
- Reflectividad: suma de las respuestas con estimulación fría y caliente de un mismo lado. Se mide en grados por segundo ($^{\circ}\text{s}^{-1}$). La reflectividad normal en estímulo con aire queda definida entre 25 y 88°s^{-1} . Se usa en caso de tener que definir respuestas hipométricas, sobre todo la arreflexia canalicular bilateral.

Valoración de las respuestas:

- *Normal.*
- *Patológico:*
 - *Paresia canalicular unilateral:* diferencia en respuesta > 20%
 - *Preponderancia direccional:* diferencia en direcciones > 28%
 - *Paresia canalicular bilateral:* si la suma total de las VFLmax de las 4 estimulaciones no supera los 20°s⁻¹.
 - *Hiperreflexia vestibular:* cuando los valores de respuesta superan los 65°s⁻¹ para el aire frío y los 88°s⁻¹ para el aire caliente.
- *No valorable:* prueba no realizada correctamente.

POTENCIALES EVOCADOS VESTIBULARES MIOGÉNICOS CERVICALES (PEVMC)

Los PEVMc se realizan en el Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Vall d'Hebron.

Se obtienen usando un estímulo sonoro en forma de clics a través de unos auriculares Telephonics TDH39 en cada oído por separado y registrando el potencial inhibitorio del músculo esternocleidomastoideo (ECM) ipsilateral al oído estimulado con el equipo de Nicolet Viking IV de 4 canales. Los clics sonoros se emiten de forma repetida a una intensidad de 105 dB, con 0,2 ms de duración cada uno y una frecuencia de aparición de 5 s.

El electromiograma (EMG) se obtiene gracias a la colocación de 3 electrodos de superficie adhesivos: el primero que es el de registro se coloca en el 1/3 medio/superior del ECM, el segundo o de referencia se sitúa en el 1/3 inferior del mismo músculo, a nivel de la inserción del ECM (unos 2 cm por encima de la inserción clavicular) y el tercero o toma de tierra se coloca en la frente.

El paciente se sitúa en un sillón sin apoyar los brazos, en una posición relajada, evitando movimientos de la cintura escapulo-humeral o elevaciones de mandíbula. Se

le solicita que gire el cuello hacia el lado contrario al estimulado acústicamente con una contracción mantenida. Si la tensión muscular no es suficiente se le pide que realice la contractura contra resistencia para obtener la máxima respuesta.

Se obtienen 250 promediaciones en cada registro. Si esto no es posible por las condiciones del paciente, se adapta al tiempo que consigue mantener la contracción muscular con un mínimo de 100 promediaciones. El procedimiento se repite, test y retest, con el fin de asegurar la estabilidad y reproducibilidad de la prueba, realizándose así habitualmente 2 promediados de 250 clics cada uno.

Las ondas electromiográficas de registro del potencial de acción se definen por las siguientes características:

- Morfología de la onda. Las ondas con una “p” inicial son positivas y las que tienen una “n” inicial son negativas.
- Latencia o tiempo que transcurre desde la estimulación acústica hasta que aparece el valor más positivo o negativo de las ondas. Los valores 13 y 23 que se sitúan detrás de la “p” (p13) y la “n” (n23) hacen referencia al tiempo en que deben aparecer las ondas, expresado en milisegundos.
- Amplitud pico-pico o diferencia de valores entre el punto más positivo de una onda y el más negativo de otra. Se usa la amplitud pico-pico p13-n23.

Se consideran PEVM normales:

- Cuando las latencias son menores de 2 ms o la diferencia entre ambos oídos no es mayor de 2 ms.
- En cuanto a la amplitud pico-pico p13-n23 el PEVMc se considera normal cuando el resultado es mayor de 70.
- La amplitud es simétrica entre ambos oídos cuando es menor del 30% al aplicar la fórmula:
 - $\frac{\text{Amplitud del Derecho(AD)} - \text{Amplitud del Izquierdo(AI)}}{\text{AD+AI}} \times 100$

Los resultados de los PEVM se clasifican como sigue:

- Normal.
- Patológico:
 - Baja amplitud del potencial unilateral o bilateral.
 - Asimetría de amplitud.
 - Anomalías de latencia unilateral o bilateral
 - Ausencia de respuesta con adecuada contracción muscular.
 - No valorable por escasa fuerza muscular.

3.6.2 ANÁLISIS GENÉTICO

El estudio de ADN se realiza a partir de una muestra de sangre venosa periférica recogida en un tubo con anticoagulante EDTA (ácido etilendiaminotetraacético).

Para analizar la presencia de la mutación A1555G en las muestras se amplifica la región 1245-2007 del ADNmt utilizando los siguientes cebadores específicos:

- *Primer Forward*: 5' CGATCAACCTCACCTCT 3'
- *Primer Reverse*: 5' TGGACAACCAGCTATCACCA 3'

La mezcla de reacción de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *polymerase chain reaction*) fue la siguiente:

- ADN 1 µl
- Primer Forward 10 µl
- Primer Reverse 10 µl
- DNTPs 5 µl
- Buffer 10x 5 µl
- Taq Polimerasa 0.5 µl
- H₂O 18.5 µl

Condiciones de la PCR:

94º: 5 min	}	30ciclos
94º: 30 s		
61º: 45 s		
72º: 1 min		
72º: 7 min		
4º: infinito		

Después se comprueba la amplificación específica del fragmento deseado por electroforesis en gel de agarosa.

A continuación se purifica el producto de PCR utilizando el Quick PCR Purification Kit (Qiagen).

En la reacción de secuencia se prepara la siguiente mezcla:

- 1 µl de muestra (producto de PCR)
- 1 µl de *Primer 2 Forward* ó *2 Reverse* (5 µM)
- 2 µl de big-dye o buffer de secuenciación (BigDye[®] Terminator v1.1 Cycle Sequencing Kit de Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)
- 6 µl de H₂O

Condiciones de la PCR:

94º: 3 min	}	25 ciclos
96º: 10 s		
50º: 5 s		
60º: 4 min		
4º: infinito		

Los productos de la reacción de la secuencia se purifican con Illustra autoseq G-50 dye terminator removal kit (GE Health Care). La secuencia de ADN así obtenida se

analiza de manera automática con el secuenciador ABI Prism 410 que detecta cambios nucleotídicos respecto al ADN de referencia humano.

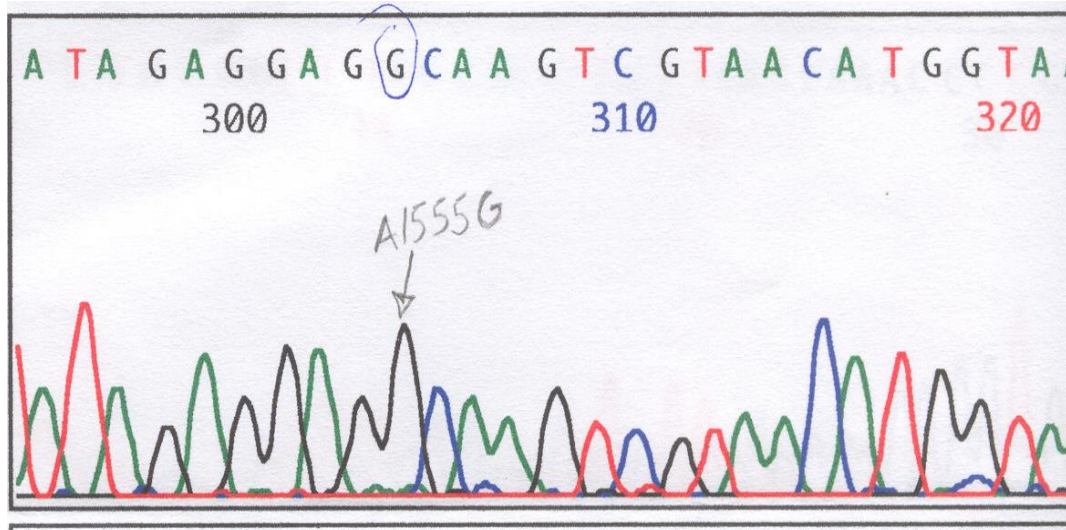


Fig. 6. Análisis de la secuencia de DNA donde se observa la sustitución del nucleótido adenina por una guanina en la posición 1555 del ARNr.

3.6.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realiza una descriptiva de las variables comentadas anteriormente en general y en función del consumo de aminoglucósidos.

- Las variables categóricas nominales (sexo, familia) y las dicotómicas (hipoacusia sí/no, vértigo, acúfenos, PC y PEVMc normales o patológicos) se describen en una tabla mediante el número de casos, el porcentaje respecto al total por categoría y el número de datos ausentes.
- Las variables categóricas ordinales (grado de pérdida auditiva, resultado detallado de PC o de los PEVMc) se describen igual que las categóricas nominales o bien mediante el número de casos, la media, el rango intercuartílico y el número de datos ausentes.
- Las variables continuas (edad, 5PTA, 2PTA) vienen descritas usando el número de casos, la media, la desviación estándar, el rango, mediana,

percentil 25-75% y el número de datos perdidos. Se representan gráficamente mediante un diagrama de cajas.

Dada la falta de independencia de los datos, el estudio de asociación entre la función auditiva y el consumo de aminoglucósidos, entre la función vestibular y la función auditiva y entre la función vestibular y el consumo de aminoglucósidos se ha realizado de la siguiente manera:

- 1) Se han construido tablas Kx2 y se ha realizado el test de Fisher para analizar la significación estadística de la asociación entre las variables categóricas (este test no tiene en cuenta la falta de independencia).
- 2) Cuando la variable independiente era categórica ordinal se ha utilizado el test de Wilcoxon-Mann Whitney (este test no tiene en cuenta la falta de independencia)
- 3) Con el objetivo de cuantificar la magnitud de la asociación se ha estimado el odds ratio mediante un modelo logístico ordinal multinivel donde cada paciente estaba situado en su familia.

La significación estadística se ha fijado en un nivel de probabilidad $<0,05$. El paquete estadístico que se ha utilizado para hacer los análisis es el R versión 3.2.1 para Windows.

4 RESULTADOS

4.1 Descriptiva de la muestra

4.1.1 PACIENTES Y FAMILIAS

Se estudian 34 pacientes pertenecientes a 13 familias con un reparto desigual del número de participantes entre las diferentes familias. (Tabla 5).

Familia	N (%)
1	4 (11.8%)
2	2 (5.9%)
3	2 (5.9%)
4	2 (5.9%)
5	3 (8.8%)
6	8 (23.5%)
7	1 (2.9%)
8	3 (8.8%)
9	4 (11.8%)
10	2 (5.9%)
11	1 (2.9%)
12	1 (2.9%)
13	1 (2.9%)
Total	34

Tabla 5. Familia y miembros en número y porcentaje.

4.1.2 EDAD Y SEXO

En la muestra predominan las mujeres, 30 mujeres (88%) y 4 hombres (12%). El rango de edad es de 15 a 77 años con una media de 41 años y una desviación estándar de 16. La mediana está muy próxima a la media y es de 43 años (Fig. 7, Tabla 6).

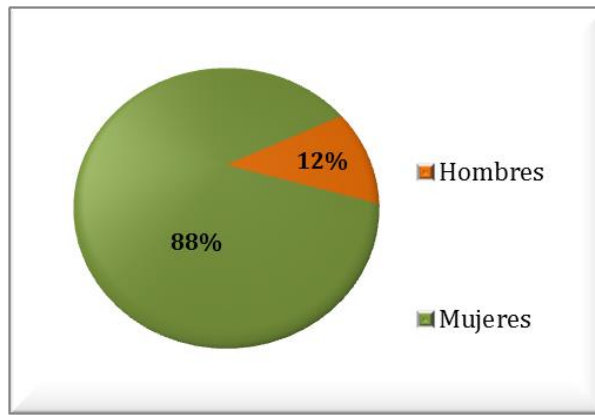


Figura 7.- Distribución de los pacientes por sexo.

EDAD	TOTAL
Media (DE)	40.9 (15.9)
Mediana (p25-p75)	43.5 (26.5-52.0)

Tabla 6.- Descriptiva de la edad de los pacientes, DE: desviación estándar.

4.1.3 AMINOGLUCÓSIDOS

En 13 pacientes (43%) había el antecedente de exposición a aminoglucósidos, 2 hombres y 11 mujeres. En 4 casos está documentado que se trató de estreptomina vía intramuscular. El resto no precisaba el tipo de aminoglucósido.

La edad media de los participantes que habían recibido tratamiento con aminoglucósidos era superior (p -valor <0.0001) que la edad de los que no habían sido tratados con los mismos (Tabla 7, Fig. 8).

Aminoglucósidos

Variables	NO N (%)	SÍ N (%)
SEXO		
Hombres	2 (9.5%)	2 (15.4%)
Mujeres	19 (90.5%)	11 (84.6%)
EDAD		
Media (DE)	33.8 (15.3)	52.4 (8.6)
Mediana (p25-p75)	29.0 (24.0 - 44.0)	52.0 (44.0 - 58.0)

Tabla 7. Sexo y edad, y aminoglucósidos. DE= desviación estándar.

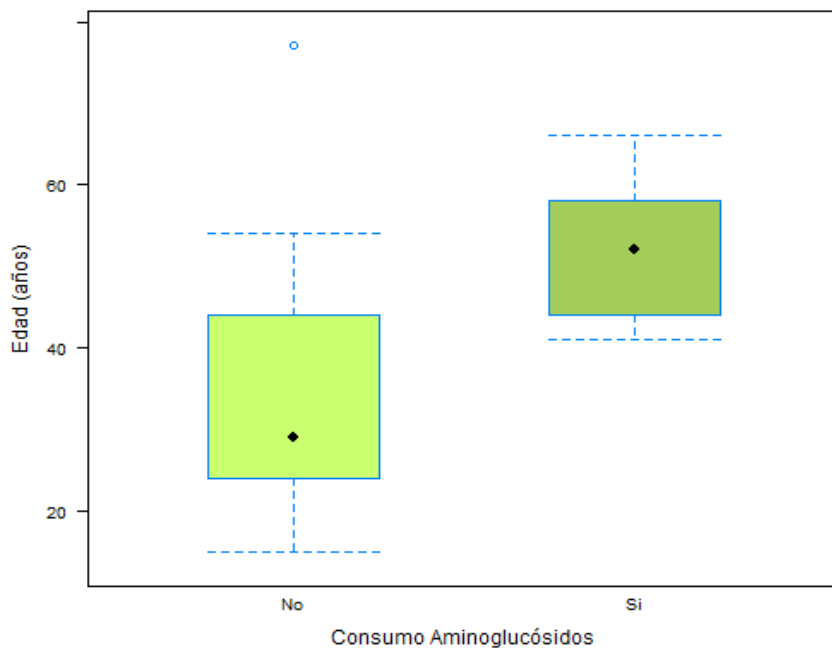


Fig. 8. Relación edad y consumo de aminoglucósidos.

4.1.4 CLÍNICA VESTIBULAR Y ACÚFENOS

Un total de 10 pacientes (29,4%) referían clínica vestibular: inestabilidad en 3 casos, mareos o desequilibrios en relación con cambios posturales o movimientos bruscos en 3 casos y crisis de vértigo en los 4 restantes. Todos los pacientes con sintomatología vestibular presentaban algún grado de pérdida auditiva y la mitad tenían el antecedente de administración de aminoglucósidos (Fig. 9, Tabla 8).

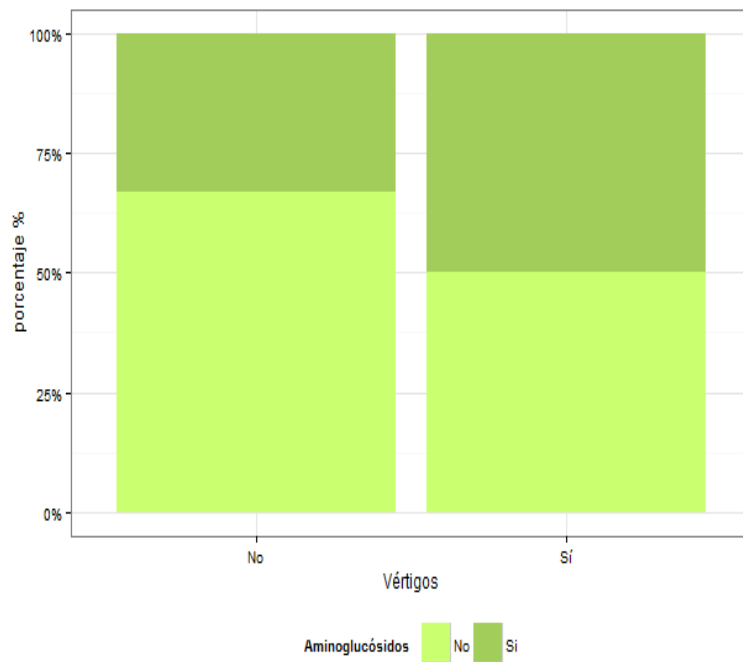


Figura 9.- Se presenta un gráfico de barras con la relación entre la presencia de vértigo y AG.

CONSUMO AMINOGLUCÓSIDOS			
Variables	Total	NO N (%)	SI N (%)
VÉRTIGOS/ MAREOS			
No	24 (70.6%)	16 (76.2%)	8 (61.5%)
Si	10 (29.4%)	5 (23.8%)	5 (38.5%)
ACÚFENOS			
No	27 (79.4%)	19 (90.5%)	8 (61.5%)
Si	6 (17.7%)	1 (4.8%)	5 (38.5%)
Desconoce	1 (2.9%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)

Tabla 8. Clínica vestibular/acúfenos y aminoglucósidos.

En cuanto a los acúfenos, 6 pacientes referían percibirlos, eran de tonalidad grave y 5 de ellos habían consumido aminoglucósidos. (Fig. 10).

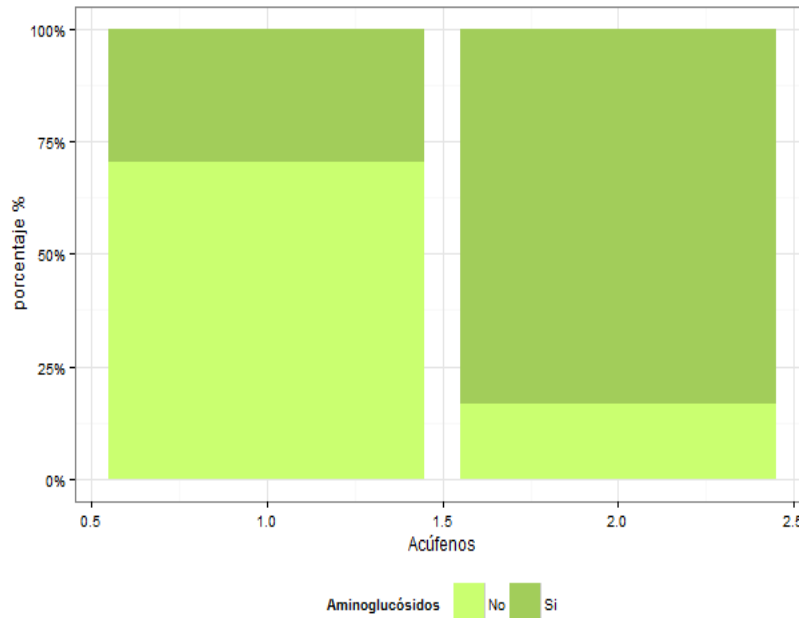


Fig. 10. Diagrama de barras con el porcentaje acumulado al 100% relación acúfenos y AG.

4.1.5 PÉRDIDA AUDITIVA

10 pacientes de la muestra presentaban audición normal tanto en el 5PTA como el 2PTA con una media de edad de 22 años \pm DE 4.

2 pacientes presentan un 5PTA normal con una afectación del 2PTA, con una media de edad de 25 años \pm DE 9.

Un total de 22 pacientes presentan una pérdida auditiva con los dos sistemas de cálculo, 5PTA y 2PTA, con una media de edad de 49 años \pm DE 12.

El valor promedio de la variable continua 5PTA para la muestra fue de 54 dB con una desviación estándar de 37dB, o sea, que existe una gran dispersión de esta variable respecto a la media. La mediana del 5PTA de la muestra fue de 44 dB con percentil 25-75 (p25-p75) que va de 16 dB a 89 dB, lo que sigue mostrando una gran dispersión en los resultados de la pérdida auditiva global.

