

Universidad de Salamanca

Departamento de Cirugía



**“MANIFESTACIONES AUDIOVESTIBULARES EN LA
ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET”**

Autor: Rebeca de la Fuente Cañibano

**Directores: Prof. Dr. D. A. Batuecas Caletrío
Prof. Dr. D. J. L. Gómez González
Prof. Dr. D. J. Pino Montes**

**Tesis doctoral (que opta al grado de Doctor por la
Universidad de Salamanca)**



Universidad de Salamanca

D. Juan Luis Gómez González, profesor titular del Departamento de Otorrinolaringología y Jefe de Sección del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario de Salamanca, D. Javier del Pino Montes profesor titular del Departamento de Medicina y Jefe de Servicio del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Salamanca y D. Ángel Batuecas Caletrío profesor asociado del Departamento de Otorrinolaringología y Facultativo Especialista de Área del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario de Salamanca

Hacen constar:

Que el trabajo titulado "Manifestaciones audiovestibulares en la enfermedad ósea de Paget" ha sido realizado por Dña. Rebeca de la Fuente Cañibano bajo nuestra dirección y supervisión reuniendo a nuestro entender los méritos suficientes para ser defendido ante el tribunal correspondiente y poder optar al grado de Doctor.

Lo que firmamos en Salamanca a 28 de Marzo de 2014

Fdo. Dr. JL Gómez González

Fdo. Dr. J Pino Montes

Fdo. Dr. A Batuecas Caletrío

A Mateo y a mis queridos padres y hermano

AGRADECIMIENTOS

Considero de justicia agradecer a todos los que directa o indirectamente han contribuido a que este proyecto llegara a su fin; a saber:

- A los directores de esta tesis, los Dres. Ángel Batuecas Caletrío, Juan Luis Gómez González y Javier Pino Montes. Ellos han diseñado las estrategias de esta tesis doctoral y han seguido de cerca cada paso de este trabajo, aportando siempre nuevas ideas. Sin ellos no hubiera podido llevarse a cabo este proyecto. Mi más sincera gratitud por el tiempo que me han dedicado, aportando nuevas vías, acotando perfectamente el terreno objeto de la tesis y dedicando pacientemente muchas horas a la corrección de las distintas partes de la tesis.

Así mismo, me gustaría agradecer a los servicios de Radiología y de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Salamanca, y en particular a los Dres. Paniagua y Ruano respectivamente, por su inestimable colaboración y disponibilidad de las investigaciones y trabajos sobre los afectación del hueso temporal en la enfermedad ósea de Paget.

Finalmente, y no por ello menos importante, deseo agradecer al Dr. Álvarez, del Servicio de Anestesiología y Reanimación, por su fundamental ayuda en la elaboración del estudio estadístico de la presente tesis doctoral.

- Mis agradecimientos para el Dr. Ángel Muñoz y Fernando Franco, tutores de los residentes de ORL de Salamanca, por su dedicación a todos los que hemos pasado por esta escuela. Así mismo es de justicia reconocer la labor formativa durante estos años de otros integrantes de la familia de ORL de Salamanca, como son los Dres. Pedro Blanco, Santiago Santacruz, Fernando Benito, María Gil, José Serradilla, Enrique González, Manuel Gómez y Agustín del Cañizo Fernández Roldán. Gracias a estos grandes profesionales de la ORL y mejores personas. De ellos he aprendido algunos de los valores más importantes en el ámbito profesional de la medicina y sobre todo en la relación entre compañeros.

- Gracias también a todos los demás integrantes del Servicio de ORL y PCF del Hospital Universitario de Salamanca, residentes, personal de enfermería y

axiliar de enfermería y al personal administrativo y demás colaboradores. Con ellos he compartido una parte importante de los últimos años, recibiendo siempre su apoyo incondicional durante mi formación como especialista.

- Quiero agradecer de forma muy especial a mi marido, Mateo, por su comprensión por todo el tiempo que le he robado. Como persona ha sido muy importante su inestimable ayuda su punto de vista de colega de la medicina. Sin su apoyo no hubiera podido concluir esta ni otras etapas de mi vida profesional.

- A mis padres, Jesús y Mari que han sacrificado parte de sus vidas para que mi hermano y yo pudiéramos estudiar lo que hemos deseado, y han impulsado con todas sus fuerzas cualquier proyecto relacionado con mi formación académica y profesional. Gracias por su saber estar en la sombra y por su ayuda en la toma de decisiones sin presiones, y porque la principal herencia que me han dejado es “hacer las cosas de corazón” y “tratar al paciente como persona, antes que como enfermo”.

- Por último gracias a mi hermano, Jesús, que siempre ha aportado su granito de arena para facilitarme la vida, aunque a veces haya abusado de él como hermana pequeña. Gracias por vuestra comprensión.

- A todos los que de una u otra manera han colaborado en alguna de las múltiples tareas relacionadas con la tesis doctoral. Enumerarlos sería interminable, pero cada uno de ellos sabe el sitio que le corresponde y les debo mi gratitud.

INDICE

I. Introducción.....	Pág.17-66
1.Enfermedad ósea dePaget.....	Pág. 19-47
1.1 Breve reseña histórica.....	Pág. 19-20
1.2 Epidemiología.....	Pág. 20-22
1.3 Etiopatogenia.....	Pág. 23-35
1.3.1 Factores ambientales.....	Pág.23-26
1.3.1.1 Agentes infecciosos: Teoría vírica	Pág.24-26
1.3.2 Teoría genética.....	Pág.26-34
1.3.2.1 SQSTM1.....	Pág.28-29
1.3.2.2 CSF-1.....	Pág.30
1.3.2.3 TNFRSF11A.....	Pág.30-31
1.3.2.4 OPTN.....	Pág.31-32
1.3.2.5 TNFRSF11B.....	Pág.32
1.3.2.6 Locus 7q33.....	Pág.32
1.3.2.7 Locus 15q24.....	Pág.33
1.3.2.8 VCP.....	Pág.33
1.3.2.9 Mutaciones somáticas en la EOP...	Pág.33-34
1.3.3 Modelo integrado.....	Pág.34
1.3.4 Papel de la autofagia en la EOP.....	Pág.34-36
1.4 Clínica.....	Pág.36-39
1.5 Diagnóstico.....	Pág.39-45
1.5.1 Diagnóstico bioquímico.....	Pág. 39-40
1.5.2 Diagnóstico con pruebas de imagen.....	Pág. 40-44
1.5.2.1 Radiografía simple.....	Pág. 40
1.5.2.2 Gammagrafía ósea.....	Pág. 41
1.5.2.3 TAC.....	Pág. 41-44
1.5.2.4 QTC.....	Pág. 45-46
1.5.3 Diagnóstico anatomopatológico.....	Pág. 46
1.5.3.1 Biopsia.....	Pág. 46

1.6 Tratamiento.....	Pág. 46-47
1.6.1 Analgésicos y antiinflamatorios.....	Pág. 47
1.6.2 Calcitonina.....	Pág. 47
1.6.3 Bifosfonatos.....	Pág. 47
1.7 Pronóstico.....	Pág. 48
2. Manifestaciones clínicas y diagnóstico audiovestibular de la EOP.....	Pág. 49-66
2.1 Manifestaciones audiovestibulares en la EOP.....	Pág. 49-66
2.2 Pruebas diagnósticas en la EOP.....	Pág. 66
II. Hipótesis.....	Pág. 67-70
III. Objetivos.....	Pág. 71-73
IV. Pacientes y Método.....	Pág. 75-110
4.1. Pacientes	
4.1.1 Consideraciones éticas.....	Pág. 78
4.1.2 Sujetos experimentales.....	Pág. 78-79
4.1.3 Criterios de inclusión para los casos.....	Pág. 79-80
4.1.4. Criterios de exclusión para los casos.....	Pág. 80-81
4.1.5 Criterios de inclusión para los controles.....	Pág. 81-82
4.1.6 Criterios de exclusión para los controles.....	Pág. 82-83
4.2 Método	
4.2.1. Entrevista clínica.....	Pág. 83-89
4.2.2 Pruebas complementarias audiovestibulares.....	Pág. 89-98
4.3 Pruebas complementarias radiológicas.....	Pág. 98-101
4.4 Informatización de los diferentes protocolos.....	Pág. 101-103

4.5 Variables analizadas.....	Pág. 104-107
4.5.1 Edad.....	Pág. 104
4.5.2 Sexo.....	Pág. 105
4.5.3 Antecedentes personales patológicos.....	Pág. 105
4.5.4 Cirugía otológica previa.....	Pág. 105
4.5.5 Ototoxicidad.....	Pág. 106
4.5.6 Trauma acústico.....	Pág. 106
4.5.7 Sintomatología.....	Pág. 106
4.5.8 Tipo de hipoacusia.....	Pág. 106
4.5.9 Media auditiva.....	Pág. 107
4.5.10 Curva de timpanometría.....	Pág. 107
4.5.11 Reflejo estapedial.....	Pág. 107
4.5.12 Déficit vestibular.....	Pág. 107
4.5.13 Alteraciones gammagráficas.....	Pág. 108
4.5.14 Alteraciones en TAC de peñascos.....	Pág. 108
4.6 Análisis estadístico.....	Pág. 108-110

V. Resultados.....Pág. 111-191

5.1 Análisis descriptivo y estadístico.....	Pág. 113-115
5.2 Análisis en función de sexo y edad.....	Pág. 115-118

VI. Discusión.....Pág. 193-241

6.1 Aspectos epidemiológicos.....	Pág. 195-198
6.1.1 Incidencia y prevalencia.....	Pág. 195-196
6.1.2 Sexo.....	Pág. 196
6.1.3 Edad.....	Pág. 197
6.1.4 Localización.....	Pág. 197-198
6.2 Aspectos clínicos.....	Pág. 198-203
6.2.1 Hipoacusia.....	Pág. 198-200

6.2.2 Vértigo como síntoma.....	Pág. 200-202
6.2.3 Otros síntomas.....	Pág. 202-203
6.2.3.1 Acúfenos.....	Pág. 202-203
6.2.3.2 Parálisis facial.....	Pág. 203
6.3 Aspectos funcionales.....	Pág. 204-223
6.3.1 Audiometría tonal liminar.....	Pág. 204-213
6.3.1.1 Normoacusia.....	Pág. 205
6.3.1.2 Umbral auditivo.....	Pág. 205-208
6.3.1.3 Tipo de hipoacusia.....	Pág. 209-213
6.3.2 Timpanometría.....	Pág. 214-216
6.3.3 Reflejo estapedial.....	Pág. 216-218
6.3.4 Prueba calórica.....	Pág. 218-223
6.4 Aspectos radiológicos.....	Pág. 223-235
6.4.1 Pruebas de imagen utilizadas.....	Pág. 223-224
6.4.1.1 TAC.....	Pág. 225
6.4.1.2 Gammagrafía ósea.....	Pág.225
6.4.2 Alteraciones radiológicas encontradas en la TAC...	Pág. 226-235
6.4.2.1 Decalcificación difusa.....	Pág. 226-227
6.4.2.2 Afectación de la cápsula ótica.....	Pág. 227-229
6.4.2.3 Estrechamiento del CAI.....	Pág. 229-230
6.4.3 Correlación clínico radiológica.....	Pág. 230-231
6.4.4 Correlación clínico funcional.....	Pág. 232-233
6.4.5 Correlación entre pruebas de imagen.....	Pág. 233-235

VII. Conclusiones..... Pág. 237-241

VIII. Bibliografía..... Pág. 243-276

I. INTRODUCCIÓN

1. Enfermedad ósea de Paget

La enfermedad ósea de Paget (EOP) es un trastorno focal, que afecta de forma segmentaria el esqueleto (*Ralston SH, 2008*), (*Ralston SH, 2010*), (*Ralston SH y cols, 2012*), (*Sune B y cols, 2014*). Se caracteriza por un incremento de la resorción ósea seguida de la formación excesiva que altera el remodelado óseo (*Krame SM, 1986*), (*Hall S y cols, 1964*). Como resultado se produce un hueso de estructura abigarrada y anárquica con propiedades biomecánicas alteradas (*Kanis JA, 1998*).

Las lesiones óseas pagéticas muestran la evidencia de una resorción ósea osteoclástica y se ve acompañada de otras alteraciones como son fibrosis medular, aumento de la vascularización ósea, aumento de la formación de hueso desorganizado y con una apariencia histológica de mosaico (*Jaffe HL, 1933*), (*Hall S y cols, 1957*), (*Lee WR, 1967*), (*Kanis JA, 1998*).

Actualmente, la EOP, es la enfermedad metabólica más frecuente tras la osteoporosis.

1.1 Breve reseña histórica

En 1877, Sir James Paget publicó el caso clínico de un varón afecto de la que denominó "*osteitis deformans*". El paciente había acudido a su consulta por deformidad en la tibia izquierda cuando tenía 46 años. Durante los 22 años que fue atendido por Paget, desarrolló deformidad craneal, sordera y finalmente un osteosarcoma en el radio izquierdo, a causa del cual falleció a los 68 años (*Paget J, 1877*). Años después, Paget presentó nuevos casos en los que describió la entidad como una enfermedad "*que comienza en la edad media de la vida o después y afecta con más frecuencia los huesos largos de las extremidades inferiores, la pelvis y el cráneo*".

Los huesos se agrandan y se hacen más maleables, y aquellos que soportan peso, pueden llegar a curvarse de forma antinatural (*Paget, 1882*).

En 1889, la Biblioteca General de cirugía inglesa, codificó por primera vez el término enfermedad ósea de Paget como sinónimo de “*osteitis deformans*”.

1.2 Epidemiología

La prevalencia y distribución geográfica de la EOP es muy heterogénea (*Collins DH, 1956*). Se caracteriza por los siguientes datos:

- Existencia de grandes diferencias geográficas entre los distintos países, siendo mayor en las series británicas (*Barker DJP y cols, 1977*), (*Barker DJP y cols, 1980*), (*Barker DJP, 1984*) o pertenecientes a países con flujos migratorios procedentes del Reino Unido, como Australia (*Gardner M y cols, 1978*) y Nueva Zelanda (*Reasbeck JC y cols, 1937*). Un dato destacable es que la enfermedad es muy poco frecuente en nigerianos (*Bohrer SP, 1970*).
- En varios países se han descrito focos donde la prevalencia de la EOP es muy superior a la de las regiones vecinas: Lancashire en Reino Unido (*Barker DJP y cols, 1980*), Campania en Italia (*Rendina D y cols, 2006*) y por otro lado la Sierra de Cabrera-Madrid (*Morales-Piga A y cols, 1990*), el norte de Zamora (*Arias-Paciencia M y cols 1998*), Vitigudino-Salamanca (*Mirón-Canelo JA y cols, 1997*) y Tierra de Campos (Palencia-Ávila) (*López Abente G y cols, 2003*) en España.

Los datos más completos de la prevalencia de la EOP de los que disponemos, se basan en estudios realizados entre finales de los años 70 y principios de los 80 en los que se utilizaba como método la lectura de

radiografías abdominales procedentes de los archivos hospitalarios. Los primeros estudios publicados corresponden al Reino Unido.

En diversos estudios (*Barker DJP y cols, 1977*), (*Barker DJP y cols, 1980*), (*Van Staa TP y cols, 2002*), se analizaba la prevalencia de la enfermedad en 31 ciudades del Reino Unido, siendo el 2,3 % en Aberdeen y de 8,3% en Lancaster. Destacaba la presencia de prevalencia elevada en el área de Lancashire, describiéndose por primera vez un foco de alta prevalencia. Esta zona corresponde a un área bastante poblada, famosa por la industria algodonera, lo que dio lugar a teorías en relación con el probable origen de la enfermedad y la contaminación de las aguas por pesticidas utilizados en el tratamiento del algodón (*Lever JH, 2002*). Esta teoría no fue confirmada, al existir otras zonas de industria algodonera donde la prevalencia era más baja.

Posteriormente, se publicaron artículos que analizaban la prevalencia de la EOP en los países con clara relación con la población británica y que mostraban una prevalencia intermedia entre la mostrada entre el Reino Unido y el resto de Europa para el continente australiano e inferior para Estados Unidos (*Gardner M y cols, 1978*), (*Guyter PB y cols, 1980*), (*Cooper C y cols, 1999*).