El promedio de la variable continua 2PTA es de 69 dB con una DE de 45. La mediana del 2PTA es de 78 dB con un desplazamiento respecto a la media hacia una peor audición, lo que indica que existe un alto porcentaje de casos con pérdidas auditivas importantes. El p25-75 fue de 16 dB a 115 dB. Tanto la media como la mediana del 2PTA muestran una gran dispersión en sus resultados.

En valores absolutos el 2PTA es peor que los resultados del 5PTA. (Tabla 9).

FUNCIÓN AUDITIVA SEGÚN PTA		
	5PTA dB	2PTA dB
Media (DE)	53,9 (37,5)	69,3 (44,9)
Mediana (p25-p75)	44,0 (16,2-89,2)	78,0 (16,0-115,5)

Tabla 9. Descripción de la función auditiva según PTA.

Se presenta a continuación la clasificación de la pérdida auditiva en grados. (Tabla 10).

	5PTA	2PTA
Cofosis	0	7 (20.6%)
Profunda	9 (26.5%)	6 (17.6%)
Severa	4 (11.8%)	6 (17.6%)
Moderada	6 (17.6%)	3 (8.8%)
Leve	3 (8.8%)	2 (5.9%)
No hipoacusia	12 (35.3%)	10 (29.4%)

Tabla 10. Grados de severidad de la pérdida auditiva según PTA.

4.1.6 CURVA AUDIOMÉTRICA

La curva audiométrica más frecuente hallada en la muestra es la rápidamente descendente que está presente en un 38,2% de los pacientes, seguida de la plana presente en 11 pacientes (32,4%). Los 10 pacientes con audición normal presentaron una curva audiométrica plana. No se halló ninguna curva en “U” ni ascendente. Se evidencia con estos datos que las frecuencias graves no se vieron afectadas si no lo estaban también las agudas y que las agudas eran las más afectadas (Tabla 11, Fig. 11).

CURVAS AUDIOMÉTRICAS	
Descendente	5 (14.7%)
Rápidamente descendente	13 (38.2%)
Residual	5 (14.7%)
Plana	11 (32.4%)
Ascendente	0 (0%)
En U o cubeta	0 (0%)

Tabla 11. Curvas audiométricas observadas en la muestra.

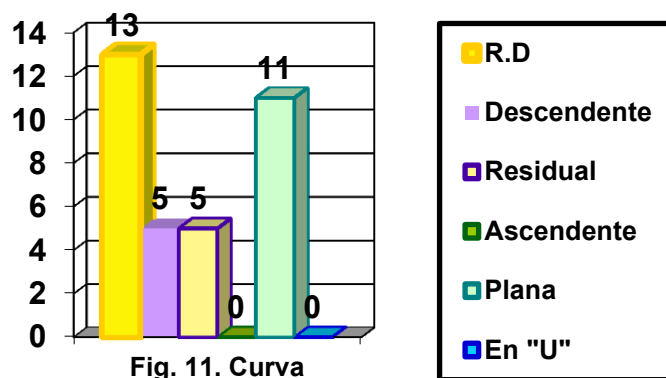


Fig. 11. Curva audiométrica

En la tabla 12 se muestra la relación entre la edad, el 5PTA, 2PTA, grado de 5PTA y 2PTA, así como el tipo de curva presentada en cada paciente.

Edad	5 PTA (dB)	2 PTA (dB)	5 PTA grado	2 PTA grado	Curva audiométrica
54	68	85	moderada	severa	descendente
22	12	14	No	No	plana
18	15	12	No	No	plana
24	15	12	No	No	plana
50	57	86	moderada	severa	rápidamente descendente
24	17	15	No	No	plana
66	102	120	profunda	cofosis	residual
44	107	120	profunda	cofosis	residual
52	16	20	No	leve	plana
26	12	11	No	No	plana
43	98	116	profunda	profunda	descendente
15	8	3	No	No	plana
21	16	11	No	No	plana
58	42	70	moderada	severa	rápidamente descendente
44	31	66	leve	moderada	rápidamente descendente
25	19	19	No	No	plana
58	68	80	moderada	severa	descendente
30	23	55	leve	moderada	rápidamente descendente
34	92	114	profunda	profunda	rápidamente descendente
29	14	10	No	No	plana
54	78	104	severa	profunda	descendente
52	99	120	profunda	cofosis	rápidamente descendente
47	106	120	profunda	cofosis	residual
19	10	14	No	No	plana
77	75	90	severa	severa	descendente
45	80	110	severa	profunda	rápidamente descendente
44	102	120	profunda	cofosis	rápidamente descendente
38	40	76	moderada	severa	rápidamente descendente
32	19	32	No	Leve	rápidamente descendente
66	111	120	profunda	cofosis	residual
28	40	68	leve	moderada	rápidamente descendente
41	46	116	moderada	profunda	rápidamente descendente
59	81	107	severa	profunda	rápidamente descendente
51	115	120	profunda	cofosis	residual

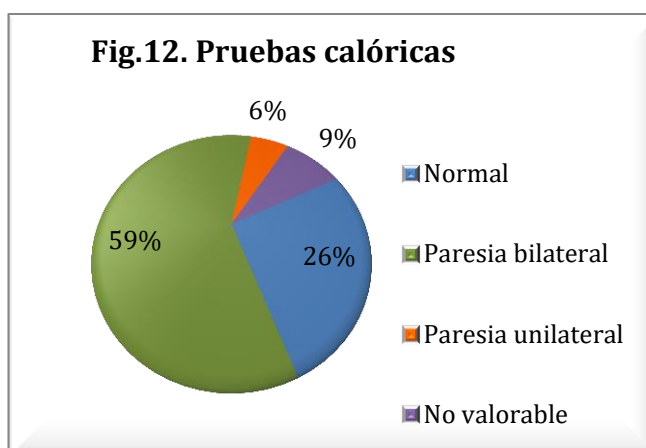
Tabla 12. Valores de cada paciente (edad, 5PTA, 2PTA, tipo de curva y grado de severidad).

4.1.7 PRUEBAS CALÓRICAS

El 65% de los pacientes de la muestra (22 casos) presentan unas PC patológicas. El resultado más frecuentemente hallado es el de paresia canalicular bilateral (PCB), 20 casos (Tabla 13, Fig. 12).

PRUEBAS CALÓRICAS N (%)	
Normal	9 (26.5%)
Paresia canalicular bilateral	20 (58.8%)
Paresia unilateral	2 (5.9%)
No valorable	3 (8.8%)

Tabla 13.- Resultados de las pruebas calóricas.



4.1.8 POTENCIALES EVOCADOS VESTIBULARES MIOGÉNICOS CERVICALES

Los PEVMc son normales en la mayoría de pacientes de la muestra, 21 casos (62%). No hubo ningún caso de PEVMc ausentes. Los resultados patológicos fueron en amplitud y simetría con una amplitud baja en el 26,4% de los pacientes y asimétricos en el 17,6%. (Tabla 14).

PEVMc patológicos					
AMPLITUD N (%)		SIMETRÍA N (%)		AGRUPADO N (%)	
Baja bilateral	6 (17,6%)	Asimétrica	6 (17,6%)	Patológico	11 (32,4%)
Baja unilateral	3 (8,8%)	Simétrica	26 (76,5%)	Normal	21 (61,8%)
No valorable	2 (5,9%)	No valorable	2 (5,9%)	No valorable	2 (5,9%)
Normal	23 (67,6%)				

Tabla 14. Descripción de los resultados de los PEVMc.

4.2 Audición

4.2.1 AMINOGLUCÓSIDOS Y AUDICIÓN

La audición de los que habían consumido aminoglucósidos (AG) era peor que la de los que no los habían consumido.

El promedio del 5PTA de los pacientes que habían recibido estos antibióticos era de 86.8 dB y era significativamente mayor, con una p-valor <0,0001 (test de Wilcoxon), que la media del 5PTA de aquellos que no los habían tomado, que era de 33,6 dB. De igual modo, el antecedente de administración de AG se comprueba que está relacionado de manera estadísticamente significativa (Test de Wilcoxon p-valor <0.0001), con un resultado mayor en el 2PTA, respecto a aquellos pacientes que no tenían este antecedente (Fig. 13 a, Fig. 13 b). Ningún paciente con antecedente de aminoglucósidos tiene una HNS leve o audición normal. (Fig. 14).

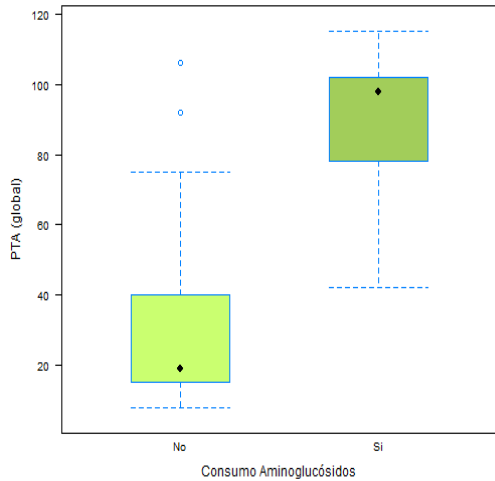


FIG 13a.- Aminoglucósidos y 5PTA.

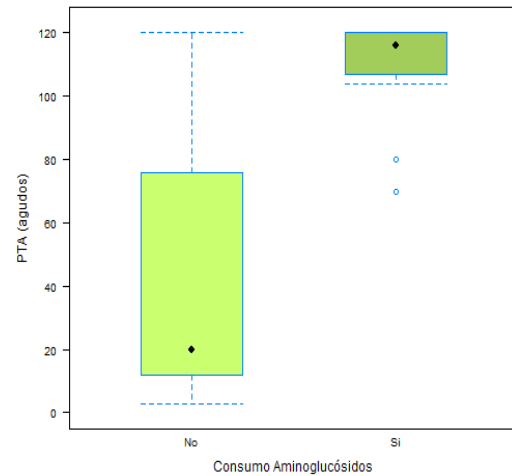
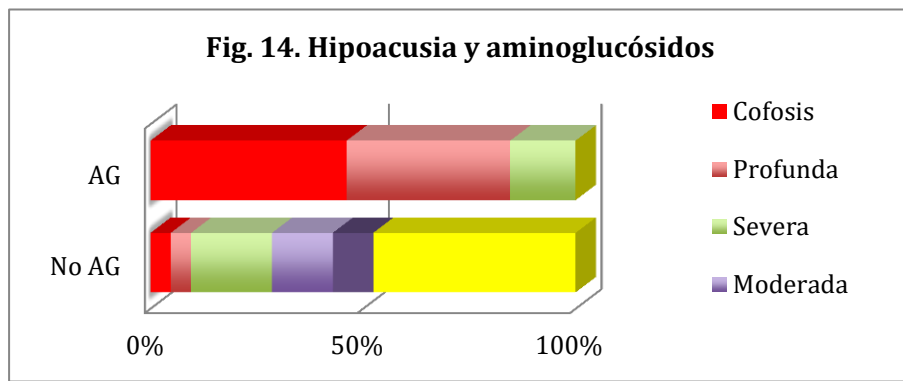


FIG 13b.- Aminoglucósidos y 2PTA



Si recodificamos el grado de pérdida auditiva obtenido con los valores del 2PTA de la muestra y lo separamos en tres grupos: no HNS, HNS leve/moderada e HNS severa/profunda/cofosis, se comprueba que existe una asociación estadísticamente significativa (Test de Wilcoxon $p < 0.0001$) entre el 2PTA recodificado y el consumo de aminoglucósidos (Tabla 15, Fig. 15).

Consumo Aminoglucósidos			
Grado 2PTA	Total	No	Si
No	10 (29.4%)	10 (47.6%)	0 (0.0%)
Leve/Moderada	5 (14.7%)	5 (23.8%)	0 (0.0%)
Severa/ Profunda/ Cofosis	19 (55.9%)	6 (28.6%)	13 (100.0%)

Tabla 15.- Grado de hipoacusia según 2PTA recodificado y aminoglucósidos.

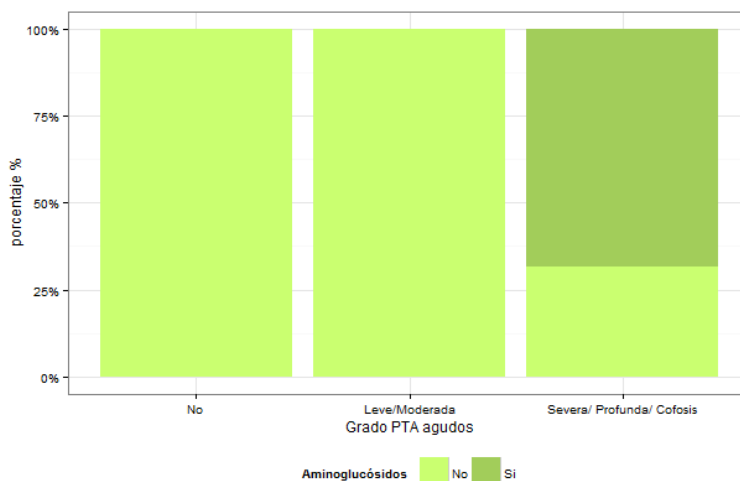


Fig. 15. Gráfica con el grado de hipoacusia según 2PTA recodificado y aminoglucósidos.

Además cuando valoramos nada más a los pacientes con algún grado de pérdida auditiva y los reagrupamos comprobamos como a mayor grado de pérdida auditiva mayor es el porcentaje de pacientes que han consumido AG, o sea que el consumo de aminoglucósidos se asocia de manera estadísticamente significativa (Test de Wilcoxon $p=0.0031$) con un mayor grado de pérdida auditiva (Tabla 16, Fig. 16).

Consumo de aminoglucósidos			
Grado hipoacusia 2PTA	Total	No	Si
Leve/moderada/severa	11 (45.8%)	9 (81.8%)	2 (15.4%)
Profunda	6 (25.0%)	1 (9.1%)	5 (38.5%)
Cofosis	7 (29.2%)	1 (9.1%)	6 (46.2%)

Tabla 16. Grado HNS (excluyendo normales) y aminoglucósidos.

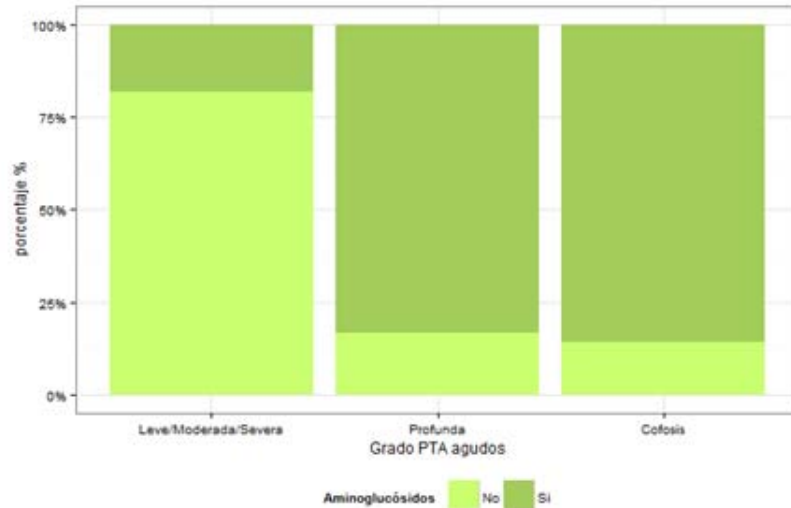
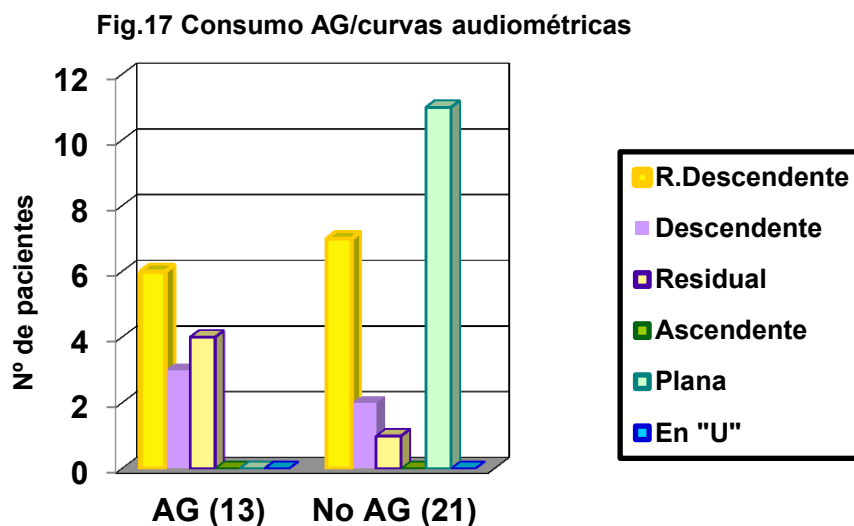


Fig. 16. Grado HNS (excluyendo normales) y aminoglucósidos.

4.2.2 AMINOGLUCÓSIDOS Y CURVA AUDIOMÉTRICA

Los pacientes con la mutación A1555G e hipoacusia muestran curvas audiométricas bastante similares, independientemente del consumo de aminoglucósidos, con predominio de las rápidamente descendentes. Sin embargo, ningún paciente con audición normal ha tomado AG y el 100% de ellos tienen una curva plana, tipo de curva inexistente en los que han tomado AG.

Hay diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de los que habían y no habían tomado aminoglucósidos (test exacto de Fisher p -valor > 0.0001). (Fig. 17).



4.2.3 EDAD Y AUDICIÓN Y CONSUMO DE AMINOGLUCÓSIDOS

La media de edad de los 10 pacientes con audición normal en el 5PTA y 2PTA es de 22 años \pm DE 4 y son más jóvenes que los 22 con una audición patológica, que tienen una media de edad de 49 años \pm DE 12 y más dispersión. 2 pacientes presentan un 5PTA normal con una afectación del 2PTA, y el promedio de edad, 25 años es también menor que el de los que tienen afectación del 5PTA+ 2PTA.

Este hecho está directamente relacionado con el consumo de AG pues la edad media de los pacientes que habían tomado aminoglucósidos (52 años) es significativamente mayor (Test T p-valor <0,0001) que la edad media de los que no los habían tomado (34 años) como se observa en la siguiente tabla 17 y fig. 18.

CONSUMO DE AMINOGLUCÓSIDOS			
EDAD	Total	No	Si
Media (DE)	40.9 (15.9%)	33.8 (15.3)	52.4 (8.6)
Mediana (p25-p75)	43.5 (26,5-52.0)	29.0 (24.0-44.0)	52 (44.0-58.0)

Tabla 17. Descriptiva de edad y consumo o no de aminoglucósidos.

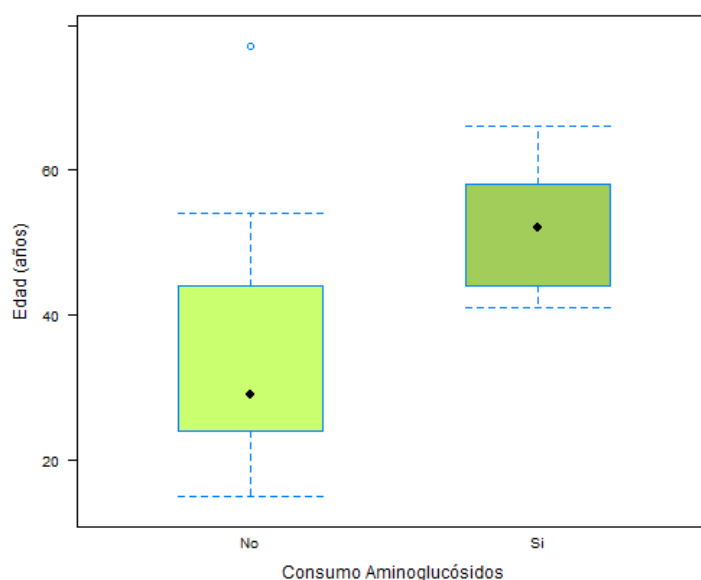


Fig. 18. Relación de la edad con el consumo de aminoglucósidos.

4.2.4 RELACIÓN EDAD, SEXO, FAMILIA, AUDICIÓN Y AMINOGLUCÓSIDOS

Si valoramos los resultados de tener algún grado de HNS mediante un modelo crudo y mediante un modelo ajustado por edad y sexo y valorando el posible efecto que puede tener pertenecer a una determinada familia, se observa que haber tomado AG se asocia de manera estadísticamente significativa con una mayor pérdida auditiva de manera independiente a estas variables ($p= 0.0092$). El haber tomado AG aumenta 5 veces el riesgo de padecer una pérdida auditiva profunda o cofosis respecto a no haber tomado aminoglucósidos (OR 5,4 IC 95% 1.51-19.62) como se observa en la tabla 18.