Un artículo australiano valoraba la prevalencia según los pacientes fueran nacidos en Inglaterra o en Australia, siendo la prevalencia en los hombres australianos nacidos en Inglaterra mayor que la prevalencia de los australianos nacidos en Australia. Esta variación en la prevalencia al emigrar a Australia permitió sugerir la teoría de un hipotético factor ambiental como responsable de la mayor tasa de la EOP. Sin embargo la falta de precisión en los estudios resta validez a los resultados del mismo (*Gardner M y cols, 1978*), (*Reasbeck JC y cols, 1937*).

Posteriormente se publicó un estudio sobre la prevalencia en Europa de la EOP (*Detheridge FM y cols, 1982*). Ésta variaba de forma importante entre las

prevalencias más bajas del Sur (0,5 % en Italia y Grecia) y del Norte, en Suecia (0,4%) y las más altas en Francia (2-2,7%).

En España, se publicó un trabajo en 2008 utilizando la metodología que establecía una heterogénea distribución de la enfermedad con prevalencias muy bajas en Andalucía (0,14%) o Cataluña (0,47%) y medias en ambas Castillas (*Guañabens N y cols, 2008*).

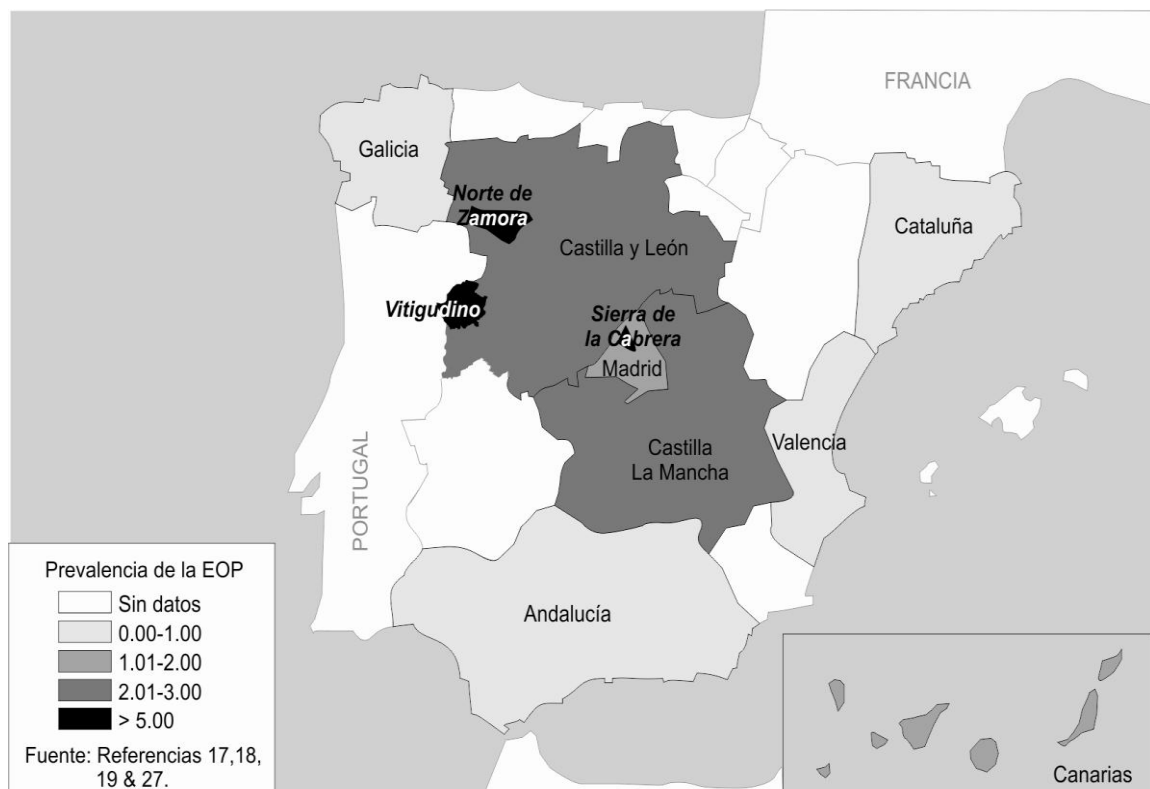


Fig. 1 Prevalencia de la EOP en España (Epidemiología de la EOP y sus implicaciones en la etiología)

1.3 Etiopatogenia

En la evolución de la EOP encontramos un aumento de la resorción ósea que va seguida de una formación ósea “compensadora”. Ambas etapas dan como resultado la formación de un hueso desorganizado, que alterna un mosaico de patrón cortical con secciones irregulares de patrón trabecular.

La mineralización de la matriz ósea es normal. Las localizaciones afectadas están aumentadas de tamaño, son esclerosas, menos compactas, más vascularizadas y susceptibles a la fractura o la deformación. Con el paso del tiempo, la hiper celularidad en los focos de EOP va disminuyendo, quedando únicamente un hueso escleroso, sin evidencia de metabolismo óseo activo. A esta última fase se la denomina Paget “quemado” o agotado. Las etapas evolutivas de la enfermedad pueden verse al mismo tiempo en distintas zonas enfermas de un mismo sujeto (*Meunier P, 2002*).

A lo largo de los años, múltiples hipótesis fueron expuestas para tratar de explicar el origen de la EOP. Entre ellas encontramos teorías que refieren un origen endocrino (*Da Costa JC y cols, 1915*), vascular (*Cone SH, 1922*), autoinmune (*Luxton RW, 1957*) o neoplásico (*Rasmunssen H y cols, 1973*).

Actualmente son dos las hipótesis etiopatogénicas que continúan en vigor:

1. La influencia de factores ambientales, principalmente agentes infecciosos.
2. La existencia de condicionantes genéticos.

1.3.1 Factores ambientales

Son varios los agentes ambientales que se han postulado como posibles factores etiológicos de la EOP. El contacto con perros, durante la infancia o juventud, fue descrito como factor de riesgo en un estudio inglés (*O'Driscoll JB y cols, 1985*) y confirmado en otra área geográfica (*Holdaway IM y cols, 1990*). Posteriormente, otros trabajos no han demostrado relación (*Barker DJP y cols, 1984*), (*Siris ES y cols, 1990*). El consumo de carne no controlada en la infancia (*Morales-Piga A y cols, 1988*) o el consumo de aguas no tratadas (*Mirón-Canelo JA y cols, 1997*), (*Lever JH, 2002*) han sido referidos como factores de riesgo en trabajos españoles.

Podemos incluir la dieta pobre en calcio, déficit de vitamina D, carga mecánica repetida sobre huesos afectados, estilo de vida rural, o en oposición, estilo urbano.

Sin embargo, los factores ambientales implicados con mayor frecuencia han sido los agentes infecciosos, principalmente los virus (*Seton M y cols, 2003*).

1.3.1.1 Agentes infecciosos: Teoría vírica

En 1974, Rebel y colaboradores describieron por primera vez inclusiones intranucleares o intracitoplásmicas en los osteoclastos (*Rebel A y cols, 1974*). El parecido de estas inclusiones con estructuras propias de los paramixovirus (*Mills BG y cols, 1976*), (*Abe S y cols, 1995*) y la confirmación de estas inclusiones intranucleares por distintos grupos de investigadores (*Harvey L y cols, 1982*), llevó a la hipótesis de que la enfermedad pudiera ser causada por infecciones persistentes por el virus del sarampión u otros paramixovirus (*Mills BG y cols, 1984*), (*Cartwright EJ y cols, 1993*), (*Reddy S y cols, 2001*, (*Friedrichs WE y cols, 2002*)).

La validez de esta teoría ha sido puesta en duda o reafirmada a lo largo de los años, por múltiples equipos científicos (*Ralston SH y cols, 1997*), (*Rima BK y cols, 2002*), alimentándose continuamente el debate al ser incapaces algunos grupos de continuar los resultados que otros habían publicado e incluso de detectar ninguna secuencia vírica (*Helfrich MH y cols, 2000*), (*Helfrich MH, 2003*).

La amplificación de secuencias de ácidos nucleicos homólogos con el virus del sarampión en pacientes con EOP se ha conseguido en hueso, pero también en células sanguíneas y precursores hematopoyéticos (*Reddy S y cols, 1999*).

La infección de los osteoclastos de ratón con virus del sarampión, da lugar a osteoclastos con características propias de la enfermedad, con aumento del número de núcleos y de la sensibilidad a la vitamina D (*Reddy S y cols, 2001*).

En 2002, Friedrichs y su equipo amplificaron por primera vez la secuencia completa del virus del sarampión. Sin embargo, este hallazgo, lejos de poner fin a la polémica, ha aumentado ésta, ya que la secuencia amplificada contiene mutaciones que predicen la pérdida de actividad del virus (*Rima BK y cols, 2002*). Además, la expresión inducida por el virus del sarampión de la proteína de la nucleocápside en las células de médula ósea estimula la formación de los osteoclastos y su capacidad de reabsorción ósea (*Kurihara N y cols, 2000*), (*Kurihara N y cols, 2006*), (*Kurihara N, 2011*).

También otros virus como el del moquillo canino han sido aislados en el hueso pagético (*Mee AP y cols, 1998*), aunque esta asociación no ha sido replicada en estudios del Reino Unido ni tampoco en estudios de Estados Unidos (*O'Driscoll JB y cols, 1985*), (*Siris ES y cols, 1990*), (*Khan SA y cols, 1996*). La infección de las células de la médula ósea canina con virus del moquillo canino in vitro, han demostrado el aumento de la población celular de los osteoclastos (*Mee AP y cols, 1995*).

Aún no se ha aislado ningún virus intacto o activo de un paciente con EOP. Además la ultraestructura de las inclusiones intranucleares es distinta de las inclusiones de la única infección persistente por sarampión conocida, la PEES (*Helfrich MH y cols, 2000*). También se han descrito inclusiones intranucleares en osteoclastos de pacientes con enfermedades óseas distintas a la EOP como es la osteopetrosis, osteoclastomas y la osteolisis expansiva familiar (OEF). Todo ello hace pensar que estas inclusiones, más que la causa, sean manifestaciones de la afectación de los osteoclastos.

Por lo tanto, la identidad de los cuerpos de inclusión continúa estando sujeta a debate (*Helfrich MH y cols, 2000*). Se ha sugerido, que las inclusiones pueden representar proteínas no degradadas que se agregan y que son similares a las observadas en las neuronas de personas con enfermedades neurodegenerativas (*Sieradzan KA y cols, 1999*).

El soporte de esta hipótesis es el incremento de la evidencia de que la EOP puede estar asociada a una disregulación en el sistema de autofagia que se encarga de la destrucción proteínica (*Daroszevska A y cols, 2011*).

Otros agentes infecciosos han sido involucrados en la etiopatogenia de la EOP, entre ellos, el *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y otras bacterias que forman parte de la flora orofaríngea (*Dickinson CJ, 2000*).

1.3.2. Teoría genética

Varias líneas de evidencia indican que los factores genéticos juegan un papel central en la patogénesis de la EOP (*Koller F, 1946*), (*Ashley-Mongtague MF, 1947*), (*Kluyskens P y cols, 1965*), (*Konigsmark BW*), (*McKusick VA, 1972*), (*Cody JD y cols, 1997*), (*Resnick D y cols, 1998*), (*Van Hul W, 1999*), (*Leach RJ y cols, 2001*), (*Hardy TG y cols, 2002*), (*Van Hul W, 2003*).

En 1902, se publicó el primer caso familiar de EOP. Desde entonces, múltiples estudios han sugerido la presencia de un componente hereditario en la etiopatogenia de la enfermedad.

La agregación de los casos familiares varía según los distintos trabajos entre el 15 y 30 %. Entre un 5-40 % de los pacientes, refieren una historia familiar positiva (*Morales-Piga A y cols, 1995*), (*Eekhoff M y cols, 2004*), (*Morissette J y cols, 2006*), (*Langstons, 2010*). La EOP es de 7 a 10 veces más común en familiares de primer grado de pacientes afectados, comparado con los controles (*Sofaer JA, 1983*), (*Siris ES y cols, 1991*), (*Eekhoff M y cols, 2004*). En el estudio español de Morales-Piga y cols en el año 1995, la búsqueda de casos mediante gammagrafía ósea en los familiares de pacientes con EOP se descubrió en un 40 % de casos familiares.

La existencia de familias con múltiples casos hace imposible que la agregación sea casual. El análisis de los árboles genealógicos, excluye un patrón de herencia recesiva, sugiriendo la presencia de un trastorno dominante con un mecanismo multifactorial (*McKusick VA, 1972*), (*Siris ES, 1994*), (*Morales-Piga A y cols, 1995*), (*Hocking L y cols, 2000*), (*Nance MA, 2000*), (*Hocking L y cols, 2001*), (*Laurin N y cols 2001*). Además de la presencia de casos familiares, la persistencia de la enfermedad en los distintos grupos de la población a pesar de migrar a otras zonas (*Gardner M y cols, 1978*), apoyan la etiología genética. La arquitectura genética de la EOP no se conoce bien.

La acumulación de evidencia sugiere que es causada por una combinación de variantes raras de alta prevalencia en genes como el *SQSTM1*, que causa herencia autosómica dominante (AD) de la EOP y variantes comunes *CSF1*, *TNFRS11A*, *TM7SF4*, *OPTN*, *NUP205*, *PML* y *RIN3* que individualmente no son suficientes para ocasionar la enfermedad, pero que actuando en conjunto, incrementan el riesgo de padecer EOP de forma considerable. En conjunto, estas variantes genéticas explican el 86 % del riesgo de sufrir EOP. El riesgo de un individuo aumenta, cuanto mayor sea el número de alteraciones genéticas que posea (*Ralston SH y cols, 2012*).

Ellos consiguen alterar la función y diferenciación osteoclástica, causante de la enfermedad (*Albagha OM y cols, 2010*), (*Albagha OM y cols, 2011*) y se afectan proteínas clave que regulan la diferenciación y función osteoclástica. A continuación, comentamos los principales genes implicados en la patogenia de la EOP y su implicación en la diferenciación y función osteoclástica (*Arai F y cols, 1999*), (*Boyle WJ y cols, 2003*).

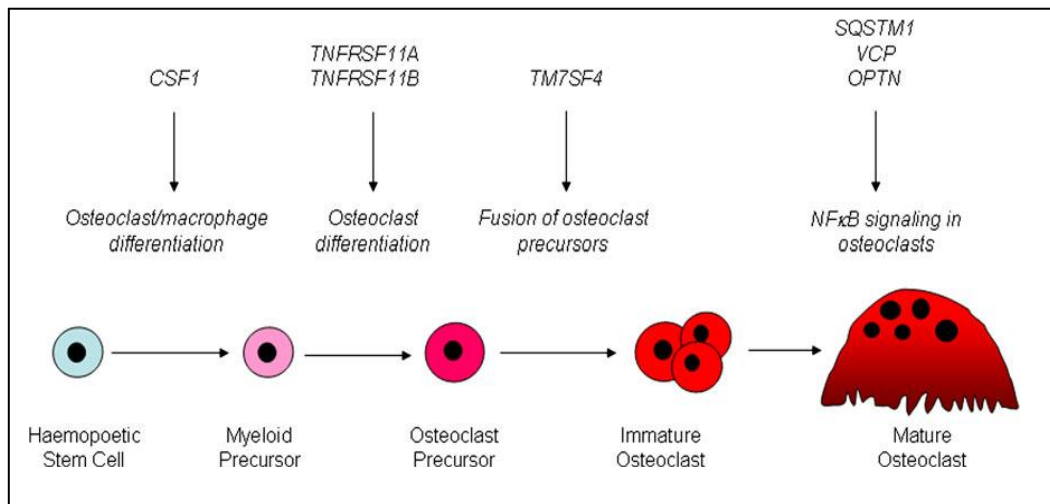


Fig 2. Genes predisponentes de la EOP. Alteración de la diferenciación y función osteoclástica (Tomado de Pathogenesis of Paget disease of bone. Ralston SH y Layfield R. 2012)

1.3.2.1 SQSTM1

Las mutaciones en el gen SQSTM1 se identificaron mediante análisis de ligamiento y por estudios de clonación posicional. Codifica la proteína p62.

Investigadores de Canadá y Reino Unido identificaron una fuerte susceptibilidad familiar con el cromosoma 5q35 con la enfermedad (Hocking LJ y cols, 2001), (Laurin N y cols, 2001). Se detectaron mutaciones en la región crítica, que consistía en un cambio de posición de prolina a leucina en la posición 392 (Laurin N y cols, 2002) como causa de la enfermedad en familias franco-canadienses. Y posteriormente, ésta y otras mutaciones se identificaron como causa de la enfermedad en pacientes de ascendencia británica (Hocking L y cols, 2002). Aunque las mutaciones juegan un papel causante en la EOP, debe tenerse en cuenta que la penetrancia es incompleta y por tanto, no todos los pacientes con mutaciones en el gen SQSTM1 muestran la enfermedad, especialmente los comprendidos entre edades de 40-70 años (Morissette J y cols, 2006), (Bolland MJ y cols, 2007). Ello indica que factores ambientales y genéticos que actúan en combinación con las mutaciones en el SQSTM1, influyen en la susceptibilidad.

Muchas mutaciones en el SQSTM1 han sido identificadas en la EOP y muchas de ellas afectan al dominio UBA de la p62 (Cavey JR y cols, 2009), (Morissette J y cols, 2006). La proteína p62 es un adaptador proteínico que une la ubiquitina y juega un papel importante en la regulación de las señales NFκB (Factor nuclear κB), (Layfield R y cols, 2004) así como también en el mecanismo de la autofagia (Bjorkoy G y cols, 2005), (Pankiv S y cols, 2007), (Tan JM y cols, 2007). La evidencia sugiere que las mutaciones del SQSTM1 ocurren en un 40-50% de los pacientes con historia familiar y en un 25 % de los casos esporádicos de EOP (Hocking L y cols, 2002), (Laurin N y cols, 2002), (Beyens G y cols, 2004), (Eekhoff M y cols, 2004), (Mathews BG y cols, 2009), (Rose K y cols, 2011), (Visconti MR y cols, 2011). Sin embargo, la evidencia sugiere que el mecanismo más probable, aunque no el único, por el que las mutaciones incrementan la actividad osteoclástica es el siguiente: bajo circunstancias normales, la enzima CYLD encargada de desubiquitar, es reclutada por el dominio UBA de la proteína p62 y la une al dominio intracelular del receptor RANK, donde se desubiquitina a TRAF 6, resultando una inhibición de la señalización de RANK. Ciertas mutaciones sobre el dominio UBA de la proteína 62, impide que CYLD sea reclutada, produciéndose un incremento de la ubiquitinación de TRAF6 y se activa la señal RANK (Jin W y cols, 2008).

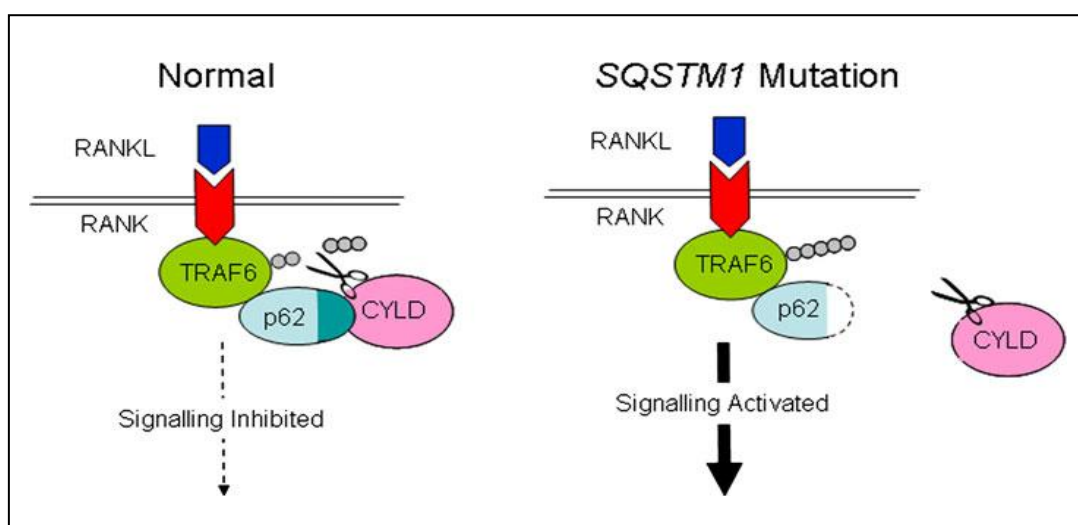


Fig 3. Mecanismo de activación osteoclástica en pacientes con mutación en SQSTM1. (Tomado de Pathogenesis of Paget disease of bone. Ralston SH y Layfield R. 2012)

1.3.2.2 CSF-1

Las variantes genéticas en el locus del gen CSF-1 en el cromosoma 1p13 fueron primero identificadas como un factor predisponente de la enfermedad mediante un estudio de asociación genómica (*Albagha OM y cols, 2010*). La asociación se confirmó y fortaleció en un estudio de 7 poblaciones. El gen CSF-1 codifica la proteína MCSF que desempeña un papel crítico en la diferenciación de macrófagos y osteoclastos (*Yoshida H y cols, 1990*), (*Tanaka S y cols, 1993*).

1.3.2.3 TNFRSF11A

El gen TNFRSF11A codifica el receptor activador de NFκB (RANK), que es un miembro de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF) que juega un papel esencial en la diferenciación osteoclástica y en la resorción ósea (*Li J y cols, 2000*).

El gen TNFRSF11A fue inicialmente implicado en la osteolisis familiar expansiva (OFE) (*Hughes AE y cols, 1994*), (*Hughes AE y cols, 2000*). Esta es una rara enfermedad caracterizada por lesiones como las de la EOP que afectan predominantemente al esqueleto apendicular y clínicamente se caracteriza por pérdida dentaria y sordera prematura (*Wallace LG y cols, 1989*).

Las moléculas mutantes de RANK estimulan la formación de osteoclastos in vitro, cuando se expresa en los precursores de los osteoclastos por mecanismos aún no conocidos (*Wuyts W y cols, 2001*).

En respuesta a la activación del RANK, por el RANK ligando (RANKL), TRAF6 (factor asociado al receptor del TNFα) es modificado mediante la ubiquitina, que permite activar la vía de señalización y culminar la translocación nuclear del NFκB y AP-1 y producir una respuesta de los genes

osteoclasto-específica (Takayanagi H y cols, 2000). La enzima desubiquitinadora CYLD es reclutada por el complejo de señalización y se une al dominio UBA de la proteína p62 que permite la desubiquitinación de TRAF6 y suprime la señalización de RANK. La optineurina también interactúa directamente con CYLD, pero también regula la señalización de RANK a través de IKK (Kinasa Kappa β).

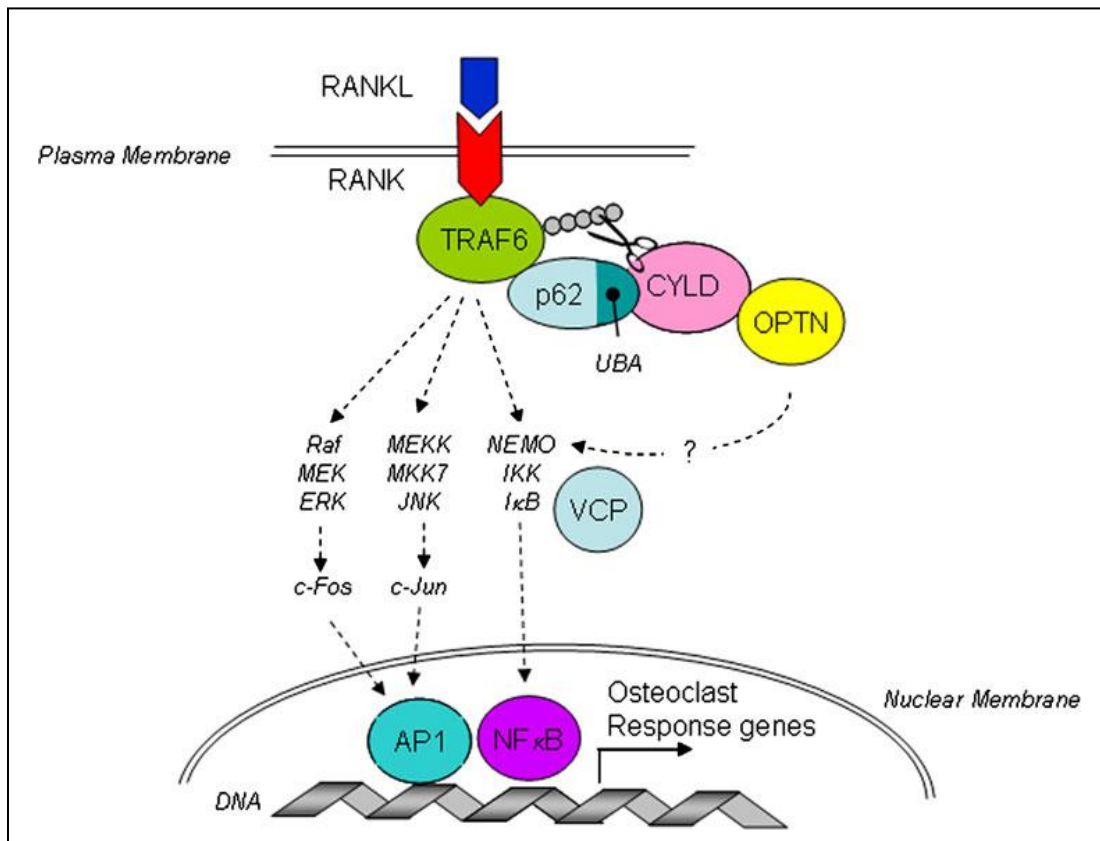


Fig 4. Vía de señalización a través del receptor RANK. (Tomado de Pathogenesis of Paget disease of bone. Ralston SH y Layfield R. 2012)

1.3.2.4 OPTN

Polimorfismos en el locus OPTN en el cromosoma 10p13 se asocian a la EOP. Este gen codifica la proteína optineurina que es un homólogo del NF κ B y está involucrado en la autofagia (Zhu G y cols, 2007).

El papel de la optineurina en el metabolismo óseo es desconocido, pero podría estar relacionado con la EOP a través de la vía de señalización del NFκB. Recientemente se ha descubierto que la optineurina interactúa con CYLD para activar la vía de señalización de la NFκB a través del TNFα. De esta forma, la optineurina podría regular la función osteoclástica (Naghabushana A y cols, 2011).

1.3.2.5 TNFRSF11B

El gen TNFRSF11B codifica la proteína osteoprotegerina, regulador clave en la resorción ósea por los osteoclastos (Aubin J y cols, 2000), (Hofbauer LC y cols, 2000), (Lacey DL y cols, 2000), (Trainor D y cols, 2001), (Wuyts W y cols, 2001), (Muñoz-Torres M y cols, 2004), (Zehnder AF y cols, 2005), (Sorensen MS y cols, 2007). La osteoprotegerina (OPG) es un miembro de la familia del receptor del TNF que carece de dominio intracelular y actúa como receptor de señales para el RANK ligando inhibiendo la diferenciación osteoclástica y resorción ósea (Collin Osdosy P y cols, 2001). Las mutaciones en el dominio que codifica la OPG causa la enfermedad de Paget juvenil (Bucay N, 1998), (Whyta MP y cols, 2002). En la actualidad no se considera un gen clave (Albagha OM y cols, 2010), (Albagha OM y cols, 2011).

Un estudio del año 2005 demostró que la osteoprotegerina en el oído interno puede inhibir la remodelación ósea en la cápsula ótica (Zehnder AF y cols, 2005).

1.3.2.6 Locus 7q33

El locus 7q33 fue identificado como un determinante genético de la susceptibilidad en la EOP (Albagha OM y cols, 2011). Este locus contiene 3 genes conocidos: CNOT4, NUP205 y SLC13A4.

La señal más importante formaba parte del gen NUP205 que codifica la nucleoporina, que se encuentra en los poros nucleares que transportan sustancias entre núcleo y citoplasma.

1.3.2.7 Locus 15q24

Este locus contiene dos genes: PML y GOLGA6A. El gen PML tiene una mayor asociación con la EOP. Estudios anteriores han demostrado que el gen PML está implicado en la regulación del crecimiento celular, senescencia y apoptosis. Existen pruebas que hacen pensar que la alteración en la apoptosis es un mecanismo defectuoso en la EOP (*Chamoux E y cols, 2009*), mecanismo potencial en el que podría contribuir el gen PML.

1.3.2.8 VCP

El gen VCP codifica la proteína valosina. Las mutaciones que afectan al gen VCP causan un raro síndrome autosómico dominante (AD) que se caracteriza por una miopatía por cuerpos de inclusión, demencia frontotemporal y EOP (*Watts GD y cols, 2004*). Los mecanismos moleculares por los que la VCP puede causar alteraciones son desconocidos. La valosina actúa en el proceso de degradación de proteínas por el sistema ubiquitina/proteasoma (*Richly H y cols, 2005*) como p62 y optineurina. Estudios recientes implican a la valosina como un regulador de la ubiquitina que actúa sobre la autofagia (*Tresse E y cols, 2010*).

1.3.2.9 Mutaciones somáticas

Se ha sugerido que las mutaciones somáticas del SQSTM1 pueden contribuir a la naturaleza focal de la enfermedad y explicar así su patogenia (*Ralston SH y cols, 1993*). Un estudio mostró pruebas que sugieren que la mutación P392L del SQSTM1 puede estar presente en hueso afecto de pacientes

con EOP y en algunos osteosarcomas pagéticos (*Merchant A y cols, 2009*). Sin embargo, en otros estudios, no se encontró evidencia de mutaciones somáticas en SQSTM1 en la EOP (*Matthews BG y cols, 2009*).

1.3.3 Modelo integrado

Ninguna de las dos teorías anteriormente expuestas, pueden explicar por sí solas la patogénesis de la EOP. El modelo más aceptado en la actualidad incluye ambos, como una actuación sinérgica de los factores ambientales y genéticos. En una edad temprana, los precursores osteoclásticos serían sensibilizados por un factor ambiental aún no conocido. El condicionamiento genético, explicaría la susceptibilidad individual para acabar desarrollando la enfermedad o no años después (*Ralston SH, 2002*).

1.3.4 Papel de la autofagia en la enfermedad de Paget

Varias líneas de investigación sugieren que la EOP puede estar asociada a una disregulación de la autofagia (más precisamente la macrofagia) que pueden contribuir a la patogenia de la EOP (*Goode A y cols, 2010*).

La autofagia es el proceso responsable de la degradación de las proteínas citoplasmáticas, proteínas agregadas y organelas dañadas. El proceso comienza con la encapsulación de una estructura de doble membrana denominada autofagosoma que se fusiona con lisosomas y endosomas que contienen hidrolasas responsables de la degradación de su contenido (*Ravikumar B y cols, 2010*).

Variantes genéticas de genes como SQSTM1, VP y OPTN intervienen en el proceso de la autofagia.

Las proteínas p62 y NBR1, contienen dominios UBA que permiten unirse a proteínas ubiquitinadas y actúan como receptores autofágicos, mediante los cuáles se lleva a cabo el proceso de autofagia (*Kim PK y cols, 2008*). En efecto, la presencia de un dominio funcional UBA (región mutada en la EOP) se requiere para la capacidad del p62 de regular este proceso y un trabajo reciente también define a la OPTN como un interactuador con el receptor autofágico LC3. Además p62 interactúa con TRF6 y caspasa 8, promoviendo por un lado la poliubiquitinación de TRAF6 y activación de la vía de señalización NFκB y por otro lado la activación de las caspasa necesaria en la apoptosis celular. Por lo tanto una alteración en la proteína causa un aumento en la supervivencia osteoclástica.

En la EOP, se ha observado que en los ratones con la mutación P394L del SQSTM1 se produce una hiperexpresión de genes del SQSTM1 (ATG-5 y LC3-II) en los precursores de los osteoclastos, aumentando también los niveles de LC3, proteína que constituye parte del fagosoma.

Además se ha comprobado que los niveles de la proteína p62 están elevados en las células de sangre periférica y en los osteoclastos con EOP (*Collet C y cols, 2007*), (*Chamoux E y cols, 2009*). Puesto que p62 se degrada en el proceso de la autofagia, niveles elevados de la misma pueden indicar una autofagia reducida.

También la autofagia defectuosa se ha asociado a mutaciones de VCP (*Ju JS y cols, 2009*), (*Tresse E y cols, 2010*).