Modelo crudo y ajustado por edad, sexo y familia				
Variables	OR cruda	IC95%	OR ajustada	IC95%
Aminoglucósidos Sí/No	5.36	1.81-15.91	5.44	1.51-16.52
Edad (Años)	--	--	0.99	0.94-1.05
Sexo (Hombre/mujer)	--	--	0.73	0.12-4.31
Varianza (familia)		0,005		0,006

Tabla 18. Grado HNS/ aminoglucósidos modelo crudo y ajustado.

MODELO CRUDO: 2PTA: Leve/Moderada/Severa, Profunda, Cofosis)= Aminoglucósidos (Sí/No) + (1|Familia) + error.

MODELO AJUSTADO: 2PTA: Leve/Moderada/Severa, Profunda, Cofosis) = Aminoglucósidos (Sí/No) + Edad + Sexo + (1|Familia) + error

4.3 Pruebas calóricas

4.3.1 EDAD Y PC

No hay diferencias de edad entre los pacientes con pruebas normales y patológicas. La media de edad de los 22 pacientes con PC alteradas es de 41 años (DE 16) y la de los 10 pacientes con PC normales es de 40 años (DE 16).

4.3.2 AMINOGLUCÓSIDOS Y PC

El porcentaje de pacientes de la muestra que no habían recibido aminoglucósidos y tuvieron unas PC patológicas fue del 73,7% frente al 66,7% de los que tenían las PC alteradas y no habían consumido aminoglucósidos. Esta diferencia a favor de los que habían tomado AG no es estadísticamente significativa (Test exacto de Fisher $p=0.7222$). O sea que tener un déficit en las PC es independiente de los aminoglucósidos. (Tabla 19).

Pruebas calóricas y aminoglucósidos			
Aminoglucósidos	Total	Normal	Patológica
No	19 (61.3%)	5 (55.6%)	14 (63.6%)
Sí	12 (38.7%)	4 (44.4%)	8 (36.4%)

Tabla 19. Aminoglucósidos y pruebas calóricas.

4.3.3 AUDICIÓN Y PC

Cuando valoramos el grado de severidad de la HNS, partiendo del 2PTA, contrastándolo con los resultados de las 31 PC valorables divididos en PC patológicas/PC no patológicas observamos que en todos los grupos como mínimo la mitad de los pacientes tienen una afectación canalicular. Sin embargo no existe una relación estadísticamente significativa entre el grado de pérdida auditiva y la alteración en las PC (Tabla 20, Fig. 19).

Grado de pérdida auditiva y PC			
Grado de hipoacusia	Total	PC normales	PC Patológicas
Cofosis	6 (19.4%)	1 (11.1%)	5 (22.7%)
Profunda	6 (19.4%)	3 (33.3%)	3 (13.6%)
Severa	5 (16.1%)	1 (11.1%)	4 (18.2%)
Moderada	3 (9.7%)	0 (0.0%)	3 (13.6%)
Leve	2 (6.5%)	0 (0.0%)	2 (9.1%)
No hipoacusia	9 (29.0%)	4 (44.4%)	5 (22.7%)

Tabla 20. Grado de pérdida auditiva y PC.

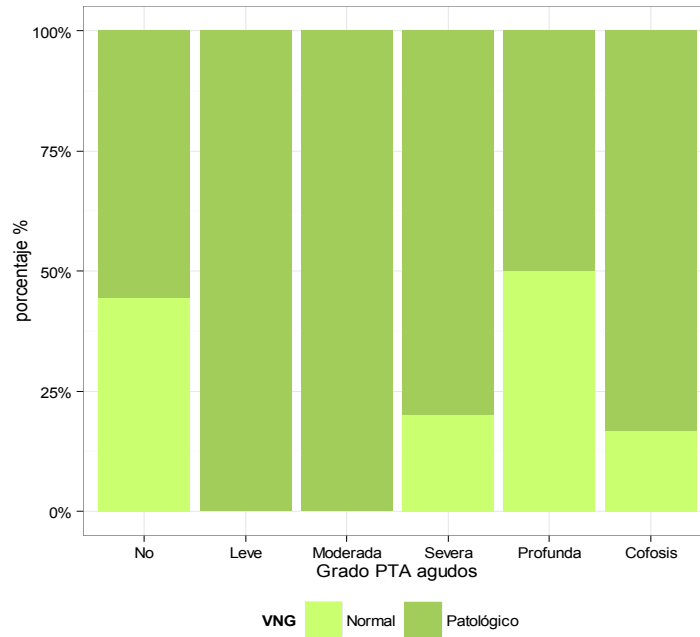


Fig. 19. Grado pérdida auditiva en agudos y PC

Si analizamos sólo los pacientes recodificándolos en tres grupos según el grado de pérdida auditiva: grupo 1 no HNS, grupo 2 HNS leve/moderada y grupo 3 HNS severa/profunda/cofosis, se comprueba que no existe una asociación estadísticamente significativa (Test de Wilcoxon $p=0.6805$) entre el PTAa recodificado y el resultado de las PC (Tabla 21, Fig. 20).

Pruebas calóricas y grado de pérdida auditiva en agudos			
Grado pérdida auditiva	Total	Normal	Patológico
No	9 (29.0%)	4 (44.4%)	5 (22.7%)
Leve/Moderada	5 (16.1%)	0 (0.0%)	5 (22.7%)
Severa/ Profunda/ Cofosis	17 (54.8%)	5 (55.6%)	12 (54.5%)

Tabla 21. Grado HNS recodificado y resultado pruebas calóricas.

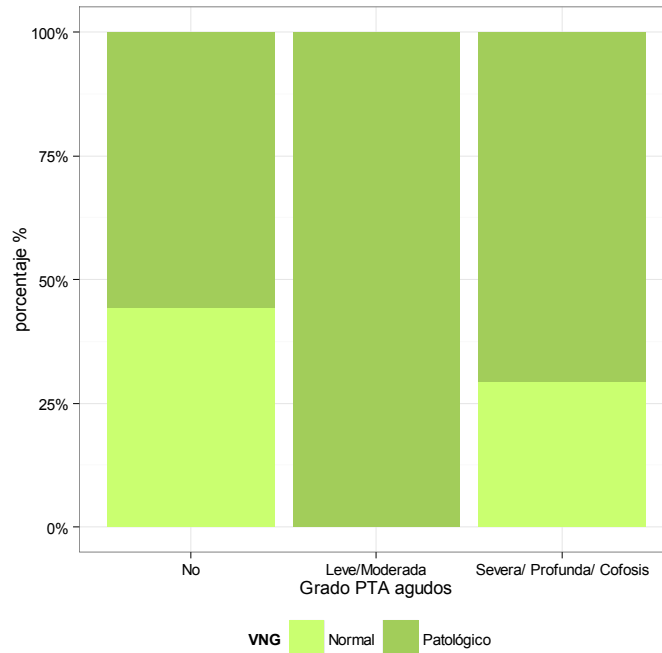
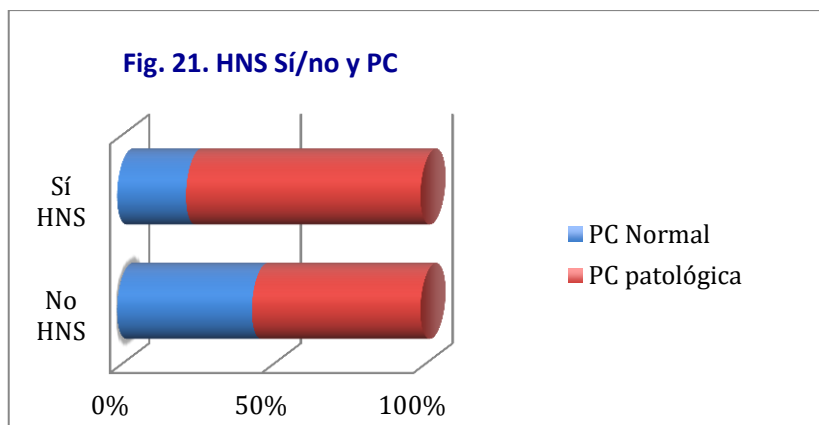


Fig. 20. Grado HNS recodificado y PC.

Si dividimos la muestra en dos grupos: uno formado por los pacientes con audición normal y otro con los pacientes con HNS, independientemente del grado de pérdida, observamos que hay un mayor número de pacientes con PC patológicas entre los que tienen HNS (77,3%) frente a las PC patológicas de los que tienen audición normal (22,7%) sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa (Test exacto de Fisher $p=0.3846$) (Tabla 22, Fig. 21).

Hipoacusia y Pruebas calóricas N (%)			
Hipoacusia	Total	Normal	Patológico
No	9 (30.0%)	4 (44.4%)	5 (22.7%)
Sí	22 (70.0%)	5 (55.6%)	17 (77.3%)

Tabla 22. Hipoacusia (Sí/No) y PC.



Si valoramos los resultados de tener algún grado de HNS tanto mediante un modelo crudo como mediante un modelo ajustado por edad y sexo y valorando el posible efecto en los resultados que puede tener pertenecer a una determinada familia, se observa que tener unas PC patológicas no se asocia de forma estadísticamente significativa con un mayor grado PTAa (Tabla 23).

Grado HNS/ pruebas calóricas				
Variables	OR cruda	IC95%	OR ajustada	IC95%
PC (normal/patológica)	0.72	0.24-2.16	0.83	0.27-2.62
Edad (Años)	--	--	1.02	0.98-1.06
Sexo (Hombre/mujer)	--	--	0.39	0.07-2.19
Varianza (familia)	0,035		<0,001	

Tabla 23. Grado HNS/ pruebas calóricas. Modelo crudo y ajustado.

MODELO CRUDO: PTAagudos(Leve/Moderada/Severa, Profunda, Cofosis) = Función vestibular superior (Normal/Patológico) + (1|Familia) + error

MODELO AJUSTADO: PTAagudos(Leve/Moderada/Severa, Profunda, Cofosis)=Función vestibular superior (Normal/Patológico) + Edad + Sexo + (1|Familia) + error

4.3.4 CLÍNICA VERTIGINOSA Y PC

El 70 % de los pacientes con clínica de vértigo o inestabilidad presentaron unas PC alteradas con una paresia canalicular bilateral (PCB) en todos los casos.

Uno de los casos con vértigo tuvo unas PC no valorables y los 2 casos con PC normales fueron 2 pacientes que referían mareos con los cambios posturales o giros corporales.

4.3.5 FAMILIA Y PC Y AUDICIÓN

El pertenecer a una familia no influye en el resultado de las PC independientemente de tener o no una pérdida auditiva.

4.4 Potenciales evocados vestibulares miogénicos cervicales

4.4.1 EDAD Y PEVMC

No hay diferencias de edad entre los pacientes con PEVMc normales y patológicos.

La media de edad de los 11 pacientes con PEVMc alterados es de 41 años (DE 15) y la de los 21 pacientes con PEVMc normales es de 41 años (DE 16). O sea los dos grupos son simétricos en cuando a la edad.

4.4.2 AMINOGLUCÓSIDOS Y PEVMC

No hubo diferencias estadísticamente significativas en relación a los parámetros de amplitud y simetría de los PEVMc entre los pacientes con antecedente de exposición a AG y los que no (p-valor=0.7106 y p-valor=0.999 respectivamente).

Si miramos globalmente el resultado de los PEVMc en 2 categorías (normal/patológico) observamos que el porcentaje de pacientes que habían tomado aminoglucósidos y tenían unos PEVMc patológicos era más alto (38,5%) que el porcentaje de PEVMc alterados entre los que no tenían este antecedente (31,6%) pero la diferencia tampoco es estadísticamente significativa (Test exacto de Fisher p=0.7208). (Tabla 24).

PEVMc N (%)			
Aminoglucósidos	Total	Normal	Patológico
No	19 (59.4%)	13 (61.9%)	6 (54.5%)
Sí	13 (40.6%)	8 (38.1%)	5 (45.5%)

Tabla 24. Aminoglucósidos (AG) y PEVMc.

4.4.3 AUDICIÓN Y PEVMC

Cuando valoramos el grado de severidad de la HNS, partiendo del 2PTA, con los resultados de los PEVMc valorables divididos en patológicos /no patológicos observamos que los 9 pacientes con audición normal tienen también PEVMc normales. Sin embargo los 2 con HNS leve tienen resultados de los PEVMc patológicos y de los 7 pacientes con cofosis en 4 hay alteración de los PEVMc y en 3 no. Con estos resultados se concluye que no existe una relación estadísticamente significativa entre el grado de pérdida auditiva y la función del sáculo/nervio vestibular inferior. (Tabla 25, Fig. 22).

	Total N (%)	PEVMc Normal N (%)	PEVMc Patológico N (%)
Cofosis	7 (21.9%)	3 (14.3%)	4 (36.4%)
Profunda	6 (18.8%)	4 (19.0%)	2 (18.2%)
Severa	5 (15.6%)	3 (14.3%)	2 (18.2%)
Moderada	3 (9.4%)	2 (9.5%)	1 (9.1%)
Leve	2 (6.2%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)
No hipoacusia	9 (28.1%)	9 (42.9%)	0 (0.0%)

Tabla 25. Grado de pérdida auditiva y PEVMc.

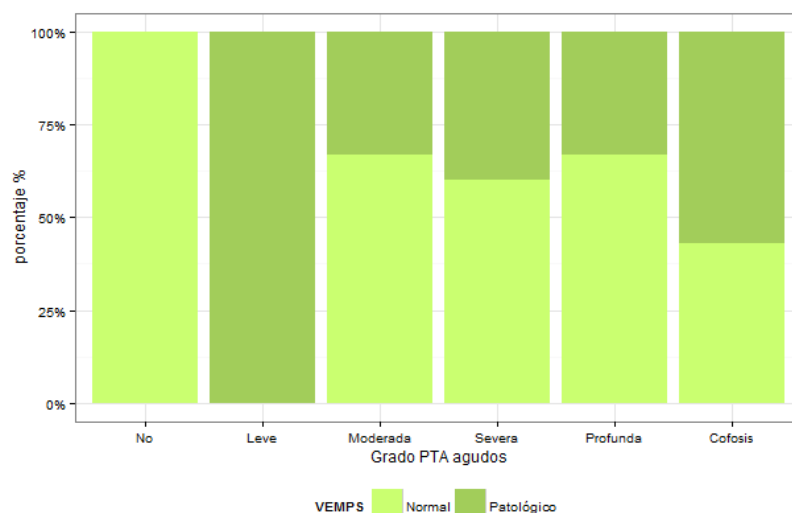


Fig. 22. Grado pérdida auditiva y PEVMc.

Cuando realizamos una recodificación de este grado de pérdida auditiva en tres grupos: no HNS, HNS leve/moderada e HNS severa/profunda/cofosis, comprobamos que todos los pacientes con audición normal (9 casos) tienen unos PEVMc normales. Sin embargo también observamos que de los 18 pacientes con un grado de HNS severa/profunda/cofosis hay 10 pacientes con unos PEVMc normales. No existe una asociación estadísticamente significativa (Test de Wilcoxon $p=0.0619$) entre el grado de HNS recodificado y unos PEVMc patológicos (Tabla 26, Fig. 23).

PEVMC			
Hipoacusia	Total	Normal	Patológico
No	9 (28.1%)	9 (42.9%)	0 (0.0%)
Leve/Moderada	5 (14.7%)	5 (15.6%)	2 (9.5%)
Severa/ Profunda/ Cofosis	19 (55.9%)	18 (56.2%)	10 (47.6%)

Tabla 26. Grado HNS recodificada y resultado PEVMc.

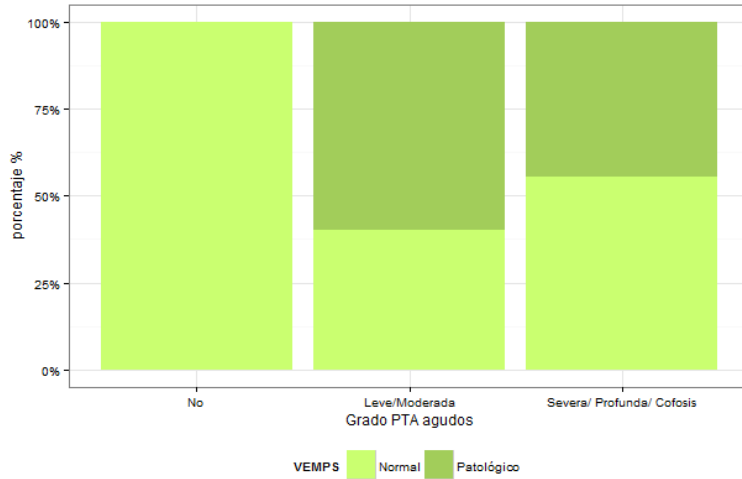
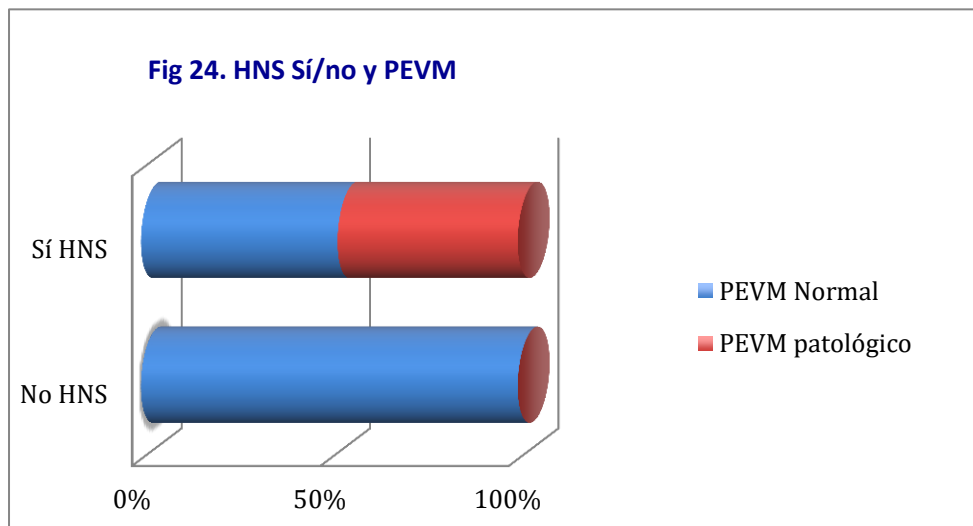


Fig. 23. Grado HNS recodificada y PEVMc.

Sin embargo el tener una pérdida auditiva, independientemente del grado de la misma, está relacionado de una manera estadísticamente significativa con tener unos potenciales vestibulares patológicos (Test exacto de Fisher $p=0.00487$) (Tabla 27, Fig. 24).

PEVMc			
Variables	Total	Normal	Patológico
No HNS	9 (28.1%)	9 (42.9%)	0 (0.0%)
Sí HNS	23 (71.9%)	12 (57.1%)	11 (100.0%)

Tabla 27. Hipoacusia (Sí/No) y PEVMc.



Si valoramos los resultados de tener algún grado de HNS tanto mediante un modelo crudo como mediante un modelo ajustado por edad y sexo y valorando el posible efecto en los resultados que puede tener pertenecer a una determinada familia, se observa que tener unos PEVMc patológicos no se asocia de forma estadísticamente significativa con un mayor grado PTAa. (Tabla 28).

Grado HNS/ pruebas calóricas				
Variables	OR cruda	IC95%	OR ajustada	IC95%
PEVMc (normal/patológicos)	1.18	0.24-3.28	1.29	0.45-3.72
Edad (Años)	--	--	1.02	0.98-1.07
Sexo (Hombre/mujer)	--	--	0.44	0.08-2.4
Varianza (familia)	0,122		<0,008	

Tabla 28. Grado HNS/ pruebas calóricas. Modelo crudo y ajustado.

MODELO CRUDO: PTAagudos(Leve/Moderada/Severa, Profunda, Cofosis) = Función vestibular inferior (Normal/Patológico) + (1|Familia) + error

MODELO AJUSTADO: PTAagudos(Leve/Moderada/Severa, Profunda, Cofosis)=Función vestibular inferior (Normal/Patológico) + Edad + Sexo + (1|Familia) + error

4.4.4 CLÍNICA VESTIBULAR Y PEVMC

De los 10 pacientes con clínica vestibular, solo la mitad presentan unos PEVMc alterados, 3 son pacientes con vértigo (2 con amplitud baja bilateral y otro con amplitud normal pero con PEVMc asimétricos), 1 con inestabilidad (amplitud baja bilateral) y el último paciente presentaba un mareo postural (amplitud baja bilateral).