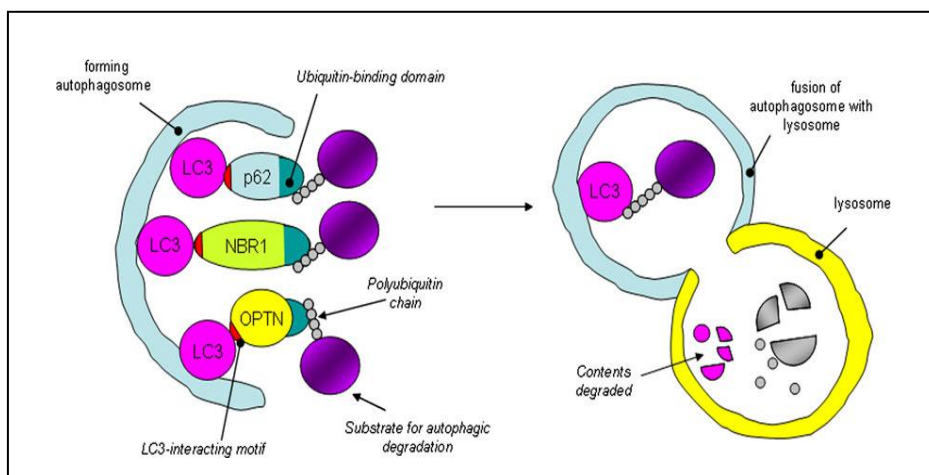


Fig 5. Mecanismo de la autofagia.

(Tomado de Pathogenesis of Paget disease of bone. Ralston SH y Layfield R. 2012)

1.4 Clínica

La EOP es una enfermedad crónica que puede condicionar limitaciones físicas y afectar a la calidad de vida relacionada con la salud (Gold DT y cols, 1996). En la mayoría de los casos se descubre en pacientes adultos, más allá de los 50 años. La relación hombre-mujer es cercana a 1, con un muy ligero predominio de los varones (50,9%) (Davie M y cols, 1999). Su diagnóstico es casual en la mayoría de los casos (75%), bien sea por la determinación en análisis que fueron realizados por motivos distintos al estudio del metabolismo óseo de niveles elevados de fosfatasa alcalina en ausencia de patología hepática, o bien por la presencia de cambios radiográficos sugerentes de EOP en radiografías realizadas por problemas médicos no relacionados con ésta (Guma M y cols, 2002).

Pueden verse afectados uno (25%) o varios huesos (75%), siendo su presentación asimétrica prácticamente siempre. A lo largo de la evolución progresa la afectación y deformidad ósea, pero no suelen aparecer lesiones distintas a las diagnosticadas inicialmente.

Las principales localizaciones afectadas son la pelvis (58-80%), la columna (40%), los fémures (32%), el cráneo (20-30%) y la tibia (16-20%).

En segundo orden se encuentran las escápulas (5%), las clavículas (4%), las costillas (4%) y los huesos de la cara. Los pies (2%) y las manos (< 1%) rara vez se ven envueltos (*Davie M y cols, 1999*), (*Guma M y cols, 2002*).

Tiene una larga fase asintomática, y hasta un 70% de los pacientes con EOP no refieren ningún tipo de sintomatología a lo largo de la evolución (*Tiegs RD y cols, 2000*). El dolor articular es, probablemente, el síntoma más prevalente a nivel de la cadera, rodilla y hombro y también en la columna. Su origen puede deberse a varias causas: la presencia de un aumento de la vascularización en las zonas afectas, las microfracturas, las lesiones líticas, la compresión de raíces nerviosas en la columna o la deformidad articular que da lugar a artrosis graves (*Altman RD, 1980*), (*Frank WA y cols, 1974*). En la exploración física se observan las deformidades producidas por el peso corporal en las extremidades inferiores, en especial en la tibia, o por la tracción de grupos musculares en las extremidades superiores o en el cráneo (*Kasabach HH y cols, 1937*). En los huesos superficiales como la tibia o el cráneo se pueden hallar aumento de la temperatura y varicosidades. La exploración del raquis puede demostrar la presencia de cifosis importante, en especial en casos poliostóticos en los que es frecuente encontrar aplastamientos vertebrales múltiples. La exploración denota asimismo rigidez de los distintos segmentos vertebrales, que llega a ser muy acusada en casos excepcionales en los que se produce una osificación del ligamento vertebral común anterior (hiperostosis anquilosante vertebral) y en aquellos otros cuya radiografía demuestra la formación de un bloque vertebral, con desaparición progresiva de los discos intervertebrales, denominado bloque vertebral pagético. Es frecuente la presencia de artropatía degenerativa, en las que la enfermedad asienta en las epífisis óseas, hecho frecuente en las localizaciones de cadera, rodilla y hombro. En estos casos, la epifisomegalia asociada a los cambios de los ejes de carga

articular, secundarios a la mayor plasticidad del hueso afecto, da lugar a una artrosis evolutiva que originará síntomas y alteraciones en la movilidad articular.

La afectación del cráneo, es una de las descripciones clásicas de la enfermedad (*Collins DH y cols, 1955*), (*Goodhill V, 1967*). Conlleva deformidad y aumento del tamaño de éste, lo cual puede dar lugar a la afectación por compresión de otros pares craneales (II, VI, VII) (*Wyllie WG, 1923*), platibasia o invaginación basilar. La tracción de los grupos musculares cervicales sobre el occipital da lugar a una deformidad craneal “en gorro frigio”. El cráneo se puede llegar a afectar en entre el 65-70% de los enfermos de Paget (*Collins DH, 1956*). Además un 70% de los cráneos muestran edad avanzada. El neurocráneo se afecta en mayor medida que el macizo facial. Se puede producir afectación del peñasco del hueso temporal que va a provocar alteraciones audiovestibulares, que se desarrollarán posteriormente en un apartado.

La afectación de los huesos de la cara puede alterar su morfología, dar lugar a problemas dentales y de forma excepcional complicaciones por compromiso de las vías aéreas. El hueso del macizo facial que más frecuentemente se afecta es el maxilar superior. También son frecuentes las fracturas patológicas o traumáticas.

La transformación tumoral del hueso pagético (osteosarcoma, condrosarcoma, fibrosarcoma) es una complicación infrecuente (< 1%) (*Porretta CA y cols, 1957*), (*Seret P y cols, 1987*), (*Hadjipavlou A y cols, 1992*), (*Davie M y cols, 1999*), (*Vuillimin B y cols, 2000*)). En raras ocasiones puede originarse un osteoclastoma en la órbita, aunque existe algún caso descrito en la literatura (*Buckler HM y cols, 1987*), (*Mills BG y cols, 1997*), (*Epley KD y cols, 1998*), (*Goldberg S y cols, 2000*), (*Pecorella I y cols, 2000*), (*Hardy TG y cols, 2002*), (*Singer FR, 2009*). Se han descrito casos de orbitopatía en EOP craneal (*Buckler HM y cols, 1987*), (*Charamis J y cols, 1997*), (*Hardy TG y cols, 2002*).

Es posible la coexistencia, probablemente casual, de hiperparatiroidismo y EOP. En estos casos de sospecha, siempre se produce por la detección de hipercalcemia y concentraciones anormalmente elevadas de PTH. Es aconsejable la resolución quirúrgica de estos casos, ya que el tratamiento del hiperparatiroidismo asociado reduce de forma significativa el recambio óseo.

También es rara la insuficiencia cardíaca por “robo” de parte del volumen sanguíneo circulante por al aumento de la red vascular en las zonas afectas que actuarían como fístulas (*Edholm OG y cols, 1945*), (*Edholm OG y cols, 1953*). Se han descrito casos de EOP y leucemia (*Friedmann I, 1974 a*), (*Friedmann I, 1974 b*).

1.5 Diagnóstico en la EOP

En la mayoría de los casos el diagnóstico de EOP es sugerido por la combinación de los síntomas del paciente, la presencia de deformidad ósea, la elevación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina o la presencia de imágenes de osteoesclerosis u osteolisis focal en la radiografía simple (*Noor M y cols, 2000*) (*Figura 6 y 7*).

1.5.1 Diagnóstico bioquímico

En la EOP, los niveles de fosfatasa alcalina ósea (FA) (marcadora de la activación de la formación ósea) y los niveles urinarios de piridinolinas, hidroxiprolina o colágeno (marcadores de resorción ósea) están elevados de forma proporcional, lo cual da idea del acoplamiento entre los procesos de formación y resorción. El resto de los parámetros metabólicos óseos son normales en los pacientes con EOP, salvo cuando pacientes con enfermedad extensa son inmovilizados o coexiste hiperparatiroidismo primario. En ambos casos la calcemia y la calciuria se encuentran elevadas. Hasta en un 20% de los pacientes con niveles elevados de FA se encuentra hiperparatiroidismo

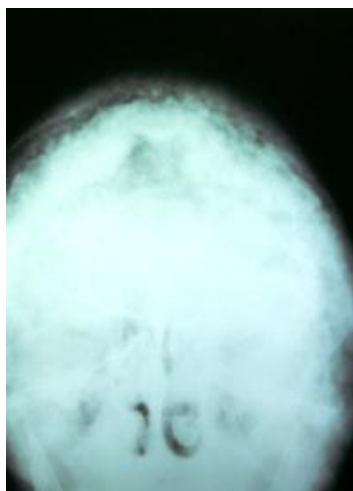
secundario, debido a la necesidad de mayores aportes de calcio en las zonas de mayor formación ósea (*Rapado A y cols, 1999*).

1.5.2 Diagnóstico por imagen

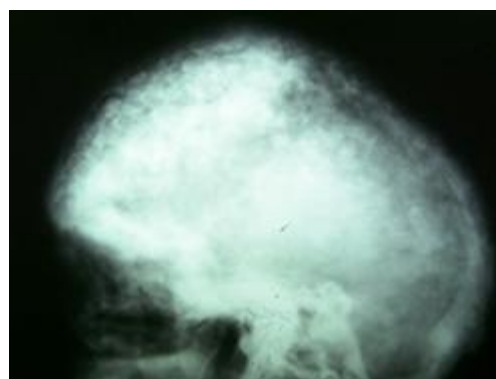
1.5.2.1 Radiografía simple

Es característico en las radiografías la coexistencia en un mismo hueso de áreas líticas, áreas blásticas y aumento de tamaño óseo y deformidad. Estas alteraciones confieren al hueso un aspecto muy tosco. Las zonas de actividad osteoclástica se expresan como áreas líticas sin rebordes esclerosos o como rarefacciones de la medular ósea. En las zonas de predominio osteoblástico se observa esclerosis grosera, habitualmente con un aumento de hueso y deformidad del mismo. La demostración en las lesiones radiográficas del aumento de tamaño, deformidad o ambas, son claves para el diagnóstico (*Dickson DD y cols, 1945*).

Figura 6 y 7. Radiografía simple en la Enfermedad Ósea de Paget.



Cráneo (Anteroposterior)



Cráneo (Lateral)

1.5.2.2 Gammagrafía ósea

La realización de una gammagrafía ósea permite comprobar la extensión de la enfermedad y confirmar su diagnóstico (*Jesserer H y cols, 1977*), (*Vellenga CJ y cols, 1988*). Es útil en el estudio de las posibles complicaciones neurológicas por afectación de los huesos del cráneo, columna vertebral o huesos largos. Es más sensible que la radiografía simple en la detección de los huesos afectados (estudios han demostrado que detecta un 50 % más de lesiones que la radiografía).

1.5.2.3 TAC

La tomografía axial computarizada se utiliza para diagnosticar la estenosis del canal vertebral, afectación craneal y complicaciones neurológicas (*Marcus RE, 1969*), (*Lagundoye SB y cols, 1977*), (*Fogelman I y cols, 1981*).

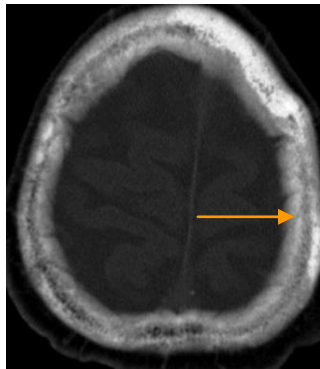
Los hallazgos tomográficos en el hueso temporal en la EOP pueden ser clasificados en cambios tempranos, intermedios y tardíos (*Davies DG, 1968*):

- Diversos estudios histológicos, refieren que los primeros cambios se producen en áreas con importante tejido medular (*Tamari M, 1942*). La lesión más temprana, es una marcada osteolisis en el hueso esponjoso del ápex petroso y la mastoides. La pared medial de la pirámide petrosa es el lugar inicial de participación (*Valvassori, 1965*), (*Davies DG, 1968*), (*Petasnick JP, 1969*). En esta etapa, los canales semicirculares se visualizan muy bien incluso en las radiografías convencionales (*Guillain G y cols, 1936*), (*Newman EB y cols, 1950*). La excelente visualización de los canales semicirculares en esta etapa temprana, se debe a la osteoporosis de los huesos temporales (*Britton BH, 1974*) y el aumento de la osteoesclerosis del laberinto óseo del oído interno (*Newman E y cols, 1950*).

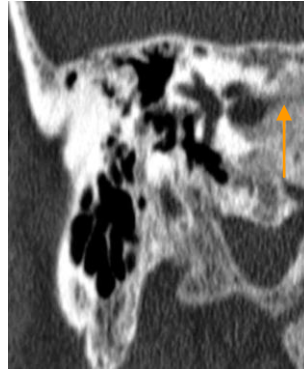
- En la fase intermedia, existe una disminución de la visibilidad de los canales semicirculares y la cóclea. En esta fase también se produce la afectación del CAI. Es importante destacar la escasa correlación entre la hipoacusia y afectación coclear. Pérdidas de audición leves están asociadas a importantes afectaciones de la cóclea en la TAC (*Petasnick JP, 1969*). Distintos autores no encontraron evidencia de alteración en la TAC en el CAI en paciente con hipoacusia neurosensorial retrococlear (*Clemis JD y cols, 1976*). La cadena osicular aparece conservada. Aunque en etapas posteriores se pueden visualizar cambios en la platina y ventana oval, acompañados de hipoacusia transmisiva (*Clemis JD y cols, 1967*). Sin embargo en este grupo de pacientes con hipoacusia conductiva sólo se constató cambios en la TAC en estribo y ventana oval en un 52% de los casos. La explicación que se le dio fue que la hipoacusia transmisiva puede deberse también a secuelas de infecciones previas, coexistencia con otosclerosis e incluso por un artefacto en la audiometría (*Clemis JD y cols, 1967*).
- Finalmente, en la fase tardía, que representa los estados avanzados de la enfermedad, se borran completamente las estructuras de la cápsula ótica por hueso pagético. La cápsula laberíntica es una estructura con escasa cantidad de tejido medular. Cuando se afecta, se lesiona primero la capa perióstica, posteriormente la capa endocondral y después la capa endóstica (*Jaffe HL, 1933*), (*Keittunen K, 1953*). A pesar de la afectación de la cápsula laberíntica la función vestibular permanece intacta durante largo tiempo y no existe correlación entre los cambios radiográficos y hallazgos vestibulares (*Petasnick JP, 1969*). El CAI aparece sin definición.

Un estudio reciente (*Sune B y cols, 2014*), ha estudiado la distribución espacial de la EOP en el hueso temporal humano. Se seleccionaron 15 de 29 huesos temporales decalcificados del Instituto de Massachusets. Cada hueso temporal había sido tratado con celoidina y seccionado horizontalmente en 400 cortes paralelos, de un grosor aproximado de 20 micras. Cada corte fue escaneado e importado a un sistema de software version 1.43. El total de volumen óseo normal y volumen óseo pagético fue determinado por el principio de Cavalieri. Además, para llevar a cabo la estimación de la distribución espacial de hueso normal y hueso pagético, se añadió el cálculo vectorial al cálculo del volumen por el principio de Cavalieri. Como resultado se demostró que el hueso pagético se distribuye de forma centrífuga alrededor del oído interno. El volumen de fracción del hueso pagético exhibía una curva sigmoideal con aumento de las fracciones de volumen cercanas a la periferia capsular. Este patrón fue similar a la distribución de la remodelación ósea en el hueso normal, aunque el hueso pagético muestra una tasa de remodelación mucho más alta. Existen variaciones individuales, desde una mínima afectación de la capa más periférica de la cápsula ótica hasta la afectación de todo el espesor. Además se pudo comprobar, que la distribución del hueso pagético en el hueso temporal es muy diferente a la de la otopesclerosis, más a menudo localizado en las regiones de las ventanas y en general distribuido de forma centrípeta, respecto a los espacios del oído interno.

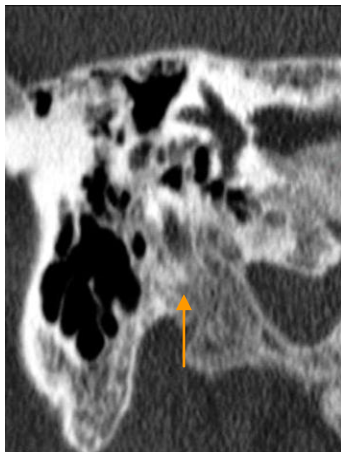
Fig. 8-12. TAC en la Enfermedad ósea de Paget



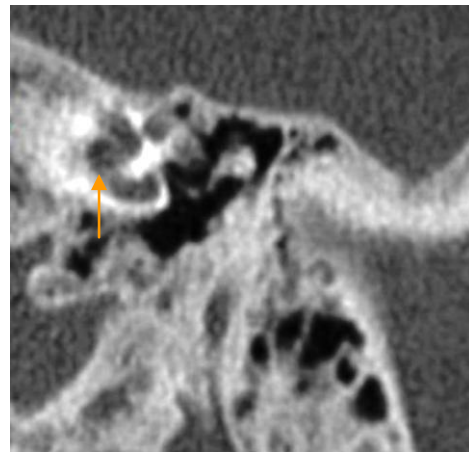
Díploe



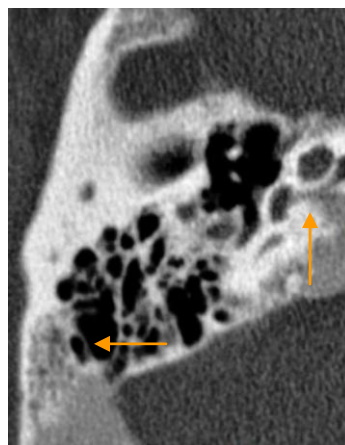
CAI estrecho



Mastoides alterada



Afectación de la cápsula ótica



Patrón en vidrio deslustrado

1.5.2.4 QTC

Otra técnica utilizada en la EOP es la TAC cuantitativa que mide la densidad mineral ósea (QTC) (*Mafee y cols, 1985*), (*Cody DD y cols, 1989*). La aplicación de este método permite evaluar a los pacientes bajo tratamiento y detectar pequeños cambios en lesiones líticas que no podrían ser apreciados de otra forma. En la EOP, la técnica se utiliza de forma particular para cuantificar el daño lítico en la cápsula coclear (*Galdino E y cols, 1993*), (*Bone HG y cols, 1994*).

Monsell y cols, en 1995, realizaron un estudio de tipo casos-contróles e intentaron buscar una correlación entre los datos obtenidos mediante la realización de audiometrías tonales liminares (se calculó la media aritmética de la vía aérea para las frecuencias de 1,2 y 4 kHz y el gap vía aérea-vía ósea en frecuencias de 0,5 y 1 kHz) y la densidad de la cóclea medida a través de una técnica modificada empleada en su origen en la medición de la densidad ósea de los cuerpos vertebrales humanos. Demostraron una fuerte relación entre la densidad mineral ósea de la cápsula coclear con la vía aérea en frecuencias agudas y el gap vía aérea-vía ósea en los pacientes con EOP craneal, y apoyaron que el gap no fue causado por patología de la cadena osicular. Sugirieron que el efecto de la enfermedad de Paget en la audición puede ser continuo. El hueso de la cápsula coclear es laminar con pocos canales de Havers y elementos vasculares, por lo que se compara al hueso compacto. La lisis ósea en la EOP se traduciría en valores inferiores de la densidad coclear con respecto a la normalidad, mientras que la esclerosis ósea puede espesar la cápsula coclear sin aumentar la densidad mineral. De acuerdo con este principio, encontraron que la participación craneal en la EOP se asocia a una disminución de la densidad de la cápsula coclear según el grado de afectación pagético. Los hallazgos en este estudio sugirieron la presencia de un mecanismo general que justifique en la EOP, la pérdida de audición. Según lo sugerido por Khetarpal y Schucknet la cuestión es si la reducción de la densidad de la cápsula coclear en la enfermedad de Paget es sólo una marca del efecto de la enfermedad o un

fenómeno estrechamente ligado a la pérdida de audición. En cápsulas cocleares afectadas se produce la distorsión del sonido debido a un defecto muy extendido en el hueso circundante.

1.5.3 Diagnóstico anatomopatológico

1.5.3.1 Biopsia

En los casos en los que a pesar de todos los datos persista la duda sobre el diagnóstico de EOP, es necesario realizar un estudio anatomopatológico de las zonas afectas. En la histología es típico observar un número excesivo de osteoclastos, los cuales son de mayor tamaño y tienen más núcleos en su interior por su mayor sensibilidad por el RANK y la vitamina D, que a un aumento de células precursoras (*Mena C y cols, 2000*), (*Neale y cols, 2000*). También se observan más osteoblastos activos y una médula ósea más celular .

1.6 Tratamiento

Existe cierto consenso en cuanto a la indicación de tratamiento en la EOP (*Kanis JA, 1998*), (*Singer FR, 2009*), recomendándose en todos aquellos pacientes sintomáticos o en pacientes asintomáticos con enfermedad biológicamente activa con el fin de evitar la progresión de la enfermedad reduciendo con ello el riesgo de futuras complicaciones (*Drake W y cols, 2001*), (*Lyles K y cols, 2001*) (*Papapoulos S, 2002*). La actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento se mide tanto mediante el alivio de la sintomatología como por la variación en los niveles de fosfatasa alcalina sérica.

1.6.1 Analgésicos y antiinflamatorios

El dolor articular de características mecánicas de las artropatías pagéticas responden al paracetamol y a los antiinflamatorios no esteroideos. A medida que evoluciona la artropatía, será necesario realizar la colocación de una prótesis ó cirugía descompresiva en el caso de una estenosis de canal lumbar.

1.6.2 Calcitonina

La calcitonina fue durante muchos años el único tratamiento para la EOP (Coutiris G y cols, 1975). Las distintas calcitoninas mantienen un papel menor en el tratamiento actual de la enfermedad dado que su efecto antirresortivo es menor y limitado en el tiempo. En un caso se comprobó que la calcitonina era efectiva para evitar la progresión de la hipoacusia en la EOP al reducir el recambio óseo (Menzies MA y cols, 1975), (Hans AW, 1993).

1.6.3 Bifosfonatos

En la actualidad son los bisfosfonatos el tratamiento de elección. Los no nitrogenados (etidronato, clodronato o tiludronato) (Reginster JY y cols, 1992), (Roux C y cols, 1995), (Fraser WD y cols, 1997), (Morales-Piga A y cols, 1997) han perdido parte de su papel, al ser menos potentes que los nitrogenados (pamidronato, risedronato, alendronato o zoledronato) (Siris ES y cols, 1996), (Siris ES y cols, 1998), (Miller PD y cols, 1999), (Peris P y cols, 2007). Los no nitrogenados actúan inhibiendo los osteoclastos mediante la formación intracelular de metabolitos de ATP y alterando la superficie del hueso, que se vuelve tóxica para los osteoclastos. Los nitrogenados, además, bloquean a la enzima farnesil pirofosfato sintetasa de la vía del mevalonato, que está relacionada con la síntesis del colesterol. Esta inhibición evita la prenilación de las proteínas e induce cambios en el citoesqueleto de los osteoclastos, condicionando su apoptosis.

1.7 Pronóstico

La enfermedad, con mayor o menor grado de actividad, y sus consecuencias, acompañarán al paciente a partir del momento de su diagnóstico, por lo que no son infrecuentes períodos de seguimiento inferiores a 20 años. En conjunto, la naturaleza de la enfermedad es benigna, dado que en la mayoría de los pacientes es poco sintomática, aunque a lo largo de su seguimiento se pueden presentar las complicaciones comentadas.

La evolución natural de la enfermedad está siendo modificada por la eficacia de los tratamientos actuales que permiten frenar o detener su actividad en muchos casos y por períodos prolongados, siendo especialmente agresiva en pacientes jóvenes con antecedentes familiares y enfermedad polioestótica.

2. Sistema audiovestibular y EOP

En la EOP, la complicación neurológica más frecuente se relaciona con la afectación del hueso temporal a nivel intrapetroso (*Lindsay JR y cols, 1936*), (*Sellars SL y cols, 1975*), (*Monsell y cols, 1999*). Se puede producir afectación temporal de forma bilateral (*Proops D y cols, 1985*), produciendo sintomatología coclear por afectación del laberinto anterior (hipoacusia y acúfenos) y sintomatología vestibular por afectación del laberinto posterior (vértigo).

2.1 Manifestaciones audiovestibulares en la EOP

2.1.1. Hipoacusia

La hipoacusia es la manifestación neurológica más frecuente (*Donáth J y cols, 2004*), (*Donáth J y cols, 2011*). Se presenta entre el 30-50% de los pacientes con afectación craneal.

Los acúfenos se han observado en el 20% de los pacientes y el vértigo o desequilibrio ocurre entre el 20-25%. Puede observarse disminución en la respuesta calórica en estos pacientes (*Gutmann y cols, 1936*), (*Davis DG, 1968*), (*George T y cols, 1975*).

Debido a la inexistencia de un modelo animal de la EOP, los estudios de los mecanismos que producen la hipoacusia se limitan a los estudios postmortem y en in vivo en las investigaciones clínicas. Antes de 1990, los esfuerzos para comprender los mecanismos de la hipoacusia en muchos trastornos otológicos incluyendo la EOP, se limitaron a estudios descriptivos histopatológicos, por lo general de un pequeño número de casos. Los hallazgos histopatológicos en los huesos temporales humanos con EOP se han descrito en más de 50 casos. La mayoría de los enfermos de Paget, pertenecen a un grupo de edad en el que está presente la presbiacusia como pérdida de audición neurosensorial. *Lithincum y cols*, demostraron que en los pacientes más jóvenes con enfermedad de Paget, la pérdida de audición neurosensorial, podía llegar a ser el doble que en la población normal (*Lithincum y cols, 1975*), (*Lenarz T y cols, 1986*). En los pacientes mayores de 50 años con enfermedad de Paget, la pérdida de audición se iguala con respecto a la población normal para las frecuencias agudas, pero es mucho mayor en las frecuencias graves. Además, en los enfermos de Paget, se comprueba la pérdida de audición pantonal en la audiometría, a diferencia de los casos de presbiacusia, en los que se produce una pérdida aislada en las frecuencias agudas.

Numerosos estudios han indicado que la pérdida de audición es más comúnmente de tipo mixto (*Lindsay JR y cols, 1936*), (*Fowler EP, 1937*), (*Davies DG, 1948*), (*Lithincum FH, 1966*), (*Clemis JD y cols, 1967*), (*Petasnick JP, 1969*), (*Henkin R y cols, 1972*), (*Friedmann I, 1974 a*), (*Friedmann I, 1974 b*). La afectación auditiva aparece normalmente en casos de enfermedad avanzada (*Mayer O, 1917*), (*Jenkins GJ, 1923*), (*Weber M, 1930*), (*Brunner H, 1931*), (*Nager FR, 1931 y cols*), (*Grabscheid E, 1932*), (*Barth H, 1934*), (*Lindsay JR y cols, 1936*), (*Wilson JG y cols, 1936*), (*Anson BJ y cols, 1949*), (*Tamari M, 1942*), pero cuando la sordera ocurre, es de componente transmisivo en frecuencias graves (*Mayer O, 1918*), (*Goodhill V, 1960*), (*Waltner J, 1965*) y neurosensorial en frecuencias agudas en más de la mitad de los casos, siendo la hipoacusia conductiva más marcada en la frecuencia de 500 Hz con un gap máximo de dicha frecuencia (*Nager GT, 1975*).

Se sugirió que la hipoacusia de tipo transmisivo que aparece en las frecuencias graves puede ser por:

1. El estrechamiento del meato auditivo externo, en los casos extremos, produce un elemento conductivo de pérdida de audición (*Nager GT, 1975*). Puede ser un simple estrechamiento (*Davies DG, 1968*), que puede progresar a una completa estenosis y requerir meatoplastia (*Fowler EP, 1937*) o pueden aparecer exostosis localizadas por cambios pagéticos en la pared del conducto auditivo externo (*Kluyskens P y cols, 1965*).

2. El crecimiento concéntrico del hueso timpánico puede causar un decrecimiento considerable en el diámetro del annulus, con la consecuente relajación de la membrana timpánica.

3. Otros estudios histopatológicos han mencionado el engrosamiento de la membrana timpánica como causa de hipoacusia transmisiva (*Le Griffey, 1960*), (*Nager GT, 1975*).

4. El espacio del oído medio puede estrecharse debido a la remodelación ósea y sus recesos pueden estar restringidos. Existe un estudio, en el que se describe un descenso del tegmen que obstruye los osículos (*Nager GT, 1975*). La neoformación ósea en la pared medial y lateral de la cavidad epitimpanica puede bloquear la cadena de huesecillos, pero es más probable que resulta una unión fibrosa de los osículos (*Belal A y cols, 1974*), (*Desaulty A y cols, 1990*), (*Mehta R y cols, 2002*), (*Hans JP y cols, 2002*). Es común observar una espícula de hueso pagético en el epítimpano anterior y puede incidir directamente sobre los osículos o ser el lugar de origen del tejido fibroso que fija la cabeza del martillo. El efecto de la EOP sobre las propiedades de transmisión de los osículos es incierta (*Schucknecht HF, 1992*), pero no debería ser grave. Sin embargo, si hay cambios fibróticos en las articulaciones osiculares, entonces los efectos pueden empezar a ser detectables. En ocasiones se hace mención a la calcificación del pliegue maleal anterior, pero se trata probablemente de una mala interpretación de la apófisis anterior del martillo, que se encuentra en alguna sección del temporal. Se conoce como síndrome de Goodhill la fijación atical del martillo y el yunque. Puede acompañarse ocasionalmente de la anquilosis estapedial constituyendo el síndrome de House (*Goodhill V, 1960*), (*Goodhill V, 1967*). Pueden sucederse alteraciones en la mineralización de los huesecillos (*Evens RG y cols, 1975*).

Por otro lado la evaluación histológica de 26 huesos temporales de 16 pacientes (*Khetarpal U y cols, 1990*) y un estudio clínico de 66 oídos de 33 pacientes (*Monsell EM y cols, 2009*) no encontraron evidencia de lesiones en el oído medio que justificase la presencia de una hipoacusia transmisiva con gap vía aérea-vía ósea. Se ha propuesto que ocasionalmente en los pacientes añosos con EOP, puede producirse fijación del martillo (*Davies B, 1968*), (*Dawes JD y cols, en 1974*).

En un caso clínico de la literatura se hace referencia a un paciente con EOP de larga evolución. Se realizó una timpanotomía exploradora en el oído

derecho que reveló la fijación del estribo, yunque y martillo. En la audiometría tonal liminar existía un importante gap vía aérea-vía ósea. Se realizó exéresis de toda la cadena osicular dejando únicamente el mango del martillo en el cual se colocó una prótesis que lo unía a la ventana oval. A pesar de la cirugía sólo se consiguió reducir el gap en 10-15 dB. Los autores concluyeron que la cirugía no parece ser universalmente recomendada como tratamiento en la hipoacusia transmisiva causada por la EOP (*Ritvik MD y cols, 2002*).

En casos de extensa participación craneal de la EOP, puede aparecer un aumento importante del golfo de la yugular y entrar en contacto con otras estructuras del oído medio. Se cree que es debido a un aumento primario de la remodelación ósea aunque también puede actuar como factor favorecedor el aumento del flujo venoso (*Nager GT, 1975*), (*Kennedy DW y cols, 1986*).

5. La fijación estapedial se produce en etapas avanzadas de la enfermedad y aparece en menos del 10% de los casos (*Fleury P y cols, 1979*). Se ha mencionado frecuentemente la similitud entre la otoesclerosis y la EOP (*Jenkins GJ, 192*), (*Jenkins GJ, 1928*). Sin embargo el hueso temporal y los estudios clínicos demuestran que las características histopatológicas y la clínica muestran escasa similitud. La edad de inicio de los síntomas y la zona de afectación de la cápsula ótica es diferente. La aparente resistencia del cartílago de la ventana oval en la EOP ofrece un contraste en el comportamiento con la otoesclerosis (*Jenkins GJ, 1923*), (*Clemis JD y cols, 1967*), (*Lindsay JR y cols, 1976*), (*Sorensen MS y cols, 2007*).

Existen 3 posibles mecanismos de daño de la función estapedial:

- a.- Afectación pagética de la platina, causando distorsión con o sin fijación
- b.- Afectación pagética de la ventana oval
- c.- Afectación de ambas (platina y ventana oval) con anquilosis ósea.