4.4.5 FAMILIA, PEVMC Y AUDICIÓN

El pertenecer a una determinada familia no es un factor que influya en la relación del resultado de los PEVMc (normal/patológico) con el grado de pérdida auditiva.

4.5 PC Y PEVMc

4.5.1 AMINOGLUCÓSIDOS Y PC Y PEVMc

En nuestro estudio no encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la función vestibular global (PC+PEVMc) y el consumo de AG (Test Wilcoxon $p = 0.8523$). El porcentaje de pacientes con alguna de las dos pruebas vestibulares patológicas es de 53,8% si han consumido aminoglucósidos frente al 23,1% con las 2 pruebas normales. (Tabla 29, Fig. 25).

PC + PEVMc (%)			
Variables	Total	NO Aminoglucósidos	Sí aminoglucósidos
Normal + Normal	8 (25%)	5 (26.3%)	3 (23.1%)
Alguna patológica	15 (46.9%)	8(42.1%)	7(53.8%)
Patológica+Patológica	9 (28.1%)	6 (31.6%)	3 (23.1%)

Tabla 29. Resultados PC y PEVMc y consumo de AG.

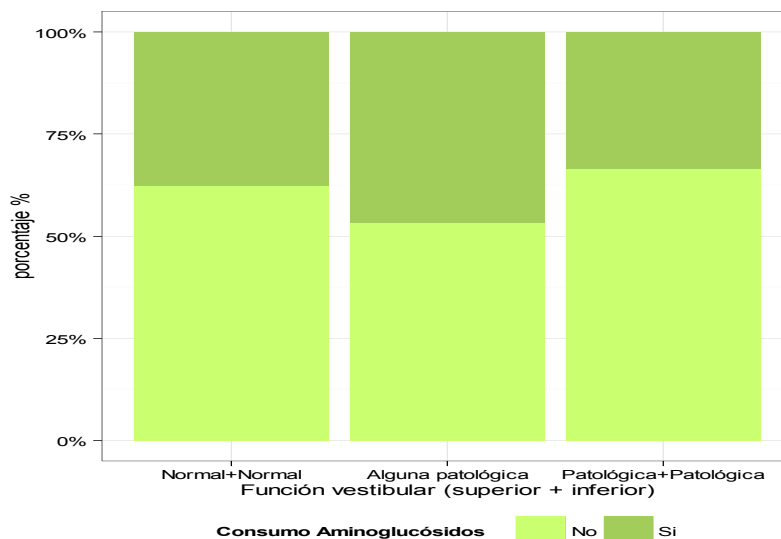


Fig. 25. Consumo de AG y función vestibular global.

4.5.2 AUDICIÓN Y PC Y PEVMc

En nuestro estudio no encontramos una asociación estadísticamente significativa entre tener un función vestibular global patológica y el grado PTAA (Spearman rho=0 p=0.1917). (Tabla 30, Fig. 26).

Grado de pérdida auditiva y PC y PEVMc			
Grado de hipoacusia	Dos normal	Alguna patológica	Dos Patológicas
Cofosis	0 (0.0%)	5 (33.3%)	2 (22.2%)
Profunda	3 (37.5%)	1 (6.7%)	2 (22.2%)
Severa	1 (12.5%)	2 (13.3%)	2 (22.2%)
Moderada	0 (0.0%)	2 (13.3%)	1 (11.1%)
Leve	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (22.2%)
No hipoacusia	4 (50.0%)	5 (33.4%)	0 (0.0%)

Tabla 30. Grado de pérdida auditiva y PC y PEVMc.

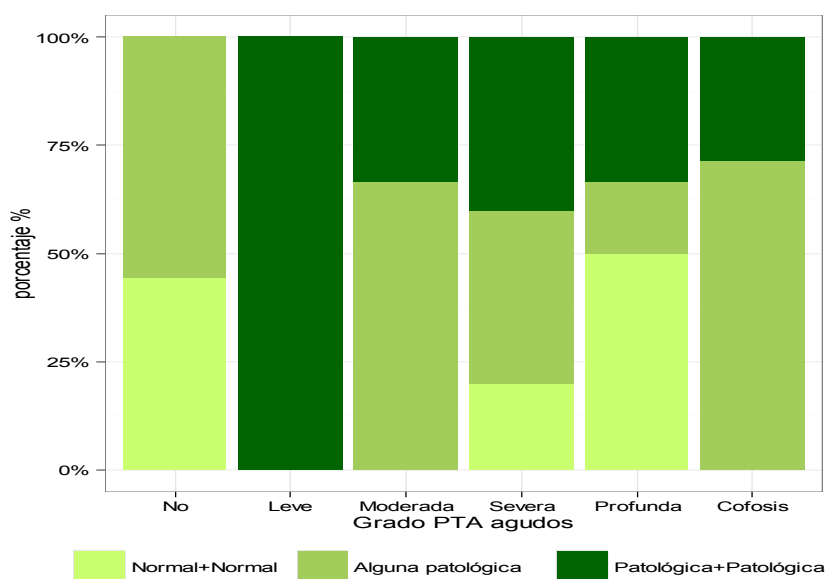


Fig. 26. Grado pérdida auditiva en agudos y PC y PEVMc.

No encontramos una asociación estadísticamente significativa entre el PTAA reclasificado en tres grupos: no HNS, HNS leve/moderada e HNS severa/profunda/cofosis (Spearman rho=0 p=0.1800) y la función vestibular canalicular y sacular. (Tabla 31, Fig. 27).

PEVMC				
Grado de hipoacusia	Total	Dos normal	Una patológica	Dos patológicas
No	9 (28.1%)	4 (50.0%)	5 (33.3%)	0 (0.0%)
Leve/Moderada	5 (15.6%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	3 (33.3%)
Severa/ Profunda/ Cofosis	18 (56.2%)	4 (50.0%)	8 (53.3%)	6 (66.7%)

Tabla 31. Grado de HNS recofificada y PC y PEVMc.

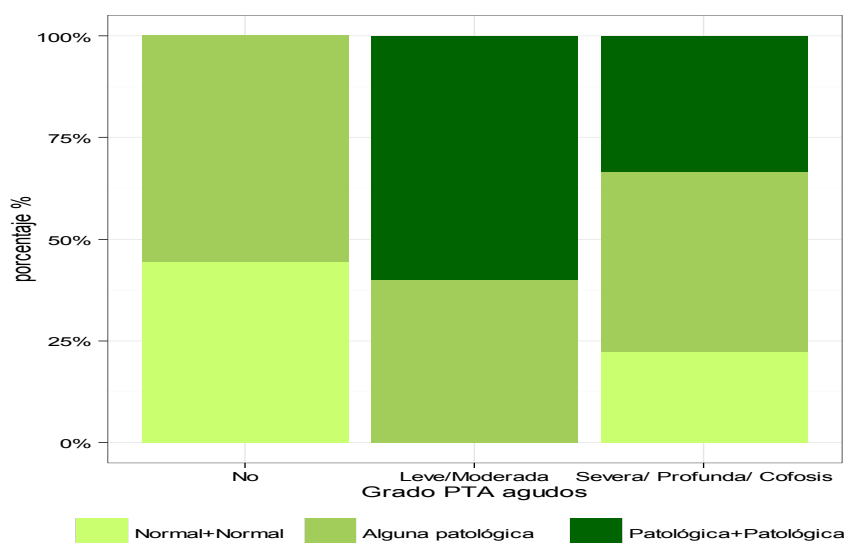
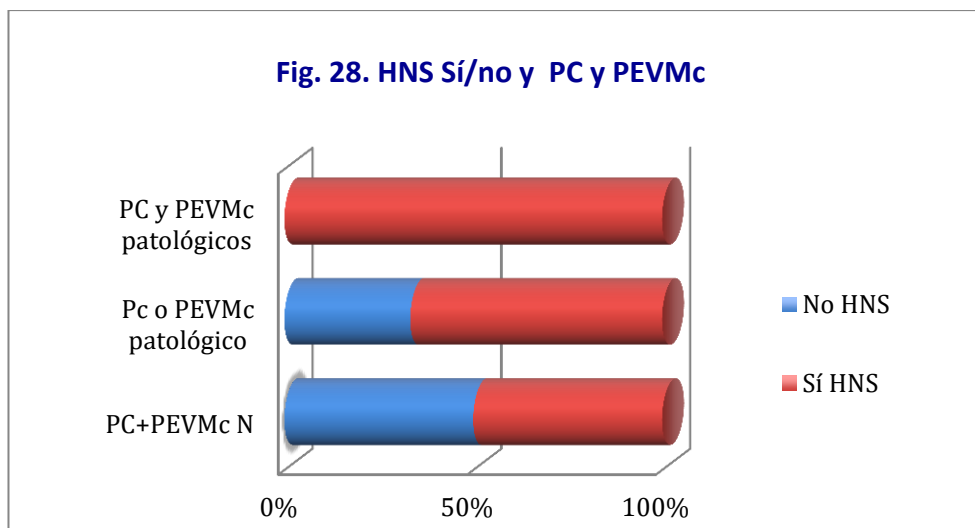


Fig. 27. Grado pérdida auditiva en agudos y PC y PEVMc.

Sin embargo el tener una pérdida auditiva, independientemente del grado de la misma, está asociado de una manera estadísticamente significativa con tener un mayor grado de afectación vestibular. Es decir, tener alteración vestibular superior e inferior aumenta 4 veces el riesgo de tener HNS (Odds Ratio 4.23 IC95% (1.27-18.9)). (Tabla 32, Fig. 28).

PEVMc				
Variables	Total	Dos Normal	Una Patológica	Dos Patológicas
No HNS	9 (9 (28.1%)	4 (50.0%)	5 (33.3%)	0 (0.0%)
Sí HNS	23 (71.9%)	4 (50.0%)	10 (66.7%)	9 (100.0%)

Tabla 32. Hipoacusia (Sí/No) y PC y PEVMc.



Si valoramos los resultados de tener algún tipo de HNS tanto mediante un modelo crudo como mediante un modelo ajustado por edad y sexo y valorando el posible efecto en los resultados que puede tener pertenecer a una determinada familia, obtenemos que tener alguna prueba vestibular patológica frente a las dos normales no se asocia de forma estadísticamente significativa con un mayor grado PTAa (OR 2.42 IC95% 0.18-10.14) ni tampoco se asocia el tener las dos patológicas frente a tener las dos normales (OR 1.20 IC95% 0.29-4.87). (Tabla 33).

Grado HNS/ pruebas calóricas				
Variables	OR cruda	IC95%	OR ajustada	IC95%
Normal/algún Patológico	1.58	0.39-6.50	2.42	0.58-10.14
Normal/Patológico+Patológico	0.88	0.18-4.29	1.20	0.29-4.87
Edad (Años)	--	--	1.02	0.97-1.06
Sexo (Hombre/mujer)	--	--	0.28	0.05-1.72
Varianza (familia)		0,032		<0,001

Tabla 33. Grado HNS/ PC/PEVMc. Modelo crudo y ajustado.

MODELO CRUDO: PTAagudos(Leve/Moderada/Severa, Profunda, Cofosis) = Función vestibular superior+inferior (Normal/Normal-Patológico/Patológico) + (1|Familia) + error

MODELO AJUSTADO: PTAagudos(Leve/Moderada/Severa, Profunda, Cofosis)= Función vestibular superior+inferior (Normal/Normal-Patológico/Patológico) + Edad + Sexo + (1|Familia) + error

5 DISCUSIÓN

5.1 Estudio descriptivo

5.1.1 SEXO Y EDAD

SEXO. En la población a estudio hay un claro predominio de mujeres (88%). Este predominio del sexo femenino puede ser explicado por diferentes factores:

Al encontrar un caso índice siempre estudiamos a la madre ya que la transmisión de la mutación es matrilineal.

La mayoría de los familiares por línea materna, independientemente del sexo, consienten hacerse el estudio genético. Sin embargo, las mujeres tienen más motivación para seguir con el estudio vestibular, aún en ausencia de sintomatología, porque transmiten la mutación a su descendencia.

Hay enfermedades mitocondriales debidas a mutaciones puntuales del ADNmt con mayor expresión fenotípica en un determinado sexo. Un ejemplo es la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON). Se caracteriza por tener una penetrancia mayor en los varones. Se ha sugerido un gen nuclear ligado al cromosoma sexual X, en el locus DXS7, como causante de la expresión fenotípica de esta mutación^{160, 161}. Sin embargo, las publicaciones sobre la mutación A1555G no explican una mayor penetrancia en relación al sexo.

El predominio de mujeres en nuestra muestra no está motivado por una mayor penetrancia clínica de la mutación A1555G en el sexo femenino pues 8 de las 30 participantes son asintomáticas desde el punto de vista auditivo y vestibular.

Por otra parte, los resultados de las pruebas calóricas y los PEVMc no muestran diferencias en las respuestas obtenidas entre ambos sexos^{162,163}. Por lo tanto, el sexo no influye en la valoración de los resultados de la función vestibular. Sin embargo, se tendrá en cuenta a la hora del análisis de los datos usando modelos estadísticos ajustados por sexo.

EDAD. Hay una gran dispersión de la muestra por edad. El rango va de los 15 a los 77 años. El número más importante de pacientes se encuentran en valores intermedios con una media y una mediana muy próximas, 41 y 43 años respectivamente.

Los estudios clínicos de enfermedades genéticas hereditarias tienen un rango de edad muy amplio por la necesidad de inclusión de miembros de la familia de distintas generaciones.

En el presente estudio se ha excluido a los menores de 15 años y a los mayores de 80 años para evitar sesgos en la valoración de los resultados de las pruebas vestibulares.

Desde el punto de vista histopatológico, con la edad ocurre una degeneración progresiva de las células ciliadas, de las otoconias de los órganos otolíticos y una disminución del número de neuronas en el ganglio de Scarpa¹⁶⁴ que pueden afectar a los resultados de las pruebas vestibulares.

La relación de la respuesta calórica con la edad es controvertida. Autores como Maes L et al¹⁶⁵ señalan un aumento de la velocidad de la fase lenta, sin cambios en los parámetros de frecuencia. Otros autores como Mallinson et al¹⁶⁶ no encuentran disminuciones en velocidad o frecuencia de la respuestas calóricas con el envejecimiento.

Las medidas de la función otolítica se conoce que varían con la edad. Pérez Guillén et al¹⁶² y Murofushi et al¹⁶⁷ indican que la población infantil tiene unos patrones de normalidad en los PEVMc diferentes de los adultos.

Por otra parte, a partir de los 60 años, las respuestas de los PEVMc disminuyen considerablemente^{145,146}. La amplitud baja un promedio de 0,14 μ V por década y también hay una disminución de las latencias^{165, 168}. A partir de los 70 años hay un aumento estadísticamente significativo del número de respuestas ausentes de los PEVMc¹⁶⁸.

Estos cambios en los PEVMc están relacionados tanto con el deterioro del sistema otolítico sacular como con la disminución de la respuesta del ECM¹⁶⁹.

La diferencia de la influencia de la edad en las PC y PEVMc podría explicarse histopatológicamente. Rauch SD et al¹⁶⁴ indican que las células tipo I de las máculas sufren una degeneración más rápida que las de los canales semicirculares con los años.

El límite superior de edad del estudio es de 80 años. Aunque el número de respuestas ausentes de los PEVMc aumente significativamente en >70 años el único paciente incluido por encima de ese límite, 77 años, mostró una respuesta miogénica vestibular normal.

Para evitar el sesgo de la edad en la interpretación de los resultados de las pruebas vestibulares se ha realizado un análisis estadístico usando un modelo ajustado por edad.

5.1.2 FAMILIA

La muestra consta de 34 miembros pertenecientes a 13 familias. Se estudian 8 miembros de la familia 6 (23,5%). De 4 familias se estudia un solo 1 miembro (caso índice). Del resto de familias entran en el estudio un número limitado de individuos. Las razones son múltiples:

- Otros miembros positivos a la mutación de la familia no cumplen los criterios de inclusión en el estudio.
- Dispersión geográfica de la familia dentro de Cataluña o en otras regiones de España.
- Familias pequeñas con un número limitado de hijos o ausencia de hijos. Once de los participantes tienen menos de 30 años.
- No han aceptado participar en el estudio o no lo han completado.

Otros estudios publicados en España sobre alteraciones auditivas de la mutación hacen referencia a proporciones parecidas de familiares^{80,82}. En estudios

multicéntricos o en algunas publicaciones asiáticas se estudian un mayor número de familiares^{71,170}.

5.1.3 AMINOGLUCÓSIDOS

En 13 pacientes de la muestra (38%) había el antecedente de exposición a aminoglucósidos. Los aminoglucósidos son el principal factor implicado en la penetrancia clínica de la mutación A1555G. En nuestra muestra hay 4 casos en los que está documentado el tratamiento domiciliario vía intramuscular con estreptomicina. Otros 4 referían que fue un tratamiento intramuscular en la infancia o adolescencia aunque no precisaban el nombre. El resto no aportaba ninguna información sobre el tipo de aminoglucósido.

Los aminoglucósidos están relacionados con ototoxicidad no dosis dependiente en los pacientes con la mutación. Se ha descrito aparición de HNS profunda con una única dosis parenteral de aminoglucósido^{118,119}.

La mayoría de publicaciones sobre la mutación A1555G hacen referencia a un gran número de pacientes con HNS y antecedente de exposición a aminoglucósidos. Habitualmente son estudios que registran la exposición a aminoglucósidos retrospectivamente cuando se estudian HNS familiares^{43,119,104,128,171,172,173} o colectivos específicos como sordomudos^{43,76,174} o sorderas profundas con implantes cocleares⁶⁹.

En España se han publicado porcentajes de antecedente de exposición a aminoglucósidos en HNS familiares por la mutación A1555G que llegan al 50-66%^{72,80,172,175}.

De igual forma pero en sentido inverso, la mutación es un factor causal relevante de la ototoxicidad por aminoglucósidos. Se considera que aproximadamente el 10-20% de los pacientes con ototoxicidad por aminoglucósidos son portadores de la mutación A1555G del ADNmt, llegando según otros autores a porcentajes del 33%¹²⁵.

Por otra parte, el uso generalizado de los aminoglucósidos en determinados países como China^{43,171,174}, Mongolia^{51,76} o en décadas pasadas en España^{70-74,172-175} ha contribuido a la alta prevalencia de HNS en pacientes con la mutación en estos países.

Diferentes aminoglucósidos pueden ser administrados intramuscularmente. (Tabla 3). Los más usados por esta vía son: estreptomina, gentamicina, amikacina, y Netilmicina.

La estreptomina fue el primer aminoglucósido aislado en 1944¹⁹³ y su uso intramuscular fue frecuente en España para infecciones de las vías respiratorias altas. Es el aminoglucósido más citado como causante de ototoxicidad en pacientes con la mutación A1555G^{43,69-74,80,85,126,172,175,178,181}.

La gentamicina se usó también ampliamente en décadas posteriores aunque menos que la estreptomina de manera extrahospitalaria. Sin embargo, no se puede descartar su administración en alguno de los pacientes de la muestra.

Autores como Pandya et al⁷⁶ Kupka et al¹⁹⁴ y Dai et al¹⁷⁷ citan el antecedente de administración de gentamicina como causa de ototoxicidad en pacientes con la mutación A1555G.

Actualmente, se sigue usando en los hospitales españoles y aparece implicada en la incidencia de nuevos casos de ototoxicidad en portadores de la mutación A1555G. Uno de los pacientes excluido de nuestro estudio por ser menor de 15 años, tenía el antecedente de HNS tras la administración de gentamicina en perfusión endovenosa en el período postnatal.

La Netilmicina y la amikacina son aminoglucósidos de segunda generación, semisintéticos, que se comercializaron en España en 1983 Y 1986 respectivamente, por lo que no pueden haber estado administrados a ninguno de los pacientes de nuestra muestra.

Como Schact et al¹⁹⁵ indica: todos los aminoglucósidos son capaces de dañar en mayor o menor medida la función coclear y vestibular.

Cualquier aminoglucósido puede haber sido la causa de la cocleotoxicidad de los pacientes de nuestra muestra.

5.1.4 CLÍNICA VESTIBULAR Y ACÚFENOS

Un total de 10 pacientes (29,4%) referían clínica vestibular. Las referencias en la literatura a la clínica vestibular en los pacientes con la mutación A1555G son escasas. En la mayoría de publicaciones no se menciona.

Usami et al⁷⁷ cita 1 sujeto con vértigo de 28 con la mutación A1555G.

Autores españoles como Morales-Angulo et al⁸⁰ hablan de 5 pacientes con mareo o vértigo de 55 estudiados, Gallo-Terán et al¹²⁸ y Bravo et al⁸² refieren ambos 2 pacientes de 24 valorados.

Braverman et al¹²⁶ y Yamasoba et al⁸⁵ no encuentran clínica de mareos/vértigo en 16 y 17 pacientes respectivamente.

Dos estudios más recientes, de Noguchi et al¹²⁷ y de Kawashima et al¹⁵¹ encuentran a 4 de 7 y 4 de 5 pacientes, con clínica vestibular. Estos datos son más próximos a los publicados por nuestro grupo⁷² con 4 pacientes con clínica de vértigo de 8 casos con la mutación.

Todos los pacientes de nuestra muestra con sintomatología vestibular presentaban algún grado de pérdida auditiva. No todos los estudios anteriores individualizan este dato.

Gallo-Terán et al¹²⁸ y Bravo et al⁸² refieren que los 2 pacientes de sus series con mareos presentan también HNS.

Noguchi et al¹²⁷ y Kawashima et al¹⁵¹ señalan que todos los pacientes con vértigo presentan HNS y además indican que el grado de pérdida va de moderada a profunda. Nosotros también publicamos⁷² que los 4 pacientes con vértigo presentaban HNS.

Seis pacientes de la muestra presentan acúfenos de tono grave y 5 de ellos tenían el antecedente de exposición a aminoglucósidos. En 3 pacientes aparecieron conjuntamente con la hipoacusia después de la exposición al aminoglucósido.

Los acúfenos no se describen en la mayoría de publicaciones por lo que parece un síntoma poco relevante en los pacientes con la mutación A1555G. Yamasoba et al⁸⁵ describe un paciente con acúfenos de inicio conjunto con la hipoacusia después de la administración de estreptomicina.

En nuestra muestra todos los pacientes con acúfenos presentan hipoacusia al contrario que en otras series publicadas⁸² y además 4 presentan también síntomas vestibulares.

La asociación acúfenos-hipoacusia-vértigo no está descrita en la bibliografía consultada.

5.1.5 PÉRDIDA AUDITIVA

El grado de pérdida auditiva de nuestra muestra es muy variable y va desde audición normal (10 casos) hasta cofosis (7 casos) pasando por todos los grados intermedios.

La primera identificación de la mutación, publicada por Prezant et al⁴³ en 1993, fue en una extensa familia árabe israelí que mostraba esta gran variedad fenotípica con individuos con HNS severa o profunda de comienzo en la infancia, unos pocos en la adolescencia, menos en la edad adulta, junto a un porcentaje importante de sujetos con audición normal. Numerosos artículos posteriores describen esta amplia variabilidad de la expresión fenotípica^{71,80,90,97,104,173,175,180,182}.

Se ha especulado sobre la influencia de diversos factores en la penetrancia de la mutación: del ADNmt, del ADNn y factores ambientales.

Factores del ADNmt :

- *Homoplasmia/ heteroplasmia*. En más del 95% de los casos la mutación se presenta en homoplasmia (el 100% de ADNmt tiene la mutación) por lo que no parece ser la causa de la penetrancia de la mutación.

Sin embargo, en los escasos casos que se presenta en heteroplasmia sí que, como Del Castillo et al⁹⁰ señalan, el grado de heteroplasmia influye en la penetrancia de la mutación. Zhu et al⁹¹ indican además que el 50% de heteroplasmia es el umbral patológico de la mutación.

- Torroni et al³⁰ y Achilli et al³¹ no han podido demostrar la influencia de los diferentes haplogrupos y *haplotipos mitocondriales* en la expresión fenotípica en una muestra de familias españolas.

- Hay *otras mutaciones del ADNmt* que potencian la expresión fenotípica de la mutación A1555G como la C1494T del mismo 12S ARNr⁹⁵ y la G7444A del ARNt Ser(UCN)50,51.

Rodríguez-Ballesteros et al⁹⁶ publicaron la detección en 3 familias españolas de la mutación C1494T como causa de HNS no sindrómica hereditaria pero en pacientes sin la mutación A1555G.

También se han señalado factores nucleares:

Los genes nucleares intervienen en la codificación del 90% de las proteínas mitocondriales por lo que podrían modificar la expresión fenotípica de la mutación, tanto proteger como potenciar su patogenicidad

Guan et al⁸⁹ en el año 2006 confirmaron el papel potenciador del gen TRMU del ADNn que codifica una proteína en una zona relacionada con el ARNt. No hay estudios en España sobre este gen nuclear.

Por último están los factores ambientales:

- *Cualquier factor externo ototóxico* puede afectar más a los portadores de la mutación del ADNmt que a los no portadores.

La baja amplitud que muestran los productos de distorsión en portadores normooyentes demuestra la lesión coclear aún en ausencia de clínica auditiva⁸².

- *Los aminoglucósidos* son el único factor causal conocido que puede cambiar drásticamente el estado auditivo del paciente. Una única dosis de aminoglucósidos puede ser suficiente para desencadenar una HNS severa o profunda como han señalado Fischel-Ghodsian et al¹¹⁹, Usami et al⁷⁹, Morales Angulo et al⁸⁰ o nuestro grupo en publicaciones anteriores^{72,175}.

El cese de la administración del aminoglucósido no frena la ototoxicidad instantáneamente por el efecto acumulativo de estos antibióticos a nivel de la endolinfa⁸⁵.

Por otra parte, en nuestra muestra existe una mayor afectación de las frecuencias agudas que se pone de manifiesto por el mayor número de pacientes con pérdida auditiva en el 2PTA respecto al 5PTA y por el aumento de la severidad de la pérdida cuando se valoran sólo las frecuencias más altas (PTAa).

Esta HNS de predominio en agudos fue ya descrita en la década de los 90 por Usami et al⁷⁷, Tsuiki et al⁷⁹, Estivill et al⁷¹ o Casano et al¹⁷⁷.

Además, las mutaciones mitocondriales causantes de hipoacusia, tanto sindrómica como no sindrómica, afectan mayoritariamente a los tonos altos^{96,129}.

Este hecho se justifica porque las células ciliadas de la espira basal de la cóclea, encargadas de las frecuencias altas, tienen más mitocondrias que las del ápex^{106,183} y ante requerimientos altos de energía, son las primeras en afectarse.

5.1.6 LA CURVA AUDIOMÉTRICA

La curvas audiométricas más frecuentes en los pacientes de la muestra son las descendentes (rápida y moderadamente descendentes) que suponen el 52,9% y llegan hasta el 75 % si descartamos los pacientes con audición normal.

Estos datos coinciden con los de autores como Morales Angulo et al⁸⁰ que encontraron un 80% de curvas descendentes.

No hemos hallado ninguna curva en “U” ni ascendente. Esto evidencia la conservación o menor afectación de las frecuencias graves en las audiometrías de nuestra muestra.

Liu et al¹⁵⁸ estudian las audiometrías de 136 pacientes con HNS genética independientemente del patrón de herencia y sólo encuentran el 3,7% de curvas en “U” . Indican además la relación de este tipo de curva con patrones de herencia autosómica dominante.

Jacobsen et al¹⁸⁴ señalan que hay una relación entre las curvas en cubeta y la HNS secundaria a la mutaciones en la conexina 26.

No hay ningún trabajo que refiera la existencia de curvas ascendentes o en “U” en hipoacusias mitocondriales.

5.2 Relación entre las variables

5.2.1 EDAD Y AUDICIÓN

En nuestra muestra todos los pacientes con audición normal tienen menos de 30 años con una media de 22 años (DE 4). El promedio de edad de los que tienen una HNS leve es 25 años.

En población española se ha descrito una penetrancia de la mutación edad-dependiente. Estivill et al⁷¹ indica que la hipoacusia aparece antes de los 40 años en el 82,5% de los portadores.

5.2.2 EDAD Y AMINOGLUCÓSIDOS

En nuestra muestra la edad media de los que habían recibido tratamiento con AG es significativamente mayor que la edad de los que no lo habían recibido.

En nuestro estudio, el paciente más joven con antecedente de toma de aminoglucósidos tiene 41 años. Este dato refleja la disminución de la utilización de estos antibióticos en las últimas 3 décadas en España. Actualmente su uso sistémico se restringe a los hospitales y a determinadas patologías o a pacientes de riesgo, como infecciones respiratorias en la fibrosis quística o sepsis en neonatos.

5.2.3 AMINOGLUCÓSIDOS Y AUDICIÓN

En nuestra muestra hallamos que la audición de los que habían consumido AG era significativamente peor que la de los que no los habían consumido.

Numerosos autores señalan que la HNS en los pacientes con la mutación no expuestos a aminoglucósidos es más suave que la de los expuestos^{43,71,80,85,185}.

Dai et al¹⁸⁰, describe 16 familias chinas con una penetrancia muy baja de la HNS (promedio 8,9%). Todos los miembros de estas 16 familias que no han consumido aminoglucósidos tienen una audición normal.

Además en nuestro estudio, el consumo de aminoglucósidos se relaciona de manera estadísticamente significativa con una mayor severidad de la pérdida auditiva.

Incluso en las 16 familias estudiadas por Dai et al¹⁸⁰ con tan poca penetrancia de la mutación, los aminoglucósidos están relacionados de una manera estadísticamente significativa con la severidad y edad de comienzo de la hipoacusia.

En nuestra muestra, todos los pacientes que han consumido aminoglucósidos tienen pérdida auditiva y el haber tomado aminoglucósidos aumenta 5 veces el riesgo de padecer una pérdida auditiva profunda o cofosis respecto a no haber tomado aminoglucósidos.

El único estudio que valora el riesgo es el de Estivill et al⁷¹ que estudia 19 familias con la mutación y concluye que el riesgo en los pacientes portadores de la mutación de sufrir HNS es 2,3 veces mayor si consumen aminoglucósidos.

Numerosos estudios descriptivos soportan este incremento de la severidad de la hipoacusia tras la administración de aminoglucósidos en los pacientes portadores de la mutación^{43,66,71,74,77,80}.

Actualmente se estima que la penetrancia de la mutación con la exposición a los aminoglucósidos está alrededor del 60%^{71,97,98}.

Además, las características de la pérdida auditiva por aminoglucósidos presentan algunas diferencias con la cocleotoxicidad dosis-dependiente. La hipoacusia es más progresiva con mejores umbrales en tonos puros¹⁷⁸.

Tono et al¹⁷⁸ observa que los intervalos de tiempo entre la exposición a los aminoglucósidos y el comienzo de la HNS profunda son más largos en los pacientes con la mutación.

Fischel-Gohsian et al¹¹⁹ ya en 1997 describe que 3 de los 7 pacientes de su muestra expuestos a aminoglucósidos tuvieron un comienzo tardío de la HNS, incluso años después.

Yamasoba et al⁸⁵ señala como una paciente sufrió una caída auditiva en 8000 Hz tras la administración de una dosis de estreptomina y pese a que se suspendió el fármaco la hipoacusia evolucionó hasta convertirse en profunda en todas las frecuencias 6 meses después.

Sin embargo, en los últimos años se han publicado también casos de exposición a AG en pacientes portadores de la mutación que no han desarrollado HNS:

Al-Malky et al⁹⁹ en el 2014 publica un caso de audición normal en un paciente con fibrosis quística que recibió 3 tandas de tobramicina ev durante más de 6 semanas por sobreinfección pulmonar. La audición, medida con audiometría de alta frecuencia era normal a los 3 años del tratamiento.

Homma et al¹⁰² propusieron que la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, que se expresa también en las células ciliadas

externas donde interactúa con la prestina, puede alterar la susceptibilidad a los AG de estos pacientes.

Johnson et al¹⁰⁰ en el 2010, estudian la ototoxicidad de la gentamicina administrada en 378 neonatos en cuidados intensivos. Encuentran 4 pacientes positivos a la mutación A1555G y sólo 1 había desarrollado HNS.

Se ha propuesto que, algunos pacientes portadores de la mutación, pueden tener factores protectores de la cocleotoxicidad por aminoglucósidos.

Ballana et al¹⁹⁰ describe que otras mutaciones coexistiendo con la A1555G en el ADNmt cambian la estructura secundaria del 12S ARNr interfiriendo en la unión de esta región a los aminoglucósidos.

Richardson et al¹⁹¹, en estudios de laboratorio con ratones, halló que una mutación en el gen nuclear miosina VIIA protegía de la ototoxicidad por aminoglucósidos sugiriendo que este gen podría ser un factor nuclear predisponente a la hipoacusia inducida por estos antibióticos.

También pueden existir aminoglucósidos menos cocleotóxicos en los pacientes con la mutación A1555G, pero no existen estudios al respecto.

5.2.4 AMINOGLUCÓSIDOS Y CURVA AUDIOMÉTRICA

En nuestra muestra existe una relación estadísticamente significativa entre el tipo de curva audiométrica y el consumo de aminoglucósidos.

No existen curvas planas entre los que han consumido aminoglucósidos y hay una mayor proporción de curvas residuales.

Las publicaciones que hay sobre el tipo de curva audiométrica en pacientes con la mutación son descriptivas y no realizan análisis estadísticos para buscar relación con los aminoglucósidos.

5.2.5 AMINOGLUCÓSIDOS, EDAD Y AUDICIÓN

Clásicamente, si no hay consumo de aminoglucósidos, la HNS aparece en la segunda, tercera década de la vida, comenzando en agudos y es lentamente progresiva^{71, 85, 192}.

Sin embargo, la existencia en nuestra muestra de pacientes en la década de los 30 y 40, sin consumo de AG, con HNS severas o profundas pone de manifiesto la gran variabilidad de la expresión fenotípica de la mutación.

Estivill et al⁷¹ hacen una valoración de la probabilidad de desarrollar hipoacusia en estos pacientes y estiman que es del 40% a los 30 años si no existe exposición a AG y del 95% cuando hay esta exposición.

5.2.6 Aminoglucósidos, edad, sexo y familia

En nuestro estudio el antecedente de administración de aminoglucósidos se asocia de una manera estadísticamente significativa a un mayor grado de pérdida auditiva de manera independiente a edad, sexo y familia.

Edad: sólo se ha señalado la posible menor susceptibilidad a los aminoglucósidos en neonatos. Johnson et al¹⁰⁰ considera que los neonatos son menos sensibles a los aminoglucósidos, incluso siendo portadores de la mutación, por una capacidad mayor de aclaramiento.

Por otra parte, Chen et al¹⁹⁶ realizó un estudio de prevalencia de la mutación A1555G a 865 recién nacidos en China. Seis fueron positivos y todos habían pasado un doble screening auditivo. O sea que la mutación tampoco parece estar relacionada con HNS prelinguales si no hay exposición a AG.

Sexo: no existen publicaciones que describan diferente susceptibilidad a la ototoxicidad por aminoglucósidos según el sexo en pacientes con la mutación o sin ella.

Familia: otras publicaciones también concluyen que independientemente de las familias, los aminoglucósidos están relacionados de una manera estadísticamente significativa con la hipoacusia^{71,180}.

5.3 Estudio de la función vestibular

Los escasos estudios que existen en la literatura sobre la posible afectación vestibular en estos pacientes hablan de una función casi normal. Los autores de estos trabajos concluyen que es imprescindible ampliar la muestra para su correcta valoración, indicando la utilidad de las nuevas técnicas neurofisiológicas, como los PEVMc , para obtener resultados significativos. El conocimiento de la función vestibular en estos pacientes nos puede aportar información para entender la forma de actuación a nivel molecular en el oído interno de la mutación A1555G del ADNmt.

5.3.1 PRUEBAS CALÓRICAS

El 65% de los pacientes de la muestra presentan unas pruebas calóricas patológicas. Obtenemos una mayor afectación canalicular que las series más largas publicadas. Sólo dos artículos presentan resultados de un número importante de PC aunque bastante menor que nuestra muestra:

Braverman et al¹²⁶ ,en 1996, encontró respuestas calóricas normales en 12 de 14 pacientes de una misma familia y en 1 caso esporádico con HNS post-tratamiento con estreptomina.

Más recientemente, en el 2002, Yamasoba et al⁸⁵ no encuentran ninguna anomalía canalicular de 17 pacientes testados pertenecientes a 3 familias independientes.

Otros artículos sólo se refieren a casos aislados:

En 1997 Usami et al⁷⁷ publica resultados normales de 2 PC.

En 1998 Tono et al¹⁷⁸ y en 2012 Usami et al¹⁹⁰ describen cada uno 1 paciente con PC normales en las pruebas realizadas previas a la cirugía de implante coclear.

En el año 2004 Noguchi et al¹²⁷ estudian 4 pacientes y hallan 1 paciente con paresia canalicular bilateral (PCB) y otro con paresia unilateral.

Iguales resultados que los de Kawashima et al¹⁵¹ de 5 pacientes valorados.

Las otras mutaciones mitocondriales causantes de HNS no sindrómica son muy raras y sólo se ha publicado una PC patológica, con hiporreflexia unilateral, en un paciente con la T7511C del ARNt^{Ser(UCN)129}.

La mutación mitocondrial A3243G en el gen ARNt^{Leu(URR)}, causante de dos síndromes asociados con hipoacusia, MELAS y MIDD, presenta una afectación vestibular periférica con respuestas calóricas bajas o ausentes en el 76% de los casos¹³⁰. La clínica vestibular aparece más tardíamente que la pérdida auditiva.

El resultado más frecuente de las PC patológicas de nuestra muestra (20 casos) es la PCB. Es decir, la mayoría de pacientes presentan una vestibulopatía bilateral (VB).

La VB es una enfermedad heterogénea que incluye numerosas patologías: enfermedad de Ménière bilateral, enfermedades autoinmunes, ototoxicidad farmacológica, neuropatías entre otras. El 30-50% de las VB son idiopáticas y el diagnóstico se realiza clásicamente mediante PC y test rotacionales¹⁹¹⁻¹⁹³.

Las PC reflejan la respuesta del CSH a estímulos de baja frecuencia.

5.3.1.1 Edad y PC

No hay diferencias de edad entre los pacientes con pruebas normales y patológicas.

No hay ninguna publicación en la literatura que relacione la edad y los resultados en las PC en los pacientes con la mutación A1555G.

5.3.1.2 Aminoglucósidos y PC

En nuestra muestra el porcentaje global de PC patológicas es mayor entre los pacientes que no han consumido AG. El resultado patológico o no patológico de estas PC no está relacionado de manera estadísticamente significativa con el antecedente de administración de aminoglucósidos.

No hay ninguna referencia en la literatura que estudie esta asociación en pacientes con la mutación A1555G del ADNmt.

Yamasoba et al⁸⁵ realizó 5 PC a pacientes con HNS posterior al consumo de estreptomina y no halló ninguna alteración.

El resto de publicaciones se refieren a casos aislados: Braverman¹²⁶, Tono¹⁷⁸, Noguchi¹²⁷, Kawashima¹⁵¹ et al publican cada uno 1 paciente con sordera por estreptomina y PC normales.

La estreptomina ha demostrado ser más vestibulotóxica que cocleotóxica^{107,112,137}. Sin embargo, todos los trabajos citados en pacientes con la mutación describen cocleotoxicidad por estreptomina con unas PC normales.

Estudios histopatológicos de hueso temporal en humanos tras administración sistémica de estreptomina, muestran que existe una necrosis de las células ciliadas vestibulares más importante a nivel de las crestas ampulares¹¹¹. Hallazgos similares se han descrito tras la administración de gentamicina intratimpánica¹⁹⁴.

Según trabajos de laboratorio con cíbridos, se calcula que, en células portadoras de la mutación, los aminoglucósidos causan una disminución adicional del 30%-50% en la síntesis de proteínas respecto a las células sin la mutación con la consecuente disminución en la producción de ATP que favorecería el daño celular. Sin embargo este hecho no parece afectar a las células vestibulares de igual manera que a las cocleares.

En nuestra muestra el 100% de pacientes con antecedente de consumo de aminoglucósidos tienen una HNS grados severo, profundo o cofosis pero sólo el 61% tienen unas PC patológicas.

También encontramos un porcentaje del 66% de pacientes que no han consumido AG y presentan unas PC patológicas.

En nuestro estudio, los AG no son el principal factor causal de la alteración canalicular.