En la literatura reciente se ha encontrado un caso de un paciente en el que el hueso temporal derecho muestra cambios pagetoides en la región ántero-medial de la cóclea, utrículo y paredes de los canales semicirculares. En este mismo hueso se encontró un foco de otosclerosis en la región anterior de la ventana oval. A pesar de ello no está claro la relación entre ambas entidades, excepto que coexisten en el mismo hueso temporal (*Wahab-Hamed AA y cols, 2009*).

Sin embargo, otros estudios han concluido que los huesos temporales y estudios clínicos muestran que las características histopatológicas y el progreso clínico muestran relativa escasa similitud. La edad de comienzo de los síntomas y el área de la cápsula ótica que primero se afecta son diferentes en las dos enfermedades. La aparente resistencia del cartílago calcificado que bordea la ventana oval es reemplazado en la enfermedad de Paget en oposición a la otosclerosis. Altmann, en el año 1967, constató mediante estudio radiográfico de 20 huesos temporales, la afectación de la platina en sólo 2 de ellos.

Existen pocos estudios de pacientes con EOP que han sido sometidos a cirugía del estribo. Goodhill realizó una movilización del estribo en un paciente de 67 años con hipoacusia mixta de 2 años de duración y consiguió una mejoría moderada de la audición que persistió durante el tiempo (*Goodhill V, 1960*). Otro estudio reveló 5 casos de EOP con afectación del estribo, de los cuales 3 mejoraron su audición durante un año pero sin cerrar completamente el gap vía ósea-aérea (*Waltner J, 1965*). Sparrow y Duval (*Sparrow NL y cols, 1967*) relataron 2 casos de pacientes con anquilosis del estribo por EOP. Uno de ellos fue sometido a una movilización del estribo, presentando una mejoría parcial 6 años después de la cirugía y el otro paciente fue sometido a una estapedectomía, presentando una mejoría moderada, pero 8 meses después la hipoacusia se incrementó. Davies publicó un estudio con 2 casos de pacientes con EOP y anquilosis estapedo-vestibular consiguiendo en ambos casos un cierre parcial del gap tras la realización de una estapedectomía (*Davies DG,*

1968). Finalmente Sellars y cols, en el año 1975, presentaron 3 casos clínicos de pacientes con EOP y anquilosis estapedo-vestibular, que habían mejorado la audición tras una estapedectomía, aunque tampoco el gap se cerró completamente, como en los estudios anteriormente publicados.

Los autores concluyeron que la probabilidad de una duración limitada en la mejora de la audición no es en sí misma una contraindicación para la cirugía del estribo y se consideraba que el paciente cuidadosamente elegido con hipoacusia por EOP no debe ser negado de los beneficios de este tipo de cirugía.

6. El nicho de la ventana redonda también estará involucrada en una invasión generalizada de la cápsula ótica y su destrucción conlleva la presencia de hipoacusia transmisiva (*Nager GT, 1975*).

7. En ocasiones la hipoacusia conductiva puede deberse a la obstrucción de la trompa de Eustaquio, por crecimiento concéntrico de hueso, pero existe escasa literatura que haga referencia a dicha alteración (*Nager GT, 1975*).

8. También se ha propuesto que las microfracturas a nivel de la cápsula ótica, actuarían como una tercera ventana, a través de la cual se disiparía la energía del sonido transmitida por el estribo, fuera de la cóclea (*Merchant SN y cols, 2008*). El fluido se mueve entre la ventana oval y la ventana redonda produciendo una diferencia de presiones que activa las células y la percepción del sonido. La microfractura en la cóclea constituiría una tercera ventana patológica que disminuiría la presión en el vestíbulo y una pérdida de audición de la vía aérea (*Rosowski JJ y cols, 2004*), (*Mikulec AA y cols, 2004*), (*Chien W y cols, 2007*), (*Rosowski JJ, 2007*).

Los mecanismos por los que la EOP produce hipoacusia neurosensorial, están lejos de ser claros y parecen probablemente de origen multifactorial.

1. La afectación de la cápsula ótica en la EOP produce la hipoacusia neurosensorial (*Kornfeld M, 1967*), (*Lindsay JR y cols, 1969*), (*Lithincum FH y cols, 1975*), (*Lindsay JR y cols, 1976*, (*Milroy CM y cols, 1990*)). La cápsula ótica, también conocida como hueso laberíntico, es el hueso que rodea el órgano del equilibrio y de la audición (cóclea y sistema vestibular), conocidos como laberinto membranoso.

El hueso que conforma la cápsula ótica mantiene la estructura fetal en la edad adulta y la respuesta a estímulos patológicos difiere de las respuestas vistas en otros huesos (*Gussen R, 1970*).

La cápsula ótica aparece como un hueso pálido y denso alrededor de la cóclea, vestíbulo y canales semicirculares que se diferencian del resto del hueso temporal. Radiológicamente, la cápsula ótica es más densa comparada con el resto del hueso temporal.

Histológicamente, en la cápsula ótica, se distinguen tres capas óseas: la capa más externa denominada perióstica de hueso lamelar, como en el caso de los huesos largos; La capa más interna, cercana a la cóclea, a menudo denominada capa endóstica y en la mitad encontramos la capa endocondral de estructura única que está compuesta de células cartilaginosas calcificadas denominada *globulli interoseo* que son residuos de cartílago calcificado y que presenta escaso metabolismo.

En otros huesos se produce una fagocitosis, pero no es así en la cápsula ótica. La cápsula ótica es una estructura ósea con escaso tejido medular y por lo tanto menos susceptible de ser lesionada en la EOP. La enfermedad de Paget del hueso temporal afecta la cápsula ótica en estadios avanzados de la

enfermedad. La cápsula ótica es atacada desde la capa más externa hacia la capa más interna (*Davis DG, 1968*), (*Lindsay JR y cols, 1969*), (*Gussen R, 1970*), (*Nager GT, 1975*), (*Proops D y cols, 1985*). La capa perióstica es atacada en primer lugar, después la capa endocondral y finalmente la capa endóstica. Así que la EOP puede estar en contacto con la membrana interna del oído.

El inicio de la EOP en la cápsula ótica, no se ha observado. La enfermedad de Paget normalmente comienza en hueso adyacente al hueso medular y como el hueso medular está ausente en la cápsula ótica adulta, ésta puede ser la razón por la que no se alcance este lugar.

La dureza y resistencia de la cápsula ótica hace que la enfermedad acontezca en fases tardías en esta localización.

Existe acuerdo en que la hipoacusia neurosensorial más severa en la enfermedad de Paget es la causada por la participación de la cápsula ótica cuando se afecta la capa endóstica (*Kornfeld M, 1967*), (*Lindsay JR, 1969*), (*Lithincum FH y cols, 1975*), (*Lindsay JR y cols, 1976*).

Las microfisuras en la cápsula ótica se han sugerido como causa durante muchos años (*Mayer O, 1913*), (*Mayer O, 1928*), (*Fowler EP, 1937*), (*Lindsay JR y cols, 1967*), (*Gussen R, 1970*), (*Belal A y cols, 1974*), (*Khetarpal U y cols, 1990*), (*Mikulec AA, 2004*) que son el resultado del estrés que se produce por los cambios óseos de masa y densidad en esta enfermedad. Recientemente se ha observado que se suceden en mayores de 40 años. Indudablemente las fracturas ocurren con mayor frecuencia en los huesos pagéticos. Pueden ser vistas en el fondo del meato auditivo, pared coclear, ventana oval, porción descendiente del canal de Falopio y en el canal semicircular superior (*Harada T y cols, 1981*). Por otro lado, las fracturas cocleares pueden ser periféricas cuando envuelven la capa más externa, o pueden ser internas (*Mayer O, 1917*), (*Fowler EP, 1937*), (*Lindsay JR, 1969*), (*Nager GT, 1975*). Kornfeld anotó que cuando los cambios se

producen en la parte externa de la cóclea no se afecta el ligamento espiral ni la estría vascular. Sin embargo cuando se afecta la parte interna, se producen cambios severos (*Mayer O, 1913*), (*Lindsay JR y cols, 1976*), (*Keleman G, 1977*). La existencia de una fisura en la cápsula coclear favorece que el hueso pagético alcance la capa endóstica.

La razón exacta de la hipoacusia causada por afectación de la cápsula ótica es incierta y se han postulado diversos números de causas:

- Atrofia de la estría vascular.
- Pérdida de células del órgano de Corti: un estudio mostró la pérdida de neuronas en la espira apical, que sin embargo están presentes en la senectud en pacientes libres de EOP, en contraste a la espira basal donde suele existir una gran pérdida (*Ramsay HA y cols, 1993*). También se ha podido observar la pérdida de células cilíadas en la espira basal y media.
- Pérdida de células del ganglio espiral.

Estos cambios degenerativos han sido comentados también en otros estudios (*Lindsay JR y cols, 1967*), (*Davies DG, 1968*), (*Nager GT, 1975*), (*Lindsay JR y cols, 1976*), (*Proops D y cols, 1985*), (*Wolfowitz A y cols, 2011*), (*Zatónski T y cols, 2012*).

2. Se ha sugerido que una de las causas de hipoacusia neurosensorial sea la liberación de sustancias tóxicas desde un foco invasivo, a los líquidos del oído interno. Estas sustancias pueden ser lisozimas liberadas desde los osteoclastos de un foco avanzado (*Lithincum FH y cols, 1975*), (*Lindsay JR y cols, 1967*).

3. Otra sugerencia más reciente son los cambios morfológicos en la cóclea (puede producirse una pérdida de densidad mineral en la cóclea), la atrofia de los receptores celulares, atrofia de las fibras nerviosas, células ganglionares y estría vascular pueden ser también causa de hipoacusia neurosensorial (*Lindsay JR y cols, 1967*), (*Wolfowitz A y cols, 2011*), (*Zatónski T y cols, 2012*). El pinzamiento

de las paredes de la cóclea por un foco otospongiótico puede causar estrechamiento de la luz y distorsión de la membrana basilar. Esta interesante teoría, se basa en estudios histopatológicos de hueso temporal y en trabajos de un modelo coclear, en el que la amplitud de una onda, en una membrana basilar simulada, se ve reducida por la inserción de un discreto estrechamiento (*Lithincum FH y cols, 1975*).

4. En la EOP existe un importante aumento en el número y diámetro de los vasos sanguíneos. La exuberante vascularización de un foco activo en la enfermedad, ha sido descrita repetidamente por los otologistas. Cada foco pagético desarrolla su sistema vascular más o menos independiente que aparece en varios lugares, desde los capilares arteriales de la cápsula ótica normal que drenan a nuevos capilares venosos que provienen de un foco pagético. En el año 1968, Ruedi, propuso que los *shunts* vasculares de hueso pagético, que revisten el conducto auditivo interno, pueden causar congestión venosa y ser responsables de la hipoacusia neurosensorial. Los nuevos vasos se introducen por canales habitualmente estrechos creados por los osteoclastos. Los *shunts* arterio-venosos producen una situación de anoxia en la estría vascular y como consecuencia disfunción del ligamento espiral (*Mayer O, 1913*), (*Mayer O, 1928*). Otros trabajos no fueron capaces de demostrar la presencia de *shunts* arterio-venosos (*Lindsay JR y cols, 1967*), (*Rhodes BA y cols, 1972*), (*Lithincum FH, 1975*), (*Nager GT, 1975*).

Ya en el año 1913, Otto Mayer observó la llamativa similitud histológica entre la otosclerosis y la EOP. En la EOP existe un importante aumento en el número y diámetro de los pequeños vasos sanguíneos. La exuberante vascularización de un foco activo en la enfermedad de Paget ha sido descrita repetidamente por los otologistas.

Varios estudios han demostrado que en los huesos temporales con enfermedad de Paget, cuyo endostio coclear había sido reemplazado por hueso

pagético, existían los típicos *shunts* entre el hueso pagético y los vasos cocleares, siempre situados en la pared de la espira basal de la *escala timpani* cerca del acueducto coclear. Si se introducen por estos canales estrechos, la congestión aumenta en mayor medida pudiendo causar probablemente hipoacusia neurosensorial (*Kornfeld M, 1967*), (*Rüedi L, 1968*).

En un estudio se comprobaron cambios a nivel de la estría vascular en la enfermedad de Paget (*Kornfeld M, 1967*). Desde que se consideró la similitud histológica entre la otoesclerosis y EOP, sería razonable asumir que los cambios en el oído interno de la EOP serían similares a los de la otoesclerosis (*Mayer O, 1917*), (*Altmann F, 1967*). El material de estudio eran 7 huesos temporales con EOP igualmente activa en todos los huesos. Sin embargo, la extensión de los cambios en los huesos temporales no fue la misma en todos los huesos. En 2 de los huesos el proceso se encontraba restringido a la capa perióstica de la cápsula ótica y había penetrado en la capa endocondral en una zona relativamente pequeña encontrándose intacta la capa endóstica. Los 5 huesos restantes presentaban una afectación severa de la cápsula laberíntica y el hueso anormal había alcanzado el endostio en varios puntos. La estría vascular fue normal en el primer grupo de huesos temporales en los que solo la periferia de la cápsula estaba envuelta. En todos los temporales del segundo grupo, la estría mostró diversas alteraciones:

- El cambio más común era una inflamación circunscrita, en forma de engrosamiento plano o pedunculado. No existía diferencia estructural entre las dos formas. Los vasos sanguíneos presentaban una pared adelgazada, el endotelio se encontraba considerablemente inflamado y algunos de los vasos se encontraban rodeados por una fina red de fibras argirófilas. El epitelio de la estría vascular, a excepción de las células marginales bien preservadas, estaba comprimido o atrófico. Debido al desplazamiento de la membrana de Reissner, se alteró el punto de fijación al ligamento espiral en ambas cócleas (*Schicker S, 1958*).

- Otro tipo de alteración encontrada fue la presencia de nódulos sólidos. Se trata de un engrosamiento difuso de la estría que por su carácter fibrinoso hacía pensar en un origen vascular. Realmente, se trataba de trombos que se lleva a cabo en una porción dilatada de la estría vascular.

- Por otro lado se encontraron capilares cubiertos externamente por células marginales de la estría. Cambios similares fueron descritos previamente (*Saxén A, 1939*) y se interpretaba como infartos debido a la obliteración de los vasos sanguíneos por angioesclerosis en la estría vascular. Debido al aporte segmentario de sangre procedente de los focos, se producen lesiones en la estría vascular (*Perlmann H y cols, 1955*). La apariencia de la sustancia era sugerente de fibrina y granularidad azul del calcio (*Rollin H, 1934*), a pesar de los resultados negativos con la tinción de Kossa. Los nódulos sólidos azules están en una etapa avanzada en el desarrollo de los depósitos de calcio, donde un trombo masivo ha ocluído los capilares estriales.

- La existencia de derivaciones entre los vasos sanguíneos del hueso pagético y los vasos sanguíneos del oído interno, se preveía debido a la similitud histológica entre la EOP y la otoesclerosis (*Mayer O, 1913*), (*Keleman G, 1977*). Dichas conexiones anormales podían ser las responsables del aumento de flujo sanguíneo en la EOP de la misma manera en que lo hacen en la otoesclerosis, según lo propuesto por Ruedi (*Ruedi L, 1968*). Se estudiaron varios cortes histológicos de huesos temporales dañados por osteítis deformante en los que se observó el engrosamiento estrial, pero en este estudio no se evidenció la presencia de derivaciones. Con independencia de que el hueso pagético invadiese la cápsula coclear, los dos sistemas vasculares se mantuvieron aislados. Se podría entonces argumentar que los *shunts* se establecían en una fase activa de la EOP, pero más tarde, cuando el proceso se había cronificado, habían desaparecido, al igual que muchos *shunts* en la médula ósea. Se concluye finalmente que el único proceso patológico en los vasos de la estría es la

hialinosis, hallazgo constante en las porciones engrosadas. Muchos vasos dilatados estaban libres de hialinosis. La hialinosis es más probablemente una consecuencia de la dilatación capilar que la causa (*Jorgensen M, 1961*). Todos los cambios estriales se han desarrollado en estrecha proximidad al hueso pagético, que había alcanzado la capa endóstica de la cóclea. El hueso pagético llega a establecer la comunicación entre el hueso normal y el ligamento espiral. El autor destaca en este estudio, que la atrofia en la estría vascular podía causar alteración en la tensión en la membrana de Reissner. Una característica notable fue la ausencia de congestión de los vasos que drenan las zonas engrosadas. Pensaba que era paradójico que las alteraciones circulatorias causadas por la presencia anormal de hueso se desarrolle en la estría y no en los vasos profundos del ligamento espiral que están más próximos al hueso pagético que los vasos estriales. La explicación es la siguiente (*Seymour J, 1960*): los vasos estriales son más vulnerables porque la estría es metabólicamente diferente del ligamento espiral.