Una respuesta calórica baja implica una pérdida de al menos un 30% de células ciliadas en el CSH y una respuesta calórica normal necesita un mínimo del 80% de células ciliadas funcionales¹¹¹.

El hallazgo patológico más frecuente en nuestra muestra es la VB (20 casos) y los aminoglucósidos son la principal causa conocida de vestibulopatía bilateral.

Agrawal et al¹⁹⁵ describen que el 100% de los casos con VB por toxicidad por AG presentan unas PC patológicas.

Se ha especulado que las mutaciones mitocondriales podrían estar implicadas en algunos casos de VB.

Sin embargo, Elsner et al¹⁹⁶ buscaron mutaciones mitocondriales a nivel del 12S ARNr (A1555G, T1095C, C1494T) en 66 pacientes con VB idiopática (15) y con previa exposición a aminoglucósidos (51) sin encontrar estas mutaciones en ningún caso. Sugiere que deberían hacerse estudios de prevalencia con un mayor tamaño muestral.

5.3.1.3 Audición y PC

En nuestra muestra no hallamos relación estadísticamente significativa entre la pérdida auditiva y tener unas PC patológicas. Tampoco encontramos una relación estadísticamente significativa entre la severidad de la hipoacusia y un mayor porcentaje de alteración en las PC.

Aunque globalmente encontramos un mayor número de pacientes con PC patológicas entre los pacientes con HNS (77,3%) frente a los que tenían PC patológicas con una audición normal (22,7%), el resultado no es estadísticamente significativo.

No existe ningún estudio en la literatura que relacione estas dos variables.

Se han realizado biopsias musculares a pacientes con la mutación A1555G del ADNmt observándose que existen alteraciones funcionales del sistema OXPHOS⁸³, disminución de la actividad del Complejo I de la cadena respiratoria⁸⁴, una morfología mitocondrial alterada y una disfunción del sistema citocromo oxidasa⁸⁵ indicando que

la mutación genera disfunción mitocondrial en otros tejidos a parte de la cóclea aunque no exista clínica⁸⁵.

Los mecanismos por los que se produce la afectación auditiva y la vestibular podrían seguir rutas diferentes en los pacientes con la mutación.

Se ha especulado que el bajo metabolismo basal del vestíbulo respecto al de la estría vascular de la cóclea lo hace más resistente a los déficits mitocondriales llevando a una alteración más tardía^{197,198} a este nivel.

Por último señalar que, en nuestra muestra, estos resultados son independientes de la edad o del sexo de los pacientes.

5.3.1.4 Clínica vestibular y PC

En nuestra muestra, el 70% de los pacientes con clínica vestibular tienen alteración canalicular en el test calórico.

Usami et al⁷⁷ cita 1 sujeto con vértigo de 28 con la mutación A1555G con PC normales.

Kawashima et al¹⁵¹ señala que de 4 pacientes con vértigo, 2 presentan PC patológicas.

Noguchi et al¹²⁷ realiza PC a 3 pacientes de los 4 con vértigo de su muestra y sólo en uno encuentra alteración.

5.3.1.5 Familia, audición y PC

No hay diferencias en los resultados en las PC y en su relación con la audición en las diferentes familias.

No hay publicaciones en la literatura que describan diferencias entre familias en los resultados de las PC.

5.3.2 PEVMC

El 62% de los pacientes de la muestra (21 casos) tienen respuestas normales en los PEVMc. No hallamos ningún paciente con ausencia de respuesta en los PEVMc.

Kawashima et al¹⁵¹ publica resultados de PEVMc en 5 pacientes con la mutación con 3 respuestas ausentes a la intensidad de 105dB, una bilateral y otra unilateral.

Usami et al publica 1 caso de PEVMc normales en el estudio previo a la colocación de un implante coclear¹⁹⁰.

En nuestra muestra la función sacular está menos afectada que la canalicular. Estos hallazgos coinciden con los encontrados en VB de diferente etiología, con mayor grado de afectación en las PC que en los PEVMc^{195,199,200}.

Sin embargo, estudios realizados en mutaciones mitocondriales sindrómicas, como en la mutación A3243G en el gen ARNt^{Leu(URR)} del ADNmt, describen un 85% de repuestas bajas o ausentes en los PEVMc frente a un 76% de afectación de las calóricas¹³⁰.

Los PEVMc estudian la respuesta sacular a estímulos de alta frecuencia.

5.3.2.1 Edad y PEVMc

No hay diferencias de edad entre los pacientes con PEVMc normales y patológicos.

No hay ninguna publicación en la literatura que relacione la edad y los resultados de los PEVMc en los pacientes con la mutación A1555G.

5.3.2.2 Aminoglucósidos y PEVMc

No hubo diferencias estadísticamente significativas en relación a los parámetros de amplitud y simetría de los PEVMc entre los pacientes con antecedente de exposición a aminoglucósidos y los que no. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a tener unos PEVMc patológicos/no patológicos y el antecedente de AG.

No existe ninguna publicación que estudie en una muestra de individuos con la mutación la relación de los PEVMc y el antecedente de administración de aminoglucósidos.

Sólo Kawashima et al¹⁵¹ publica 1 único paciente con antecedente de ototoxicidad por estreptomicina y PEVMc patológicos.

Los aminoglucósidos dañan tanto las ampollas de los canales semicirculares como las máculas de sáculo y utrículo¹⁹⁵. Sin embargo, parece que hay ciertas particularidades y controversias en la afectación sacular:

- Hirnoven et al²⁰¹ mostraron que única dosis de gentamicina intratimpánica tenía capacidad para dañar el vestíbulo a cualquier nivel, sobre todo las células tipo I, que son las receptoras de los estímulos de alta frecuencia, que son los registrados con los PEVMc.

- Ishiyama et al¹⁹⁴, basándose en estudios histopatológicos sobre hueso temporal humano, señala que la gentamicina intratimpánica daña menos al sáculo que los canales. Además a nivel del sáculo, a diferencia de los canales, las células más dañadas son las tipo II, encargadas de los estímulos de baja frecuencia¹⁹⁷.

La mayoría de estudios sobre la ototoxicidad de AG con PEVMc en humanos están basados en el uso de la gentamicina transtimpánica en el Síndrome de Ménière y parece demostrado que es más tóxica para el canal semicircular y el sáculo que para el utrículo¹⁵⁶.

Los estudios en la literatura sobre la vestibulotoxicidad de la estreptomicina están basados fundamentalmente en la función del CSH o son estudios en animales de laboratorio no extrapolables a humanos.

La VB, tanto idiopática como por AG, ha sido valorada también con PEVMc y se ha descrito que el sáculo está afectado con menos frecuencia que el CSH^{148, 195,199,200}.

Hallazgos similares encontramos nosotros en nuestros pacientes tras la exposición a aminoglucósidos, con menos afectación sacular y menor severidad de la afectación que con las PC.

5.3.2.3 *Audición y PEVMc*

En nuestro estudio tener una pérdida auditiva, independientemente del grado de la misma, está relacionado de una manera estadísticamente significativa con tener unos potenciales vestibulares patológicos. Los 9 pacientes con audición normal tienen PEVMc normales. No hay ninguna publicación que estudie esta relación.

Todos los PEVMc descritos en la literatura (5 de Kawashima et al¹⁵¹ y 1 caso de Usami et al¹⁹⁰) están realizados en pacientes con HNS.

Sin embargo, en nuestro estudio, no hay una relación estadísticamente significativa entre tener una mayor o menor hipoacusia y tener unos PEVMc patológicos, ni con el grado de severidad de la HNS y este resultado es independiente de la edad o el sexo de los pacientes. Tampoco se ha valorado esta relación en la literatura científica.

5.3.2.4 *Clínica vestibular y PEVMc*

De los 10 pacientes con clínica vestibular, solo la mitad presentan unos PEVMc alterados, 3 son pacientes con vértigo, 1 con inestabilidad y el último paciente presentaba un mareo postural.

Resultados similares a los publicados por Kawashima et al¹⁵¹ que de 4 pacientes con síntomas vestibulares 2 presentan unos PEVMc patológicos.

5.3.2.5 *Familia, audición y PEVMc*

El pertenecer a una determinada familia no es un factor que influya en la relación del resultado de los PEVMc (normal/patológico) con el grado de pérdida auditiva. No hay publicaciones que valoren esta asociación.

5.3.3 PC Y PEVMC

5.3.3.1 *Aminoglucósidos y función vestibular (PC y PEVMc)*

En nuestro estudio no encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la función vestibular global (PC+PEVMc) y el consumo de AG. El porcentaje de pacientes con alguna de las dos pruebas vestibulares patológicas es de 53,8% si han consumido AG frente al 23,1% con las 2 pruebas normales.

5.3.3.2 *Audición y función vestibular (PC y PEVMc)*

En nuestro estudio no encontramos una asociación estadísticamente significativa entre tener un función vestibular global patológica (canalicular+sacular) y el grado o la severidad de la hipoacusia.

Sin embargo, el tener una pérdida auditiva, independientemente del grado de la misma, está asociado de una manera estadísticamente significativa con tener un mayor grado de afectación vestibular. Es decir, tener alteración vestibular superior e inferior aumenta 4 veces el riesgo de tener HNS en los pacientes portadores de la mutación.

Esta asociación no ha sido estudiada anteriormente y no hay publicaciones que relacionen la alteración conjunta de la función del nervio vestibular superior medida con PC y la del nervio vestibular inferior medida con PEVMc y la audición.

Sólo estudios realizados en otra mutación mitocondrial, la A3243G por Iwasaki et al¹³⁰ describe que la afectación vestibular canalicular y sacular ocurre en un porcentaje alto de individuos con HNS y reclama más atención sobre la disfunción vestibular en los pacientes con HNS por mutaciones mitocondriales porque los síntomas son lentamente progresivos y menos obvios que en otras enfermedades otológicas.

Además, la edad, el sexo o pertenecer a una determinada familia no varía la relación entre la función vestibular y la función auditiva en los pacientes de la muestra.

Por último señalar que en nuestra muestra el tener una función vestibular del nervio vestibular superior e inferior patológica, parece una señal de una afectación

global del oído, ya que se asocia de manera estadísticamente significativa con una HNS aunque no con el grado o severidad de la misma.

A modo de resumen, a continuación se exponen en una tabla los artículos publicados sobre la función vestibular en pacientes con la mutación A1555G del ADNmt (Tabla 34)

	Pacientes (nº)	Vértigo (Sí/No)	Aminoglucósidos	Audición	PC	PEVMc
Braverman 1996 ¹²⁶	14	No	1 estreptomicina	HNS	1 Hipofunción B 1 Hipofunción U	-
Usami 1997 ¹⁵¹	2	1	No	1 HNS 2 NE	Normales	-
Yamasoba 2002 ⁸⁵	17	No	5 estreptomicina	HNS	Normales	-
Noguchi 2004 ¹²⁷	4	3	1 estreptomicina	3 HNS 1 normal	1 Hipofunción B 1 Hipofunción U	-
Kawashima 2009 ¹⁵¹	5	4	1	HNS	1 Hipofunción B 1 Hipofunción U	1 ausente B 1 ausente U
Mesa 2015	34	10	4 estreptomicina 9 NE	24	20 Hipoafunción B 2 Hipofunción U	11 patológica 0 ausente

NE: no específica; B: bilateral; U unilateral

Tabla 34. Hallazgos de la función audiovestibular según diferentes autores

6 LIMITACIONES

6.1 De la muestra

La detección de la mutación no es una prueba de rutina de laboratorio sino que se determina en unidades específicas de investigación lo que dificulta el acceso a las mismas y limita enormemente el tamaño muestral.

Pese a que nuestra muestra es mayor que la de los artículos publicados sobre la función vestibular en los pacientes con la mutación, si hubiéramos contado con un mayor número de sujetos nos hubiera permitido hacer subgrupos y realizar otros análisis.

La mayor fuente de individuos para la muestra en las enfermedades genéticas es la familia pero al mismo tiempo es la mayor limitación: familias cortas, emigraciones, dispersión geográfica y el factor de la edad, criterio de exclusión en nuestro estudio.

Hemos encontrado que los hombres acceden fácilmente al análisis de la mutación y a la audiometría pero, al no transmitir la mutación a la descendencia, se muestran menos predispuestos a participar en el estudio vestibular.

El hecho de que la mayoría de portadores no presenten clínica vestibular disminuye la motivación a la hora de entrar en esta fase del estudio.

6.2 De la recogida de datos

El registro de la exposición a aminoglucósidos es retrospectivo con pérdida de información sobre el tipo de fármaco, pauta de administración, dosis total o su relación con la toxicidad coclear o vestibular.

6.3 De las técnicas de función vestibular

En cuanto a las pruebas vestibulares decidimos incluir las PC para la medición del CSH porque es la prueba principal utilizada para el diagnóstico y valoración de las vestibulopatías bilaterales idiopáticas y por aminoglucósidos, aparte de ser una prueba que mide cada oído por separado y sobre la que se tiene gran experiencia. Sin

embargo las PC presentan diversas limitaciones para su interpretación en ausencia de síntomas.

No hemos usado el test calórico con agua helada para la confirmación de la paresia canalicular bilateral por el gran discomfort que causa al paciente.

No hay estudios publicados de función canalicular con test de impulso cefálico (VHIT) en portadores de la mutación A1555G pero sería una nueva herramienta que se podría utilizar.

Los PEVMc son una prueba de corta duración y fácil realización que nos da información sobre la función del sáculo. No hemos realizado los PEVMc con estímulo galvánico para confirmar que se trata de una afectación vestibular periférica porque es una prueba de difícil realización e interpretación por un gran artefacto asociado al estímulo.

No hemos valorado la función utricular, que en estudios de vestibulopatía bilateral se ha correlacionado mejor con la función canalicular que la sacular.

La realización de PEVM oculares podría aportar información adicional sobre la función utricular y ampliar el conocimiento de la función vestibular en los pacientes con la mutación A1555G del gen 12S ARNr del ADNmt.

7 CONCLUSIONES

1. La edad, sexo, o pertenecer a una determinada familia de nuestra muestra no influyen en los resultados de función auditiva, canalicular o sacular ni las asociaciones entre ellas o con los aminoglucósidos.
2. En nuestra muestra los aminoglucósidos están asociados de manera estadísticamente significativa con tener una pérdida auditiva y con la severidad de la misma. La exposición a los aminoglucósidos aumenta 5 veces el riesgo de tener una HNS profunda o cofosis.
3. La mayoría de pacientes del estudio presenta unas pruebas calóricas patológicas. El hallazgo más frecuente es la paresia canalicular bilateral. El tener una alteración en la función canalicular no está relacionado con los aminoglucósidos ni con tener una hipoacusia ni con la severidad de la misma.
4. En nuestra muestra la función sacular está menos afectada que la canalicular. No encontramos ningún caso de PEVMc ausente. Tener unos PEVMc patológicos no está asociado con el consumo de aminoglucósidos pero está estadísticamente asociado con tener una pérdida auditiva, con independencia del grado.
5. La afectación vestibular superior e inferior simultáneamente aumenta 4 veces el riesgo de tener HNS en nuestros pacientes sin relacionarse con la severidad de la pérdida auditiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nass S, Nass M. Intramitochondrial fibers with DNA characteristics. *J Cell Biol.* 1963;19:593-629.
2. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de-Brujin MHL, Coulson AR, Drouin J et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981;290:427-65.
3. Montoya J, Ojala D, Attardi G. Distinctive features of the 5'-terminal sequences of the human mitochondrial mRNAs. *Nature* 1981; 290:465-70.
4. Ojala D, Montoya J, Attardi G. tRNA punctuation model of RNA processing in human mitochondria. *Nature* 1981; 290: 470-74.
5. Montoya J, Gaines GL, Attardi G. The pattern of transcription of the human mitochondrial rRNA genes reveals two overlapping transcription units. *Cell* 1983;34:151-9.
6. Giles RE, Blanc H, Cann HM, Wallace DC. Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. *Proc Natl Acad Sci* 1980;77:6715-9.
7. Sutovsky P, Moreno RD, Ramalho-Santos J, Dominko T, Simerly C, Schatten G. Ubiquitin tag for sperm mitochondria. *Nature* 1999;402:371-2.
8. Sutovsky P, Van Leyen k, McCauley T, Day BN, Sutovsky M. Degradation of paternal mitochondria after fertilization: implications for heteroplasmy, assisted reproductive technologies and mtDNA inheritance. *Reprod Biomed Online.* 2004;8:24-33.
9. Jeppesen DK, Bohr VA, Stevsner T. DNA repair deficiency in neurodegeneration. *Prog Neurobiol* 2011;94:166-200.
10. Garrido N, Griparic L, Jokitalo E, Wartiovaara J, van der Blik AM, Spelbrink JN. Composition and dynamics of human mitochondrial nucleoids. *Mol Biol Cell* 2003;14:1583-96.
11. Ekstrand MI, Falkenberg M, Rantanen A, Park CB, Gaspari M, Hultenby K et al. Mitochondrial transcription factor A regulates mtDNA copy number in mammals. *Hum Mol Genet* 2004;13:935-44.
12. Kukat C, Wurm CA, Spahr H, Falkenberg M, Larsson NG, Jakobs S. Super-resolution microscopy reveals that mammalian mitochondrial nucleoids have a uniform size and frequently contain a single copy of mtDNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108:13534-9.

13. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956;11:298-300. *J Gerontol* 1956;11:298-300.
14. Harman D. The biologic clock: the mitochondria? *J Am Geriatr Soc* 1972;20:145-7.
15. Miquel J, Economos AC, Fleming J, Johnson JE Jr. Mitochondrial role in cell aging. *Exp Gerontol* 1980;15:575-91.
16. Hekimi S, Lapointe J, Wen Y. Taking a “good” look at free radicals in the aging process. *Trends Cell Biol* 2011;21:569-76.
17. Pérez VI, Van Remmen H, Bokov A, Epstein CJ, Vijg J, Richardson A. The overexpression of major antioxidant enzymes does not extend the lifespan of mice. *Aging Cell* 2009;8:73-5.
18. Ristow M, Schmeisser S. Extending life span by increasing oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2011;51:327-36.
19. Pinto M, Moraes CT. Mechanisms linking mtDNA damage and aging. *Free Radic Biol Med* 2015;85:250-8.
20. Kaguni LS. DNA polymerase gamma, the mitochondrial replicase. *Annu Rev Biochem* 2004;73:293-320.
21. Bogenhagen DF, Pinz KG, Pérez-Jannotti RM. Enzymology of mitochondrial base excision repair. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 2001;68:257-71.
22. Boesch P, Weber-Lofti F, Ibrahim N, Tarasenko V, Cosset A, Paulus F et al. DNA repair in organelles: pathways organization, regulation, relevance in disease and aging. *Biochim Biophys Acta* 2011;1813-186-200.
23. Larsson NG, Clayton DA. Molecular genetics aspects of human mitochondrial disorders. *Annu Rev Genet* 1995; 29:151-78.
24. Bogenhagen DF, Clayton DA. Mouse L cell mitochondrial DNA molecules are selected randomly for replication throughout the cell cycle. *Cell* 1977; 11:719-27.
25. Shoffner JM, Wallace DC. Oxidative Phosphorylation diseases. Disorders of two genomes. *Adv Hum Genet* 1990; 19:267-330.
26. Taillon-Miller P, Piernot EE, Kwok PY. Efficient approach to unique single-nucleotide polymorphism discovery. *Genome Res* 1999; 9:499-505.
27. van der Walt JM, Nicodemus KK, Martin ER, de Scott WK, Nance MA, Watts RL et al. Mitochondrial polymorphisms significantly reduce the risk of Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2003; 72:804-11.

28. Manwaring N, Jones MM, Wang JJ, Rochtchina E, Howard C, Newall P et al. Mitochondrial DNA haplogroups and age-related hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133:929-33.
29. Ying Z, Zheng J, Cai Z, Liu L, Dai Y, Yao J et al. Mitochondrial haplogroup B increases the risk for hearing loss among the Eastern Asian pedigrees carrying 12S rRNA 1555A>G mutation. PMID: 26361786
30. Torroni A, Cruciani F, Rengo C, Sellitto D, López-Bigas N, Rabionet R et al. The A1555G Mutation in the 12S rRNA Gene of Human mtDNA: Recurrent Origins and Founder Events in Families Affected by Sensorineural Deafness. *Am J Hum Genet* 1999; 65:1349-58.
31. Achilli A, Rengo C, Magri C, Battaglia V, Olivieri A, Scozzari R et al. The molecular dissection of mtDNA Haplogroup H Confirms That the Franco-Cantabrian Glacial Refuge Was a Major Source for the European Gene Pool. *Am J Hum Genet* 2004; 75:910-918.
32. Torroni A, Campos Y, Rengo C, Sellitto D, Achilli A, Magri C et al. Mitochondrial DNA Haplogroups Do Not Play a Role in the Variable Phenotypic Presentation of the A3243G Mutation. *Am J Hum Genet* 2003; 72:1005-12.
33. Ruiz-Pesini E, López-Gallardo E, Dahmani Y, Herrero MD, Solano A, Díez-Sánchez C et al. Enfermedades del sistema de fosforilación oxidativa mitocondrial humano. *Rev Neurol* 2006; 43:416-24.
34. Montoya J, López-Gallardo E, Díez-Sánchez C, López-Pérez MJ, Ruiz-Pesini E. 20 years of human mtDNA pathologic point mutations: carefully 125 itocon the pathogenicity criteria. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1787:476-83.
35. King MP, Attardi G. Injection of mitochondria in human cells leads to a rapid replacement of the endogenous mitochondrial DNA. *Cell* 1988; 52:811-9.
36. King MP, Attardi G. Human cells lacking mtDNA: repopulation with exogenous mitochondria by complementation. *Science* 1989; 246:500-3.
37. Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AMS et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber,s hereditary optic neuropathy. *Science* 1988; 242:1427-30.
38. Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature* 1988; 331:717-9.

39. Zeviani M, Moraes CT, Dimauro S, Nakase H, Bonilla E, Schon E et al. Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology* 1988; 38:1339-46.
40. Schoffner JM, Lott MT, Lezza AM, Seibel P, Ballinger SW, Wallace DC. Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA^{Lys} mutation. *Cell* 1990; 61:931-7.
41. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA^{Leu(UUR)} gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990; 348:651-3.
42. Edmonds JL, Kirse DJ, Kearns D, Deutsch R, Spruijt L, Naviaux RK. The Otolaryngological Manifestations of Mitochondrial Disease and the Risk of Neurodegeneration With Infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:355-62
43. Prezant TR, Agapian JV, Bohlman MC, Bu X, Öztas S, Qiu WQ et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet* 1993;4:289-94.
44. MITOPAP. <http://www.mitopap.org>
45. Morton NE. Genetic epidemiology of hearing impairment. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 630:16-31.
46. Morton CC. Genetics, genomics and gene discovery in the auditory system. *Hum Mol Genet* 2002; 11:1229-40.
47. Guan MX. Molecular Pathogenic mechanism of maternally inherited deafness. *Ann NY Acad Sci* 2004;1011:259-71.
48. Van Camp G, Smith RJH. Hereditary Hearing Loss home page. <http://www.uia.ac.be//dnalab/hhh>.
49. Ding Y, Leng J, Fan F, Xia B, Xu P. The role of Mitochondrial DNA Mutations in Hearing Loss. *Biochem Genet* 2013; 51:588-602.
50. Yao YG, Salas A, Bravi CM, Bandelt HJ. A reappraisal of complete mtDNA variation in East Asian families with hearing impairment. *Hum Genet* 2006; 119:505-15.
51. Pandya A, Xia XJ, Erdenetungalag R, Amendola M, Landa B, Radnaabazar J et al. Heterogenous point mutations in the mitochondrial tRNA^{Ser(UCN)} precursor coexisting with the A1555G mutation in deafness students from Mongolia. *Am J Hum Genet* 1999; 65:1803-6.

52. Zhu Y, Quian Y, Tang X, Wang J, Yang L, Liao Z et al. Aminoglycoside-induced and non-syndromic hearing loss is associated with the G7444A mutation in the mitochondrial COI/tRNA^{Ser(UCN)} genes in two Chinese families. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 342:843-50.
53. Sue CM, Tanji K, Hadjigeorgiou G, Andreu AL, Nishimo I, Krishna S et al. Maternally inherited hearing loss in a large kindred with a novel T7511C mutation in the mitochondrial DNA tRNA^{Ser(UCN)} gene. *Neurology* 1999; 52:1905-8.
54. Ishikawa K, Tamagawa Y, Takahashi K, Kimura H, Kusakari J, Hara A et al. Nonsyndromic hearing loss caused by a mitochondrial T7511C mutation. *Laryngoscope* 2002; 112:1494-9.
55. Chapiro E, Feldmann D, Denoyelle F, Sternberg D, Jardel C, Eliot MM et al. Two large pedigrees with nonsyndromic sensorineural deafness and the mitochondrial DNA T7511C mutation: evidence for a modulatory factor. *Eur J Hum Genet* 2002; 10:851-6.
56. Li X, Fischel-Ghodsian N, Schwartz F, Yan Q, Friedman RA, Guan MX. Biochemical characterization of the mitochondrial tRNA^{Ser(UCN)} T7511C mutation associated with nonsyndromic deafness. *Nucleic Acids Res* 2004; 32:867-77.
57. Xing G, Chen Z, Cao X. Mitochondrial rRNA and tRNA and hearing function. *Cell Res* 2007; 17:227-39.
58. Reid FM, Vernham GA, Jacobs HT. A novel mitochondrial point mutation in a maternal pedigree with sensorineural deafness. *Hum Mutat* 1994; 3:243-7.
59. Fischel-Ghodsian N, Prezant TR, Fournier P, Stewart IA, Maw M. Mitochondrial tRNA mutation associated with nonsyndromic deafness. *Am J Otolaryngol* 1995;16:403-8.
60. Seviour KB, Hatamochi A, Stewart IA, Bykhovskaya Y, Allen-Powell DR, Fischel-Ghodsian N et al. Mitochondrial A7445G mutation in two pedigrees with palmoplantar keratoderma and deafness. *Am J Med Genet* 1998; 75:179-85.
61. Reid FM, Vernham GA, Jacobs HT. Complete mtDNA sequence of a patient in maternal pedigree with sensorineural deafness. *Hum Mol Genet* 1994; 3:1435-6.
62. Li X, Zhang LS, Fischel-Ghodsian N, Guan MX. Biochemical characterization of the deafness-associated mitochondrial tRNA^{Ser(UCN)} A7445G mutation in osteosarcoma cell cybrids. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328:491-8.

63. Tiranti V, Chariot P, Carella F, Toscana A, Saliveri P, Girlanda P et al. Maternally inherited hearing loss, ataxia and myoclonus associated with a novel point mutation in mitochondrial tRNA^{Ser(UCN)} gene. *Hum Mol Genet* 1995; 4:1421-7.
64. Ensink RJ, Verhoeven K, Marres HA, Huygen PL, Padberg GW, ter Laak H et al. Early-onset and late-onset neurologic complaints caused by a mitochondrial mutation at position 7472. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124:886-91.
65. Verhoeven K, Ensink RJ, Tiranti V, Huygen PL, Johnson DF, Schatteman I. Hearing impairment and neurological dysfunction associated with a mutation in the mitochondrial tRNA^{Ser(UCN)} gene. *Eur J Hum Genet* 1999; 7:45-51.
66. Hutchin TP, Navarro-Coy NC, Van Camp G, Tiranti V, Zeviani M, Schuelke M et al. Multiple origins of the mtDNA 7472insC mutation associated with hearing loss and neurological dysfunction. *Eur J Hum Genet* 2001; 9:385-7.
67. Lehtonen MS, Uimonen S, Hassinen IE, Majamaa K. Frequency of mitochondrial DNA point mutations among patients with familial sensorineural hearing impairment. *Eur J Hum Genet* 2000; 8:315-8.
68. Ibekwe TS, Bhimrao SK, Westerberg BD, Kozak FK. A meta-analysis and systematic review of the prevalence of mitochondrially encoded 12S RNA in the general population: Is there a role for screening neonates requiring aminoglycosides? *Afr J Paediatr Surg* 2015; 12:105-13.
69. Usami SI, Abe S, Akita J, Nambs A, Shinhawa H, Ishii M et al. Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients. *J Med Genet* 2000; 37:38-40.
70. Gallo J, Morales C, Del Castillo I, Villamar M, Moreno-Pelayo MA et al. Incidencia de las mutaciones A1555 Gen el ADN mitocondrial y 35delG en el gen GJB2 (conexina 26) en familias con hipoacusia neurosensorial coclear postlocutiva no sindrómica en Cantabria. *Acta Otorrinolaring Esp* 2002; 53:563-571.
71. Estivill X, Govea N, Barceló A, Perelló E, Badenas C, Romero E et al. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment with aminoglycosides. *Am J Hum Genet* 1998; 62:27-35.

72. Mesa-Marrero M, Zschaecck-Luzardo C, García-Arumí AM, Andreu A, Ramírez-Estéfano R. Recherche de la mutation A1555 G chez les patients avec une surdité génétique. *Fr ORL* 2006; 90: 210-5.
73. Morales-Angulo C, Gallo-Terán J, Señaris B, Fontalva A, González-Aguado R, Fernández-Luna JL. Prevalencia de la mutación A1555G del gen MTRNR1 en pacientes con hipoacusia postlocutiva sin antecedentes familiares de sordera. *Acta Otorrinolaring Esp* 2011; 62:83-86.
74. Fischel-Ghodsian N, Prezant TR, Bu X, Ostaz S. Mitochondrial ribosomal RNA gene mutation in a patient with sporadic aminoglycoside ototoxicity. *Am J Otolaryngol*. 1993; 14: 399-403.
75. Matthijs G, Claes S, Longo-Mbenza B, Cassiman JJ. Non-syndromic deafness associated with a mutation and polymorphism in the mitochondrial 12s ribosomal RNA gene in a large Zairean pedigree. *Eur j Hum Genet* 1996; 4:46-51.
76. Pandya A, Xia XJ, Radnaabazar J, Batsuuri J, Dangaansuren B, Fischel-Ghodsian N et al. Mutation in the mitochondrial 12S ribosomal RNA gene in two families from Mongolia with matrilineal aminoglycoside ototoxicity. *J Med Genetic* 1997; 34:169-72.
77. Usami S, Abe S, Kasai M, Shinkawa H, Moeller B, Kenyon JB et al. Genetic and clinical features of sensorineural hearing loss associated with the 1555 mitochondrial mutation. *Laryngoscope* 1997; 107:483-90.
78. Scrimshaw BJ, Faed JM, Tate WP, Yun K. Rapid identification of an A1555G in human mitochondrial DNA implicated in aminoglycoside-induced ototoxicity. *J Hum Genet* 1999; 44: 388-90.
79. Tsuiki T, Murai K, Murai S, Kitamura K, Tamagawa Y. Audiologic features of hearing loss due to the 1555 mutation of Mitochondrial DNA. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106:643-8.
80. Morales-Angulo C, Gallo-Terán J, Del Castillo I, Moreno-Pelayo MA, García-Mantilla J, Moreno-Herrero F. Características audiométricas de la hipoacusia familiar transmitida por herencia mitocondrial (A1555G). *Acta Otorrinolaring Esp* 2002; 53:641-8.

81. Iwasaki S, Tamagawa Y, Ocho S, Hoshimo T, Kitamura K. Hereditary sensorineural hearing loss of unknown cause involving mitochondrial DNA 1555 mutation. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2000; 62:100-3.
82. Bravo O, Ballana E, Estivill X. Cochlear alterations in deaf and unaffected subjects carrying the deafness-associated A1555G mutation in the mitochondrial 12SrRNA gene. *Em Biophys Res Commun* 2006; 344:511-6.
83. Shoffner JM, Brown MD, Huoponen K, Stugard C, Koontz D, Kauffman A. A mitochondrial DNA mutation associated with maternally inherited deafness and Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 46(Suppl):A331.
84. Santorelli FM, Tanji K, Manta P, Casali C, Krishna S, Hays AP et al. Maternally inherited Cardiomyopathy: an atypical presentation of the mtDNA 12S rRNA gene A1555G mutation. *Am J Hum Genet* 1999; 64:295-300.
85. Yamasoba T, Goto Yi, Oka Y, Nishino I, Tsukuda K, Nonaka I. Atypical muscle pathology and a survey of cis-mutations in deaf patients harboring a 1555 A-to-G point mutation in the mitochondrial ribosomal RNA gen. *Neuromuscul Disord* 2002; 12:506-12.
86. Guan MX, Fischel-Ghodsian N, Attardi G. Nuclear Background determines biochemical phenotype in the deafness-associated mitochondrial 12S rRNA mutation. *Hum Mol Genet* 2001; 10:573-80.
87. Bykhovskaya Y, Yang H, Taylor K, Hang T, Tun RY, Estivill X et al. Modifier locus for mitochondrial DNA disease: linkage and linkage disequilibrium mapping of a nuclear modifier gene for maternally inherited deafness. *Genet Med* 2001; 177-80.
88. Finnilä S, Majamaa K. Lack of a modulate factor in locus 8p23 in a Finnish family with nonsyndromic sensorineural hearing loss associated with the 1555A>G mitochondrial DNA mutation. *Eur J Hum Genet* 2003; 11:652-8.
89. Guan MX, Yan Q, Li X, Bykhovskaya Y, Gallo-Terán J, Hajek P et al. Mutation in TRMU Related to Transfer RNA Modification Modulates the Phenotypic Expression of the Deafness-Associated Mitochondrial 12S Ribosomal RNA Mutations. *Am J Hum Genet* 2006, 79: 291-302.
90. Del Castillo FJ, Rodríguez-Ballesteros M, Martín Y, Arellano B, Gallo-Terán J, Morales-Angulo C et al. Heteroplasmy for the 1555 A>G mutation in the

- mitochondrial 12S rRNA gene in six Spanish families with non-syndromic hearing loss. *J Med Genet*. 2003;40:632-6.
91. Zhu Y, Huang S, Kang D, Han M, Wang G, Yuan Y et al. Analysis of the heteroplasmy level and transmitted features in hearing-loss pedigrees with mitochondrial 12S rRNA A1555G mutation. *BMC Genet* 2014;17:15-26
 92. Abe S, Usami S, Shinkawa H, Weston MD, Overbeck LD, Hoover DM et al. Phylogenetic analysis of mitochondrial DNA in Japanese pedigrees of sensorineural hearing loss associated with the A1555G mutation. *Eur J Hum Genet* 1998; 6:563-9
 93. Tang X, Yang L, Zhu Y, Liao Z, Wang J, Quian Y et al. Very low penetrance of hearing loss in seven Han Chinese pedigrees carrying the deafness-associated 12S rRNA A1555G mutation. *Gene* 2007; 393:11-9.
 94. Lu J, Quian Y, Li Z, Yang A, Zhu Y, Li R et al. Mitochondrial haplotypes may modulate the phenotypic manifestation of the deafness-associated 12S rRNA 1555 A>G mutation. *Mitochondrion* 2010; 10:69-81.
 95. Wang Q, Li QZ, Han D, Zhao Y, Zhao L; Qian Y et al. Clinical and molecular analysis of a four-generation Chinese family with aminoglycoside-induced and nonsyndromic hearing loss associated with the mitochondrial 12S rRNA C1494T mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 340:583-8.
 96. Rodríguez-Ballesteros M, Olarte M, Aguirre LA, Galán F, Galán R, Vallejo LA et al. Molecular and clinical characterisation of three Spanish families with maternally inherited nonsyndromic hearing loss caused by the 1494C>T mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene. *J Med Genet* 2006; 43:e54.
 97. Bae Y, Li Q, Chen Z, Kun Y, Liu L, Liu X, et al. Molecular and clinical characterization of the variable phenotype in Korean families with hearing loss associated with the mitochondrial A1555G mutation. *PloS One* 2012; 7:e42463.
 98. Bykhovskaya Y, Shohat M, Ehrenman K, Johnson D, Hamon M, Cantor RM et al. Evidence for complex nuclear inheritance in a pedigree with nonsyndromic deafness due to a homoplasmic mitochondrial mutation. *Am J Med Genet* 1998; 77:421-6.
 99. Al-Malky G, Suri R, Sirimanna T, Dawson SJ. Normal hearing in a child with the m. 1555 A>G mutation despite repeated exposure to aminoglycosids. Has the penetrance of this pharmacogenetic interaction been overestimated? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78:969-73.

100. Johnson RF, Cohen AP, Guo Y, Schibler K, Greinwald JH. Genetic mutations and aminoglycoside-induced ototoxicity in neonates. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 142:704-7.
101. Mulheran M, Degg C, Burr S, Morgan DW, Stableforth DE. Occurrence and risk of cochleotoxicity in cystic fibrosis patients receiving repeated high-dose aminoglycoside therapy. *Agents Chemother* 2001; 45:2502-9.
102. Homma K, Miller KK, Anderson CT, Sengupta S, Du GG, Aguinaga S et al. Interaction between CFTR and prestin (SLC26A5). *Biochim Biophys Acta* 2010; 1798:1029-40.
103. A, Schacht J. Aminoglycoside antibiotics. *Audiol Neurootol* 2000; 5:3-22.
104. Bai YH, Ren CC, Gong XR, Meng LP. A maternal hereditary deafness pedigree of the A1555G mitochondrial mutation, causing aminoglycoside ototoxicity predisposition. *J Laryngol Otol* 2008; 122:1037-41.
105. Xie J, Talaska A-E, Schacht J. New developments in aminoglycoside therapy and ototoxicity. *Hear Res* 2011; 281:28-37.
106. Priuska EM, Schacht J. Mechanism and prevention of aminoglycoside ototoxicity: outer hair cells as targets and tools. *Ear Nose Throat J* 1997; 76:164-171.
107. Selimoglu E, Kalkandelen S, Erdogan F. Comparative vestibulo-toxicity of different aminoglycosides in the guinea pigs. *Yonsei Med J* 2003; 44:517-22.
108. Black FO, Pesznecker SC. Vestibular ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26:713-36.
109. Kitasato I, Yokota M, Inouye S, Igarashi M. Comparative ototoxicity of ribostamycin, dactimicin, dibekacin, kanamycin, amikacin, tobramycin, gentamicin, sisomicin and netilmicin in the inner ear of guinea pigs. *Chemotherapy* 1990; 36:155-68.
110. Aran JM, Erre JP, Guilhaume A, Arousseau C. The comparative ototoxicities of gentamicin, tobramycin and dibekacin in the guinea pig. A functional and morphological cochlear and vestibular study. *Acta otolaryngol Suppl* 1982; 390:1-30.
111. Tsuji K, Velazquez-Villaseñor L, Rauch SD, Glyn RJ, Wall C 3rd, Merchant SN. Aminoglycoside ototoxicity. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2000; 181:20-5.
112. Yorganson JG, Fayad JN, Kalinec F. Understanding drug ototoxicity: molecular insights for prevention and clinical management. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5:383-399

113. Blanchet C, ErosteGUI C, Sugasawa M, Dulong D. Gentamicin blocks Ach-evoked K⁺ current in guinea-pig outer cells by impairing Ca²⁺ entry at the cholinergic receptor. *J Physiol* 2000; 525:641-54.
114. Hashino E, Shero M, Salvi RJ. Lysosomal augmentation during aminoglycoside uptake in cochlear hair cells. *Brain Res* 2000; 887:90-97.
115. Matsui JI, Haque A, Huss D, Messana EP, Alosi JA, Roberson DW et al. Caspase inhibitors promote vestibular hair cell survival and function after aminoglycoside treatment *in vivo*. *J Neurosci* 2003; 23:6111-22.
116. Wang J, van de Water TR, Bonny C, de Ribaupierre F, Puel JL, Zine A. A peptide inhibitor of c-Jun N-terminal Kinase protects against both aminoglycoside and acoustic trauma-induced auditory hair cell death and hearing loss. *J Neurosci* 2003; 23:8596-8607.
117. Forge A, Li L. Apoptotic death of hair cells in mammalian vestibular sensory epithelia. *Hear Res* 2000; 139:97-115.
118. Hutchin TP, Cortopassi GA. Multiple origins of a mitochondrial mutation conferring deafness. *Genetics* 1997; 145:771-6.
119. Fischel-Ghodsian N, Prezant TR, Chaltraw WE, Wendt KA, Nelson RA, Arnos KS et al. Mitochondrial gene mutation is a significant predisposing factor in aminoglycoside ototoxicity. *Am J Otolaryngol* 1997; 18:173-8.
120. Fourny D, Recht ML, Puglisi JD. Binding of neomycin-class aminoglycoside antibiotics to A-site of 16S rRNA. *J Mol Biol* 1998; 277:347-62.
121. Ruiz-Pesini E, Wallace DC. Evidence for adaptive selection acting on the tRNA and rRNA genes of human mitochondrial DNA. *Hum Mutat* 2006; 27:1072-1081.
122. Qian Y, Guan MX. Interaction of Aminoglycosides with Human Mitochondrial 12S ARNr Carrying the Deafness-Associated Mutation. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:4612-8.
123. Carter AP, Clemons WM, Brodersen DE, Morgan-Warren RJ, Wimberly BT, Ramakrishnan. Functional insights from the structure of the 30S ribosomal subunit and its interactions with antibiotics. *Nature* 2000; 407:340-8.
124. Fitzgerald G, Hallpike CS. *Brain* 1942; 65:115-37.
125. Fischel-Ghodsian N. Genetic factors in aminoglycoside toxicity. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 28:99-109.