5. También se ha sugerido como causa de hipoacusia neurosensorial el hidrops causado por la oclusión del conducto endolinfático y conducto coclear (*Lindsay JR y cols, 1967*), (*Belal A y cols, 1980*), (*Liston SK y cols, 1984*), (*Teufert KB y cols, 2005*). La obstrucción del acueducto coclear o de *Cotugno*, puede alterar su drenaje y causar disfunción de la estría vascular y ligamento espiral (*Dimitriadis PA y cols, 2012*).

6.- Otra causa de hipoacusia neurosensorial es el estrechamiento del conducto auditivo interno, por crecimiento de hueso pagético o derivaciones vasculares (*Fowler EP, 1937*), (*Griffey LE, 1960*), (*Davies DG, 1968*), (*Ruedi L, 1968*), (*Davies, 1970*), (*Nager GT, 1975*), (*Applebaum y cols, 1977*), (*Kanis JA, 1991*), (*Kanis JA, 1995*), (*Nager, 1993*). Además, a lo largo de la enfermedad, se produce una rotación del peñasco del temporal que conllevaría una posición más vertical del

meato auditivo interno (*Fowler EP, 1937*), (*Petasnick JP, 1969*), (*Nager GT, 1975*), (*Strauss M y cols, 1987*).

Pero un leve estrechamiento del CAI por aposición de hueso anormal no es suficiente para aumentar la presión craneal o la presión de los vasos sanguíneos contenidos en él. En el caso de una severa afectación craneal por enfermedad de Paget produce platibasia. El hueso temporal puede rotarse y el meato auditivo interno puede verticalizarse y en este caso las fibras del VIII par craneal podrían sufrir una elongación significativa (*Fowler EP, 1937*), (*Tamari M, 1942*), (*Griffey LE, 1960*), (*Petasnick JP, 1969*), (*Nager GT, 1975*).

Monsell y cols, en 1995, midieron la correlación entre las dimensiones del CAI y el nivel auditivo para determinar si el estrechamiento del canal o compresión del nervio auditivo podrían producir hipoacusia entre los enfermos de Paget con afectación craneal. En este caso se realizaron potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) para encontrar evidencia de lesión retrococlear. Se midieron las latencias de las ondas I, II, III, IV y V y las amplitudes I, III y V. En este estudio, una respuesta anormal de los PEATC se interpretó como una afectación del nervio auditivo. Además se realizaron medidas con TAC del diámetro del CAI mediante un sistema tridimensional. Se seleccionó primero el plano axial e incluyó una sección del diámetro máximo que incluía el CAI, vestíbulo y porciones de la cóclea y laberinto vestibular. La línea de rotación entre el plano axial y coronal pasó a través del centro del CAI. En el paso 2 se mide la longitud, la mitad del diámetro y el diámetro mínimo del CAI en los planos axial y coronal (*Monsell EM y cols, 1993*). El más pequeño de los diámetros se utilizó para identificar los casos de compresión nerviosa.

Un estudio, realizado en animales, demostró que aunque el modiolos y las áreas vestibulares presentaban zonas extensas de afectación por hueso pagetoide, no han demostrado ser suficientes para causar la hipoacusia neurosensorial (*Melvin Strauss y cols, 1987*). Ellos creían que existen pocos casos

que demuestren que el estrechamiento del CAI pudiese justificar la presencia de hipoacusia neurosensorial.

En un caso clínico (*Applebaum LE y cols, 1977*) se demostró la presencia de un CAI estrecho e hipoacusia neurosensorial importante. Existía una severa degeneración de la división coclear del VIII par craneal que estaba muy deformado por la invasión del CAI por hueso pagetoide. La pobre discriminación auditiva hizo pensar que en este caso era altamente probable que existiese lesión retrococlear.

7.- La concurrencia del neurinoma del acústico y la enfermedad de Paget han sido anotadas (*Page LK, 1972*), (*Nager GT, 1975*), (*Proops D y cols, 1985*). La incidencia de schwannoma vestibular en la enfermedad de Paget es de un 0,9% en series de 517 individuos (*Stewart TJ y cols, 1975*), mucho mayor que en la población general cuya incidencia es del 0,002%. Al comprobarse una incidencia muy superior en la EOP de presencia de neurinoma del acústico requería una explicación. Si la mácula cribosa de los nervios vestibular superior e inferior se afecta por hueso pagético, los haces nerviosos son separados. Se ha sugerido que la separación de los haces nerviosos sea la causa. Algunos otros estudios no han encontrado evidencia de pérdida de audición retrococlear en las audiometrías, así que la mayor parte de los enfermos presentaban una hipoacusia neurosensorial coclear (*Clemis JD y cols, 1967*).

8.- Otra de las causas de hipoacusia neurosensorial es la afectación del ligamento espiral (*Allan AF, 1970*). Como hemos comentado, cuando se produce afectación de la cápsula ótica, puede llegar a afectarse la capa endóstica de la misma que a su vez está en contacto con el ligamento espiral, que se halla situado lateralmente al laberinto membranoso. Cuando el proceso avanza, el grosor del ligamento espiral se ve afectado. Puede producirse una degeneración quística del ligamento espiral en la EOP (*Teufert KB y cols, 2005*). Un hallazgo llamativo es la ruptura secundaria de la membrana basilar por atrofia severa del

ligamento espiral. La capa de células que cubren el margen externo de la membrana basilar proporciona la evidencia de que la ruptura se produce antes de la muerte. Estas roturas pueden causar una profunda hipoacusia. Schucknet y cols, en el año 1966, afirmaron que dicha lesión se encontraba en más de la mitad de los pacientes con clínica detectable.

En un análisis diferente, Khetarpal y Schuknecht no pudieron mostrar la correlación histopatológica de 26 huesos temporales. Las manifestaciones patológicas que se estudiaron incluían: degeneración del órgano de Corti y de la estría vascular, microfracturas de la cápsula ótica, obliteración del conducto auditivo interno, anormalidades de la membrana timpánica, fibrosis de la cavidad timpánica, fijación de la cadena osicular y estenosis del conducto auditivo externo (*Khetarpal U y cols, 1990*). Lo más destacable fue el hallazgo de que incluso en casos de hipoacusias severas, no hubo correlación entre el umbral de la audición y el número o la localización de las células ciliadas supervivientes. Además no se comentó evidencia de fibrosis o anquilosis de huesecillos que justificase la hipoacusia mixta en frecuencias graves. Khetarpal y Schuknecht propusieron que “tanto los componentes conductivos y neurosensoriales de la hipoacusia en la enfermedad de Paget son causados por cambios en la densidad ósea, la masa y la forma que amortiguan la mecánica de movimiento del oído medio y el oído interno”.

2.1.2 Acúfenos

Esta distrofia ósea puede ocasionar también acúfenos pulsátiles, producidos por un aumento en número y tamaño de los vasos. Existen múltiples *shunts* arterio-venosos que puede llegar a duplicar el flujo sanguíneo a la arteria carótida. La ligadura proximal de estos vasos, puede producir un alivio temporal de la sintomatología.

2.1.3 Sintomatología vestibular

Los síntomas vestibulares son comunes en la EOP (*Fowler EP, 1937*), (*Rosenkrantz y cols, 1952*), pero se pueden pasar fácilmente por alto, por su leve intensidad, siendo más obvia la pérdida de audición. La incidencia de una historia positiva de vértigo se produce entre un 25-30% de los casos y es frecuente encontrar en estos casos evidencia radiográfica de alteraciones en el peñasco del temporal. La literatura no está clara en relación con el resultado de las pruebas calóricas. Un estudio encontró que la mayoría de los pacientes con EOP que referían vértigo en la anamnesis, presentaron una prueba calórica normal (*Clemis JD y cols, 1967*).

La EOP, al igual que la otoesclerosis, puede afectar al órgano del laberinto de dos formas (*Belal A y cols, 1980*), (*Liston y cols, 1984*), (*Santa Cruz S y cols, 1999*):

- *Directa*: cuando la zona de la cápsula ótica se ve afectada por la EOP. Las zonas de hueso afecto pueden envolver el acueducto del vestíbulo y comprimirlo, disminuyendo su capacidad reabsortiva o bien puede invadir el endostio, alterando las características químicas de la perilinfa y endolinfa y afectar así el flujo endolinfático. Las distintas formas de afectación directa del laberinto posterior, descritas en la literatura, son:

- Las microfracturas en el laberinto vestibular han sido también documentadas como causa de afectación por EOP (*Lindsay JR y cols, 1967*).

- Pinzamiento y compresión del VIII par craneal en su porción vestibular.

- Pérdida de fibras del nervio vestibular (*Khetarpal U y cols, 1990*).

- Aparición de neurofibromas en los nervios vestibulares (*Stewart TJ y cols, 1975*).

- *Indirecta*: debido a los cambios vasculares que producen los focos del Paget craneal, que pueden repercutir en el laberinto causándole una hipoperfusión o bien comprometiendo el retorno venoso endocraneal. Ello se debe a la isquemia producida por la redistribución del flujo sanguíneo hacia el hueso pagético.

Applebaum y cols, en el año 1977, expusieron un caso de un paciente con EOP que presentó clínica recurrente de vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB) en cuyo estudio histopatológico del hueso temporal se visualizó una masa basófila adherida a la cúpula del canal semicircular posterior (CSP) cuya apariencia recordaba a las otoconias. Existía degeneración de las fibras nerviosas del nervio singular de la ampolla del CSP.

2. 2 Pruebas diagnósticas audiovestibulares en la EOP

Al tratarse la EOP de una enfermedad ósea que puede afectar el peñasco del hueso temporal, y por tanto alterar secundariamente las estructuras contenidas en él, se realizarán diversas pruebas diagnósticas que nos permitirán valorar la función del oído medio y oído interno (laberinto anterior y posterior) y que se expondrán con más detalle en el apartado de Pacientes y Método.

II. HIPÓTESIS

Como hemos descrito en el capítulo de la introducción, el crecimiento del volumen óseo que acompaña a la EOP puede comprometer estructuras vecinas. En el caso del sistema nervioso se han descrito alteraciones tanto del sistema nervioso periférico como del sistema nervioso central. Esto ocurre principalmente cuando la localización de las lesiones pagéticas están en vértebras y huesos craneales. La manifestación neurológica más frecuentemente descrita es la hipoacusia. Ello sucede especialmente cuando está implicado el peñasco del hueso temporal. En esta situación, pueden ocurrir manifestaciones cocleares (hipoacusia, acúfenos) y vestibulares (vértigo).

La justificación del presente estudio es conocer si todos aquellos pacientes que presentan EOP con afectación craneal, deben ser estudiados desde el punto de vista otorrinolaringológico, mediante la realización de pruebas complementarias, dadas las alteraciones que se originan en el órgano auditivo y vestibular en el transcurso de la enfermedad.

Por otro lado, el método más utilizado para conocer la extensión de la EOP es la gammagrafía ósea. No es descartable que pudieran existir alteraciones del aparato audio-vestibular responsables de patología en este órgano con lesiones mínimas mudas a la gammagrafía. Además estas alteraciones son frecuentes por encima de los 50 años, y de las manifestaciones observadas en los pacientes con EOP pudieran deberse a patología diferente de la lesión ósea pagética.

Por estas razones hemos diseñado este estudio en el área de influencia de Salamanca, para estudiar las alteraciones audiovestibulares en los sujetos que padecen la EOP atendiendo a que presenten afectación craneal gammagráfica.

El estudio se ha realizado en el área de influencia de nuestro hospital que tiene como característica especial incluir un foco de alta prevalencia de la EOP, ya descrito, el área de Vitigudino, en el noroeste de la provincia de Salamanca.

Nuestra hipótesis de trabajo es que:

Las alteraciones audiovestibulares descritas en los pacientes con EOP se deben principalmente a la afectación ósea localizada en hueso temporal, son más frecuentes y diferenciables, desde el punto de vista clínico y de las maniobras y exploraciones específicas, de las observadas en otros sujetos de la misma edad. Estas alteraciones estarán más relacionadas con la localización que con la actividad, antigüedad y extensión de la enfermedad ósea.

III. OBJETIVOS

Para la confirmación de esta hipótesis, hemos diseñado este estudio prospectivo para evaluar la situación de la función audiovestibular en los pacientes con enfermedad de Paget con los siguientes objetivos:

3.1 Objetivo Primario

Conocer la frecuencia y características de las alteraciones cocleares y vestibulares en una muestra de pacientes con enfermedad ósea de Paget en relación con la afectación del hueso temporal y comparado con otros pacientes con afectación craneal sin afectación temporal, con pacientes con EOP sin afectación craneal y con la población sin enfermedad ósea de Paget.

3.2 Objetivos Secundarios

3.2.1. Estudiar las posibles causas estructurales de la hipoacusia relacionando las alteraciones audiométricas (hipoacusia transmisiva, mixta o neurosensorial) con las alteraciones que se visualizan en el TAC de peñascos.

3.2.2. Estudiar la relación de las manifestaciones audiovestibulares con los factores etiopatogénicos de los sujetos: hipertensión arterial, enfermedades metabólicas (diabetes mellitus, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) y enfermedades hematológicas (talasemia).

3.2.3. Conocer si existe una mayor susceptibilidad a la lesión por fármacos ototóxicos.

3.2.4. Evaluar la influencia de los antecedentes de timpanotomía exploradora por sospecha de otosclerosis.

**IV. DISEÑO EXPERIMENTAL:
PACIENTES Y MÉTODO**

4.1. Pacientes

Se ha realizado un estudio transversal de casos y controles de base hospitalaria para estimar el riesgo de padecer manifestaciones clínicas audiovestibulares, alteraciones en pruebas complementarias (audiometría tonal liminar, timpanometría, reflejo del estribo y videonistagmografía) y alteraciones radiológicas (Tomografía computarizada de hueso temporal).

Al tratarse de un estudio de tipo casos y controles, se representa una estrategia muestral en la que de manera característica, seleccionamos a la población de estudio en base a la presencia (caso) o ausencia (control) del evento de interés.

Se trata de un tipo de estudio observacional dado que el investigador no interviene en los hechos. Es el mejor método comparativo entre dos poblaciones, útil en enfermedades poco frecuentes y con un período de latencia largo, permitiéndonos, además, caracterizar de forma simultánea los efectos de una variedad de posibles factores de riesgo (variables) del problema que se está estudiando.

El grupo de los controles estaba constituido por pacientes sin EOP, que acudieron a consulta de Otorrinolaringología por diversos motivos. Fueron seleccionados de modo secuencial. Se les sometió a una prueba analítica para detectar los niveles séricos de fosfatasa alcalina y así descartar la posibilidad de EOP en este grupo.

Los casos fueron considerados enfermos, previamente diagnosticados de Paget en la consulta de Reumatología, que de la misma forma habían sido estudiados mediante criterios clínicos y de laboratorio. Se clasificaron según los resultados de la gammagrafía con Tecnecio 99, en pacientes con EOP sin afectación craneal y pacientes con EOP con afectación craneal, dividiendo a los

enfermos de este grupo en aquellos que presentaban afectación del hueso temporal y aquellos que no presentaban afectación temporal.

Tanto los casos como los controles fueron entrevistados para obtener información epidemiológica, clínica y farmacológica. Se realizó una exploración física en ambos grupos y posteriormente pruebas complementarias para finalizar el diagnóstico.

4.1.1 Consideraciones éticas

Para la realización de la entrevista epidemiológica se solicitó permiso al médico perteneciente al Servicio de Reumatología y al paciente, a quien se le informó inicialmente sobre el tipo de preguntas que se deseaba formular y se solicitó permiso para la realización de la exploración física y de las distintas pruebas complementarias.

A lo largo de todo el proceso relacionado con el estudio se preservó el anonimato de los pacientes incluidos. La recolección, gestión y análisis de datos se realizó de acuerdo con las Normas de Buena Práctica Clínica (*Normas de la buena práctica clínica. Guía Tripartita armonizada de la ICH*).

4.1.2 Sujetos experimentales

Todos los sujetos en este estudio dieron su consentimiento informado de acuerdo a los procedimientos del Comité de Derechos Humanos y los principios de la Declaración de Helsinki.