126. Braverman I, Jaber L, Levi H, Adelman C, Arons KS, Fischel-Ghodsian N. Audiovestibular Findings in Patients with Deafness Caused by a Mitochondrial Susceptibility Mutation and Precipitated by an Inherited Nuclear Mutation or Aminoglycosides. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122:1001-4.
127. Noguchi Y, Yashima T, Ito T, Sumi T, Tsuzuku T, Kitamura K. Audiovestibular Findings in Patients with Mitochondrial A1555G Mutation. *Laryngoscope* 2004; 114:344-8.
128. Gallo-Terán J, Arellano B, Morales-Angulo C, Modamio-Højbjør S, Moreno-Pelayo MA, Ramírez-Camacho R et al. Prevalencia de la mutación A1555G en el ADN mitochondrial en pacientes con patología auditiva o vestibular debida a la ototoxicidad de los aminoglucósidos. *Acta Otorrinolaring Esp* 2004; 55:212-17.
129. Yamasoba T, Tsukuda K, Suzuki M. Isolated hearing loss associated with T7511C mutation in mitochondrial DNA. *Acta Oto-Laryngologica* 2007; 127:13-18.
130. Iwasaki S, Egami N, Fujimoto C, Chihara Y, Ushio M, Kashio A et al. The mitochondrial A3243G mutation involves the peripheral vestibule as well as the cochlea. *Laryngoscope* 2011; 121:1821-4.
131. Tamagawa Y, Kitamura K, Hagiwara H, Ishida T, Nishizawa M, Saito T et al. Audiologic findings in patients with a point mutation at nucleotide 3243 of mitochondrial DNA. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106:338-42.
132. Ceranic B, Luxon LM. Progressive auditory neuropathy in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:626-30.
133. Brandt T, Strupp M. General vestibular testing. *Clin Neurophysiol* 116:406-26.
134. Zagólski O. Vestibular system in infants after systemic aminoglycoside therapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71: 1797-802.
135. Eviatar L, Eviatar A. Aminoglycoside ototoxicity in the neonatal period: 134possible etiologic factor delayed postural control. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981; 89:818-21.
136. Vatovec J, Velikovic M, Smid L, Brenk K, Zargi M. Impairments of vestibular system in infants at risk of early brain damage. *Scand Audiol Suppl* 2001; 52:191-3.
137. Selimoglu E. Aminoglycoside-Induced Ototoxicity. *Curr Pharm Des* 2007; 13:119-26.
138. Nguyen KD, Minor LB, Della Santina CC, Carey JP. Vestibular function and vértigo control after intratympanic gentamicin for Ménière's disease. *Audiol Neurootol* 2009; 14:361-72.

139. Bodmer D, Morong S, Stewart C, Alexander A, Chen JM, Nedzelski JM. Long-term vertigo control in patients after intratympanic gentamicin instillation for Ménière's disease. *Otol Neurotol* 2007, 28: 1140-4.
140. Colebatch JG, Rothwell JC. Motor unit excitability changes mediating vestibulocollic reflexes in the sternocleidomastoid muscle. *Clin Neurophysiol* 2004; 115:2567-73.
141. Cheng PW, Huang T, Young YH. The influence of clicks versus short tone bursts on the vestibular evoked myogenic potential. *Ear Hear* 24:195-7.
142. Watson SRD, Colebatch JG. Vestibulocollic Reflexes evoked by short-duration galvanic stimulation in man. *J Physiol* 1998; 513:587-97.
143. Murofushi T, Takegoshi H, Ohki M, Ozeki H. Galvanic-evoked myogenic responses in patients with an absence of click-evoked vestibulo-collic reflexes. *Clin Neurophysiol* 2002; 113:305-309.
144. Todd NP, Rosengren SM, Colebatch JG. Tuning and sensitivity of the human vestibular system to low-frequency vibration. *Neurosci Lett* 2008; 444:36-41.
145. Welgampola MS, Colebatch JG. Vestibulocollic reflexes: normal values and the effect of age. *Clinical Neurophysiol* 2001; 112:1971-9.
146. Li C, Layman AJ, Carey JP, Agrawal Y. Epidemiology of vestibular evoked myogenic potentials: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Clin Neurophysiol* 2015 doi: 10.1016/j.clinph.2015.01.008
147. Fujimoto C, Murofushi T, Chihara Y, Suzuki M, Yamasoba T, Iwasaki S. Novel subtype of idiopathic bilateral vestibulopathy: bilateral absence of vestibular evoked myogenic potentials in the presence of normal caloric responses. *J Neurol* 2009; 256:1488-92.
148. Brantberg K, Löfqvist L. Preserved vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) in some patients with walking-induced oscillopsia due to bilateral vestibulopathy. *J Vestib Res* 2007; 17:33-8.
149. de Waele C, Huy PT, Diard JP, Freyss G, Vidal PP. Saccular dysfunction in Meniere's disease. *Am J Otol* 1999; 20:223-32.
150. Halmagyi GM, Aw ST, Karlberg M, Curthoys IS, Todd MJ. Inferior vestibular neuritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 956:306-13.

151. Kawashima Y, Noguchi Y, Ito T, Kitamura K. Vestibular Evoked Myogenic Potentials in Patients with the Mitochondrial A1555G Mutation. *Laryngoscope* 2009; 119:1874-9.
152. Young YH, Chen CN, Hsieh WS, Wang SJ. Development of vestibular evoked myogenic potentials in early life. *Eur J Paediatr Neurol* 2009; 13:235-9.
153. Erbek S, Gokmen Z, Ozkiraz S, Erbek SS, Tarcan A, Ozluoglu LN. Vestibular Evoked Myogenic Potentials in Preterm Infants. *Audiol Neurootol* 2008; 14:1-6.
154. Gode S, Celebisoy N, Akyuz , Gulec F, Karapolat H, Bilgen C et al, Single-shot, low dose intratympanic gentamicin in Ménière disease: role of vestibular-evoked myogenic potentials and caloric test in the prediction of outcome. *Am J Otolaryngol* 2011; 32:412-6.
155. de Waele C, Meguenni R, Freyss G, Zamith F, Bellalimat N, Vidal PP et al. Intratympanic gentamicin injections for Meniere disease: vestibular hair cell impairment and regeneration. *Neurology* 2002; 59:1442-4.
156. Helling K, Schönfeld U. Treatment of Ménière's disease by low-dosage intratympanic gentamicin application: effect on otolith function. *Laryngoscope* 2007; 117:2244-50.
157. Day AS, Lue JH, Yang TH, Young YH. Effect of intratympanic application of aminoglycosides on click-evoked myogenic potentials in Guinea pigs. 2007; 28:18-25.
158. Liu X, Xu L. Non-syndromic hearing loss: an analysis of audiograms. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103:428-33.
159. Recomendación BIAP (Bureau International d'Audiophonologie) 02/1, Lisboa, 1997. Disponible en: <http://www.biap.org>
160. Vilkki J, Ott J, Savontaus ML, Aula P, Nikoskelainen EK. Optic atrophy in Leber hereditary optic neuroretinopathy is probably determined by an X-chromosomal gene closely linked to DXS7. *Am J Hum Genet* 1991; 48:486-91.
161. Carvalho MR, Müller B, Rötzer E, Berninger T, Kmmereil G, Blankenagel A. Leber's hereditary optic neuroretinopathy and the X-chromosomal susceptibility factor: no linkage to Dxs7. *Hum Hered* 1992; 42:316-20.
162. Pérez Guillén V, González García E, García Piñero A, Piqueras del Rey A, Morera Pérez C. Potencial vestibular miogénico evocado: un aporte al conocimiento de la

- fisiología y patología vestibular. Patrones cuantitativos en la población normal. *Acta Otorrinolaringol* 2005; 56:349-53.
163. Ochi K, Ohashi T. Age-related changes in the vestibular-evoked myogenic potentials. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129:655-9.
 164. Rauch SD, Velázquez-Villaseñor L, Dimitri PS, Merchant SN. Decreasing hair cell counts in aging humans. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 942:220-7.
 165. Maes L, Dhooge I, D'haenens W, Bockstael A, Keppler H, Philips B. The effect of the age on the sinusoidal harmonic acceleration test, pseudorandom rotation test, velocity step test, caloric test and vestibular evoked myogenic potential test. *Ear Hear* 2010; 31:84-94.
 166. Mallinson AI, Longridge NS. Caloric response does not decline with age. *J Vestib Res* 2004; 14:393-6.
 167. Murofushi T, Shimizu K, Takegoshi H, Cheng P. Diagnostic value of prolonged latencies in the vestibular evoked myogenic potential. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001; 127:1069-72.
 168. Li C, Layman AJ, Carey JP, Agrawal Y. Epidemiology of vestibular evoked myogenic potentials: Data from Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Clin Neurophysiol* 2015 doi: 10.1016/j.clinph.2015.01.008.
 169. Akin FW., Murnane OD, Tampas JW, Clinard CG The effect of age on the vestibular evoked myogenic potential sternocleidomastoid muscle tonic electromyogram level. *Ear Hear* 2011; 32:617-22.
 170. Malik S, Sudoyo H, Sasmono T, Winata S, Arhya IN, Pramoonjago P et al. Nonsyndromic sensorineural deafness associated with the A1555G mutation in the mitochondrial small subunit ribosomal RNA in a Balinese family. *J Hum Genet* 2003; 48:119-124.
 171. Ke X, Qi Y, Gu Z, Zhang Z, Zhang W, Jiang S et al. Aminoglycoside ototoxicity associated with mitochondrial DNA mutation. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 1999; 13:195-7.
 172. Gallo-Terán J, Morales-Angulo C, del Castillo I, Moreno-Pelayo MA, Mazón A, Moreno F. Predisposición familiar a la ototoxicidad de los aminoglucósidos debido a la mutación A1555G del ADN mitocondrial. *Med Clin* 2003; 121:216-8.

173. Bai YH, Ren CC, Gong X-R, Men L-P. A maternal hereditary deafness pedigree of the A1555G mitochondrial mutation causing aminoglycosid ototoxicity predisposition. *J laryngol Otol* 2008; 122:1037-41.
174. Hu DN, Qui WQ, Wu BT, Fang LZ, Zhou F, Gu YP et al. Genetic aspects of antibiotic induced deafness: mitochondrial inheritance. *J Med Genet* 1991; 28:79-83.
175. Mesa Marrero M, García Arumí AM, Zschaeck C, Andreu A. Incidencia de la mutación A1555G en el DNA mitocondrial y perfil audiométrico de la mutación. *ORL DIPS* 2004; 31:206-15.
176. Schatz A, Bugie E, Waksman SA. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. 1944. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 437:3-6.
177. Casano R, Bykhovskaya Y, Johnson DF, Hamon M, Torricelli F, Bigozzi M et al. Hearing loss due to the mitochondrial A1555G Mutation in Italian Families. *Am J Med Genet* 1998; 79:388-91.
178. Tono T, Ushisako Y, Kiyomizu K, Usami S, Abe S, Shinkawa S et al. Cochlear implantation in a patient with profound hearing loss with the A1555G mitochondrial mutation. *Am J Otol* 1998; 19:754-7.
179. Kupka S, Tóth T, Wróbel M, Zeißler U, Szyfter W, Szyfter K et al. Mutation A1555G in the 12S rRNA Gene and Its Epidemiological Importance in German, Hungarian and Polish Patients. *Hum Mut* 2002; 19:308-9.
180. Dai P, Liu X, Han D, Qian Y, Huang D, Yuan H et al. Extremely low penetrance of deafness with the mitochondrial 12S RNA mutation in 16 Chinese families: Implication for early detection and prevention of deafness. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 340:194-9.
181. Schact J. Biochemical basis of aminoglycoside ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 5:845-56.
182. Mkaouer-Rebai E, Tlili A, Masmoudi S, Louhichi N, Charfeddine I, Ben Amor M et al. Mutational analysis of the mitochondrial 12S rRNA and tRNA^{Ser(UCN)} genes in Tunisian patients with nonsyndromic hearing loss. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 340:1251-8.

183. Hashimoto S, Kimura R. Computer-aided three-dimensional reconstruction and morphometry of the outer hair cells of the guinea pig cochlea. *Acta Otolaryngol* 1988; 105:64-74.
184. Jacobsen SD, Gronskov K, Brondum-Nielsen K, Parving A. Is there relationship between U-shaped audiograms and mutations in connexin 26. *Scand Audiol* 2001; 30:184-8.
185. Sinnathuray AR, Raut V, Awa A, Magee A, Toner JG. A review of Cochlear Implantation in Mitochondrial Sensorineural Hearing Loss. *Otol Neurotol* 2003; 24:418-26.
186. Ballana E, Morales E, Rabionet R, Monserrat B, Ventayol M, Bravo O et al. Mitochondrial 12S rRNA gene mutations affect RNA secondary structure and lead to variable penetrance in hearing impairment. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 341; 950-7.
187. Richardson GP, Forge A, Kros CJ, Fleming J, Brown SDM, Steel KP. Myosin VIIA is required for aminoglycoside accumulation in cochlear hair cells. *J Neurosci* 1997; 17:9506-19.
188. Usami S, Abe S, Akita J, Shinkawa H, Kimberling WJ. Sensorineural hearing loss associated with the mitochondrial mutations. *Adv Otorhinolaryngol* 2000; 56:203-11.
189. Chen G, Wang X, Fu S. Prevalence of A1555G mitochondrial mutation in Chinese newborns and the correlation with neonatal hearing screening. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011; 75:532-4.
190. Usami S, Miyagawa M, Nishio S, Moteki H, Takumi Y, Suzuki M et al. Patients with CDH23 mutations and the 1555 A>G mitochondrial mutation are good candidates for electric acoustic stimulation (EAS). *Acta Otolaryngol* 2012; 377-84.
191. Baloh RW, Jacobson K, Honrubia V. Idiopathic bilateral vestibulopathy. *Neurology* 39; 272-5.
192. Telian SA, Shepard NT, Smith-Wheelock M, Hoberg M. Bilateral vestibular paresis: diagnosis and treatment. *Otolaryngolo Head Neck Surg* 104; 67-71.
193. Sargent EW, Goebel JA, Hanson JM, Beck DL. Idiopathic bilateral vestibular loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116:157-62.

194. Ishiyama G, López I, Baloh RW, Ishiyama A. Histopathology of the vestibular end organs after intratympanic gentamicin failure for Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 2007; 127:34-40.
195. Agrawal Y, Bremova T, Kremmyda O, Strupp M. Semicircular canal, saccular and utricular function in patients with bilateral vestibulopathy: analysis based on etiology. *Neurol* 2013; 260: 876–83.
196. Elsner M, Schmidt, Zingler VC, Prokisch H, Bettecken T, Elson JL et al. Mitochondrial 12SrRNA susceptibility mutations in aminoglycoside-associated and idiopathic bilateral vestibulopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 377:379-83.
197. Elverland HH, Torbergesen T. Audiologic findings in a family with mitochondrial disorder. *Am J Otol* 1991; 12:459-65.
198. Wangemann P. Comparison of ion transport mechanism between vestibular dark cells and strial marginal cells. *Hear Res* 1995; 90:149-57.
199. Zingler VC, Weintz E, Jahn K, Bötzel K, Wagner J, Huppert D et al. Saccular function less affected than canal function in bilateral vestibulopathy. *J Neurol* 2008; 255:1332–6.
200. Matsuzaki M, Murofushi T. Vestibular evoked myogenic potentials in patients with idiopathic bilateral vestibulopathy. Report of three cases. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2001; 63: 349–52.
201. Hirvonen TP, Minor LB, Hullar TE, Carey JP. Effects of intratympanic gentamicin on vestibular afferents and hair cells in the chinchilla. *J Neurophysiol.* 2005; 93:643–55.

ABREVIATURAS

A Adenina

ADN ácido dexosirribonucleico

ADNn ácido dexosirribonucleico nuclear

ADNmt ácido dexosirribonucleico mitocondrial

AG aminoglucósidos

ATL audiometría tonal liminal

ARNm ácido ribonucleico mensajero

ARNr ácido ribonucleico ribosómico

ARNt ácido ribonucleico transferente

ATP trifosfato de adenosina

BER reparación por escisión de una base

C Citosina

CSH conducto semicircular horizontal

CSL conducto semicircular lateral

DE desviación estándar

ECM esternocleidomastoideo

EDTA ácido etilendiaminotetraacético

EMC electromiograma

ev endovenoso

Fig. figura

G Guanina

HNS hipoacusia neurosensorial

KSS síndrome de Kearns-Sayre

LHON neuroretinopatía óptica hereditaria de Leber

MELAS Síndrome de encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica
episodios de accidentes cerebrovasculares.

MERRF epilepsia mioclónica con fibras rojo-rasgadas

MIDD Sordera y diabetes de herencia materna

OXPHOS sistema de fosforilación oxidativa

PC pruebas calóricas

PCR reacción en cadena de la polimerasa

PCU paresia canalicular unilateral

PD preponderancia direccional

p25-p75 percentil 25-75

PEVM potenciales evocados vestibulares miogénicos

PEVMc potenciales evocados vestibulares miogénicos cervicales

PEVMo potenciales evocados vestibulares miogénicos oculares

PIP₂ fofatidilinositol-4-5 bifosfato

PTA promediación en tonos puros

PTAa o 2PTA promediación en tonos puros en agudos o de 2 frecuencias (4000 y 8000 Hz)

PTAg o 5PTA promediación en tonos puros global o de 5 frecuencias (500, 1000, 2000, 4000 y 8000 Hz)

ROS radicales libres de oxígeno

T Timina

VB Vestibulopatía bilateral

VHIT test vestibular de impulso cefálico

VNG videonistagmografía

VFLmax velocidad máxima de la fase lenta del nistagmo

°s⁻¹ grados por segundo

ANEXOS

ANEXO I

Consentimiento informado para el estudio genético de las sorderas

Nombre y Apellidos _____

D.N.I. _____

Informado del estudio genético de las sorderas mitocondriales en el Hospital Vall d'Hebrón a realizar desde el servicio de otorrinolaringología bajo la dirección de la Dra. Mesa, daré una muestra de sangre con el objetivo de contribuir a descubrir la localización y detección de las mutaciones de los genes responsables de dicho tipo de sordera.

Comprendo que a partir de la muestra de sangre se extraerá el ADN que se utilice en el estudio genético molecular y que el uso de esta muestra queda restringido a los objetivos del proyecto. Así también comprendo que mi participación es confidencial y que tendré acceso a los resultados obtenidos y sobre sus implicaciones (consejo genético)

Firma Paciente

Investigador

Fecha _____

ANEXO II

El/la paciente, _____

ha sido sometido/a a un estudio genético en el que ha resultado positivo para la mutación adenina por guanina en la posición 1555 en el ADN mitocondrial (A1555G ADNmt).

Desde el punto de vista práctico esto implica que, al igual que el resto de enfermedades de herencia mitocondrial, **SÓLO** la transmiten las mujeres a sus hijos, varones y hembras estando los dos afectados. En los varones se interrumpe la transmisión a la descendencia. Las mujeres de la familia lo transmitirán a sus hijos tanto varones como hembras tenga o no manifestaciones clínicas de pérdida auditiva la madre.

En el **plano preventivo** es donde tiene valor el hallazgo genético, es importante conocer que las personas portadoras de esta mutación, independientemente del sexo, desde **la primera dosis** de un fármaco **AMINOGLUCÓSIDO** pueden perder la audición (grados moderados-severos), mientras que si no son sometidas a la toma de dichos antibióticos podrán sufrir la pérdida auditiva normal que acaece con la edad, a veces algo más precoz que en la población general.

Es importante saber que también deben evitar la exposición frecuente o continua a otros agentes ototóxicos (traumas acústicos, Acido acetil salicílico, quininas, diuréticos del asa...) pero con la precaución normal de cualquier persona con pérdida de audición.

Atentamente,