Los pacientes consintieron la realización de las pruebas complementarias mediante un consentimiento oral. Se trataba de pruebas que se realizaban de forma rutinaria a aquellos pacientes que acudían a consulta por síntomas similares.

Los grupos fueron los siguientes:

Por una parte, se evaluó el grupo control, que eran enfermos libres de EOP. El tamaño muestral fue de 50 personas y estuvo constituido por 30 hombres y 20 mujeres.

Además se evaluó el grupo de los casos, constituido por pacientes con EOP. El tamaño muestral fue de 50 enfermos, de los cuales 20 presentaban afectación craneal y los otros 30 pacientes no presentaban afectación craneal. A su vez se realizó una división en el subgrupo de los enfermos con afectación craneal distinguiendo aquellos pacientes con EOP que presentaban una afectación del hueso temporal, lo que suponían 7 casos, y los 13 restantes eran enfermos de Paget con afectación craneal sin afectación temporal. En relación con el sexo, 25 de ellos fueron mujeres y los 25 restantes fueron hombres.

El diagnóstico de la EOP se estableció mediante criterios clínicos (presencia de dolor, artropatía, deformidad, fracturas, síntomas neurológicos por atrapamiento) pruebas de laboratorio, estudios radiológicos y gammagráficos.

4.1.3 Criterios de inclusión para los casos

En cuanto a los criterios de inclusión de los pacientes, como definición de caso, se incluyó en el estudio a aquellos pacientes diagnosticados en el hospital de la EOP. El protocolo diagnóstico de la EOP incluye: la presencia de síntomas en el paciente, deformidad ósea, elevación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina, la presencia de osteoesclerosis u osteolisis en la radiografía simple y finalmente la realización de una gammagrafía con bifosfonatos marcados con Tc-99, que nos ofrece el diagnóstico y nos permite conocer la extensión de la enfermedad, y en este caso que mostrase afectación craneal gammagráfica indistintamente temporal o no.

Todos los pacientes que se incluyeron en el estudio, tuvieron la confirmación de su diagnóstico con la correspondiente tipificación radiológica de sus lesiones a través de la gammagrafía con Tc-99. Un solo radiólogo se encargó de realizar este diagnóstico con criterios uniformes y estandarizados para minimizar la variabilidad interobservador.

No se establecieron límites en función de la edad ni del estadio clínico. El diagnóstico principal de EOP podía realizarse en diferentes servicios, que fueron remitidos posteriormente al servicio de Reumatología. Después se realizaron las pruebas complementarias oportunas y dependiendo del estadio de la enfermedad se instauró el tratamiento.

No se pudo realizar historia clínica en todos los casos diagnosticados, por motivos de edad avanzada o deterioro cognitivo, por lo que algunas entrevistas fueron de escasa calidad y debieron ser desechadas. Se procuró en todo caso la identificación y la entrevista de estos pacientes para obtener el máximo de información, para la posterior evaluación de posibles sesgos de selección en la población de estudio final.

Los sujetos con diabetes, hipertensión arterial, dislipemias (hipercolesterolemias y/o hipertrigliceridemias) e hipotiroidismo corregido por terapia sustitutiva hormonal o con antecedentes de exposición al ruido se incluyeron.

4.1.4 Criterios de exclusión para los casos

A priori los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Enfermedad ósea sistémica que no cumpliera los criterios de EOP.
- Cirugía previa de oído medio (salvo cirugía en la otosclerosis).

- Aquellos pacientes que presentasen perforaciones timpánicas (centrales o marginales). En ellos no podrían realizarse las pruebas de función vestibular, que en el estudio actual están constituidas por las pruebas calóricas, ya que se precisa la irrigación con agua fría y agua caliente, y no se puede realizar en los casos en los que la membrana timpánica no esté íntegra.
- Causas externas de hipoacusia como son otitis media crónica (simple o colesteatomatosa), enfermedad de Menière o mastoiditis.
- Paciente con alteraciones psiquiátricas que no puedan aceptar en plenas facultades la participación en dicho estudio.
- Pacientes con EOP que no deseen participar en el estudio.

4.1.5 Criterios de inclusión para los controles

Se realizó la entrevista epidemiológica a un grupo de controles sin EOP conocida, que acudieron a consulta de Otorrinolaringología por diversas patologías entre las que no se incluía la afectación audiovestibular.

Se descartó la posibilidad de EOP en este grupo mediante la realización de una analítica que midiese el nivel sérico de fosfatasa alcalina. El rango de normalidad de los niveles de fosfatasa alcalina eran 44-147 UI/L. Niveles superiores son altamente sugestivos de la presencia de EOP.

La selección de estos controles se realizó conforme a los siguientes requisitos:

- La población de reclutamiento debía ser la misma en edad y sexo que la de los casos.
 - o Sexo y edad (+/- 5 años) similar a la de un caso
 - o No tener criterios de exclusión

Se consultó la historia clínica para comprobar estas condiciones y se solicitó la aceptación del paciente para participar. Si era denegada se anotó el motivo y las siguientes variables:

- Fecha
- Edad y sexo

Dicho paciente sería reemplazado por el siguiente paciente que acudiese consultando por el mismo motivo y que cumpliera los criterios de selección.

4.1.6 Criterios de exclusión para los controles

- Aquellos pacientes que presentasen perforaciones timpánicas (centrales o marginales) ya que en ellos no podrían realizarse las pruebas de función vestibular, que en el estudio actual estarían constituidas por la pruebas calóricas, ya que se precisa la irrigación con agua fría y agua caliente, y no se puede realizar en los casos en los que la membrana timpánica está perforada.
- Causas externas de hipoacusia como son otitis media crónica (simple o colesteatomatosa), enfermedad de Menière o mastoiditis.
- Paciente con alteraciones psiquiátricas que no puedan aceptar en plenas facultades la participación en dicho estudio.
- Pacientes con EOP, o libres de dicha enfermedad, que no deseen participar en el estudio.
- Pacientes, que por sus características, pudieran tener dificultad para la realización de la entrevista o condicionaran una mala calidad de la información recogida:
 - Pacientes con alteraciones psiquiátricas graves
 - Pacientes con retraso mental o deterioro cognitivo

- Enfermedades neurológicas degenerativas
- Enfermedad cerebrovascular aguda
- Tumores avanzados o con metástasis

4. 2. Método

4.2.1 Entrevista clínica

Las entrevistas fueron realizadas por una persona entrenada, especialista en Otorrinolaringología y Patología Cérvico-facial. Tanto los casos como los controles estaban en condiciones físicas y mentales para escuchar y contestar correctamente la entrevista y consintieron expresamente participar en el estudio antes de iniciarla. Se realizó una entrevista estandarizada mediante un cuestionario informatizado con apartados especializados.

▪ 4.2.1.1 Aspectos demográficos

Se recogieron la edad y el sexo de los sujetos y su actividad profesional.

▪ 4.2.1.2 Antecedentes personales y familiares

Se consultó sobre antecedentes personales y familiares sobre la misma y distintas patologías.

- En cuanto a los datos personales se recogió información sobre **antecedentes personales de índole general** como son alergias medicamentosas conocidas, antecedentes cardiovasculares (hipertensión arterial, enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares, isquemia en extremidades), enfermedades metabólicas (diabetes mellitus, dislipemia, hipotiroidismo e

hipertiroidismo), antecedentes tumorales (presencia de neoplasias previas y concomitantes) y enfermedades hematológicas previas (síndrome anémico, talasemias). Además se preguntó sobre los tratamientos farmacológicos que estaban siguiendo los pacientes en ese momento. De esta manera, sabíamos si estaban recibiendo la terapia sustitutiva para las distintas patologías.

- También se recogieron los **antecedentes personales de origen otorrinolaringológico**. Fundamentalmente se hizo hincapié sobre aquellas patologías de tipo otológico como las infecciones óticas previas secundarias a otitis medias crónicas simples o colesteatomatosas, intervenciones quirúrgicas que afectasen al oído medio (perforaciones timpánicas centrales o marginales, otosclerosis), e incluso patologías vestibulares que pudieran cursar con sintomatología similar a la EOP como es la enfermedad de Menière.

- Se consultó en todos los casos sobre la exposición mantenida a ruidos, **trauma acústico**. De ello derivaba la gran importancia de conocer la actividad profesional previa o en el momento en el que se realizó dicha entrevista. Podemos distinguir cuatro grados en el trauma acústico: (*McBride I y cols, 2001*)

1. Fase I (de instalación de un déficit permanente). Antes de la instauración de un déficit irreversible, se produce un incremento del umbral de aproximadamente 30-40 dB en la frecuencia 4 kHz. Tras el cese de la exposición al ruido mantenido, puede revertir el daño al cabo de los pocos días.

2. Fase II (de latencia). Se produce después un periodo de latencia donde el déficit en los 4 kHz se mantiene estable, ampliándose a las frecuencias vecinas en menor intensidad e incrementándose el umbral entre 40-50 dB, sin comprometer aún la comprensión de la palabra pero ya no hay reversibilidad del daño auditivo. Su descubrimiento reviste importancia en lo concerniente a la profilaxis.

3. Fase III (de latencia subtotal). Existe afectación de la frecuencia 4 kHz y también de las frecuencias vecinas, se produce un incremento del umbral entre 70-80 dB, acarreado por ende la incapacidad en la comprensión de la palabra.

4. Fase IV (terminal o hipoacusia manifiesta). Déficit auditivo vasto, que afecta todas las frecuencias agudas, con compromiso de frecuencias graves y un incremento del umbral a 80 dB o más.

- Finalmente se hizo mención en un apartado a los antecedentes de **exposición a fármacos ototóxicos**. Antiguamente era más frecuente el uso indiscriminado de antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento de las infecciones. Por lo tanto, dada la edad avanzada de la muestra que ocupaba nuestro estudio, resultó importante consultar sobre hipoacusias secundarias debidas fundamentalmente al uso de aminoglucósidos o de otros fármacos como el ácido acetilsalicílico.

▪ 4.2.1.3 Anamnesis

La anamnesis es una fase primordial en el estudio. Se realizó una historia clínica en la que se consultó por síntomas a nivel de la esfera otorrinolaringológica, tanto cocleares como vestibulares.

- Consultamos a los pacientes por la presencia de **otodinia y otalgia**. Dada la elevada edad de los pacientes que componían la muestra del estudio, era necesario destacar otalgia derivada de afectación de la articulación témporomandibular.

- Se preguntó a los pacientes por la existencia de **procesos otorreicos**.

- Se preguntó si existía **hipoacusia**. Se consultó si se había instaurado progresivamente o de forma brusca. Cuál fue el tiempo de evolución. Si la pérdida auditiva era bilateral ó unilateral y si era simétrica o asimétrica. Finalmente se preguntó si el paciente era portador o no de audioprótesis.

- El siguiente síntoma por el que se consultó fueron los **acúfenos** y las características de los mismos, como su localización, tonalidad, intensidad y características (si era pulsátil o continuo). La anamnesis también nos proporcionó información sobre la antigüedad del acúfeno y las circunstancias de aparición y el perfil evolutivo del mismo al igual que los factores que pudiesen modular su percepción.

- La anamnesis incluía los **síntomas vestibulares**. El paciente debía precisar las características del vértigo, su duración, su carácter rotatorio o la sensación de inestabilidad que percibía, la frecuencia de las crisis de vértigo, la coexistencia de signos auditivos (hipoacusia, acúfenos, plenitud ótica) y de cefalea y/o pérdida de conocimiento.

▪ 4.2.1.4. Exploración Física

Se realizó una exploración otorrinolaringológica completa.

- En todos los casos se realizó una **inspección del pabellón auricular y del conducto auditivo externo** como primer paso en busca de malformaciones. Así mismo una cicatriz a nivel del pliegue retroauricular puede indicar una timpanoplastia previa.

- Se realizó **otoscopia** a todos los pacientes con microscopio que nos permitió valorar la membrana timpánica y el conducto auditivo externo con el objetivo de buscar una perforación del tímpano (que contraindica la prueba

calórica con agua), signos de otitis media aguda o crónica, signos de aplasia del oído o antecedentes quirúrgicos.

- Posteriormente una **rinoscopia anterior**, para valorar posibles dismorfias septales y **faringoscopia** para realizar una revisión a nivel de cavidad oral y orofaringe.

- Se realizó **nasofibrolaringoscopia** para descartar patología en rinofaringe, orofaringe, hipofaringe y laringe.

- Finalmente para descartar patología en el órgano del equilibrio se realizó una exhaustiva **exploración vestibular**:

- **La prueba de Romberg**: Nos permitía estudiar la regulación motora de la posición estática en dos condiciones: ojos abiertos y ojos cerrados. Para aumentar la sensibilidad de la prueba, además, se llevó a cabo la maniobra de Jendrassik. Los resultados normales son una estabilidad de la posición. Se consideró dentro de la normalidad normal pequeñas oscilaciones cuyo ángulo no debía sobrepasar 2°. Si existía afectación vestibular, el paciente rotaba hacia el lado del vestíbulo anormal. En caso de afección del sistema nervioso central, la inestabilidad del paciente se acentúa también con la oclusión palpebral.

- **La prueba de la marcha ciega sin desplazamiento o también denominada Fukuda**: Un resultado normal era la estabilidad de la marcha, con una discreta rotación inferior a 60 u 80°. Un resultado patológico era la rotación superior a 80°, generalmente hacia el lado del déficit vestibular. Una desviación hacia el lado opuesto podía indicar un síndrome de recuperación. La lateropulsión en la prueba, sin rotación, podía corresponder a una disfunción otolítica.

- **La prueba de la marcha ciega con desplazamiento:** El resultado normal era una ausencia de desviación. El principal resultado patológico era una desviación hacia el lado del déficit vestibular, con una marcha en «estrella». La lateropulsión refleja sobre todo un déficit otolítico, como se observa en la neuritis vestibular y en los síndromes bulbares. En el síndrome de recuperación, la desviación ocurre hacia el lado opuesto. En la patología cerebelosa se constata una marcha pendular.

- En la **prueba de los índices también denominada Barany:** El resultado normal era la ausencia de desviación al cabo de 10 a 20 segundos. El resultado patológico era una desviación de por lo menos 2 a 3 cm en 10 a 20 segundos.

- Una parte muy importante dentro de la exploración vestibular consistía en el **análisis del nistagmo**. El nistagmo se define por su dirección, su intensidad y su forma. La dirección del nistagmo se define por el sentido del movimiento rápido. Puede ser derecho, izquierdo, superior o inferior, geotrópico o ageotrópico. La intensidad del nistagmo se define en tres grados.

Se define el nistagmo espontáneo como un nistagmo observado generalmente con las gafas de Frenzel en la mirada de frente. Este nistagmo siempre es patológico. En el individuo normal, podían aparecer algunas sacudidas nistágmicas en la mirada lateral extrema, a partir de 50° de mirada excéntrica, dirigida hacia el lado de la mirada. Bate hacia la izquierda en la mirada hacia la izquierda, hacia la derecha en la mirada hacia la derecha y hacia arriba en la mirada hacia arriba. Este nistagmo se considera fisiológico.

- También se realizó el estudio de **movimientos oculares en sacadas**. Se solicitó al paciente que siguiese con la mirada unos puntos luminosos que alternaban en el plano horizontal y luego en el plano sagital. Deben observarse ambos ojos fijando la mirada sobre la raíz nasal del paciente y apreciando en su

propio campo visual periférico la velocidad de los ojos del paciente. En este caso, el ojo lento es el patológico.

- Otra de las pruebas que se realizaron fue el **nistagmo inducido por agitación cefálica** también denominado “head shaking test”. Cuando existía patología vestibular, podía dar lugar a la aparición de un nistagmo espontáneo de corta duración. El nistagmo de agitación cefálica es consecuencia de la asimetría entre los dos vestíbulos (derecho e izquierdo) y de la asimetría de las entradas vestibulares en el mecanismo central de almacenamiento de velocidad. Es horizontal en el caso de lesión periférica. Si es disarmónico o de dirección vertical, sugiere origen central.

- Finalmente se realizó la **maniobra oculocefálica** también denominada “head thrust test”. En este caso, nos colocábamos frente al paciente y le pedíamos que mantuviese enfocada la punta de nuestra nariz y de forma brusca le girábamos la cabeza a la derecha y observábamos lo que sucedía. De la misma forma se realizó la prueba hacia la izquierda. Si el reflejo vestibulo-ocular no estaba alterado, los ojos permanecían enfocados sobre nuestra nariz sin movimiento. Si existía una deficiencia del reflejo vestibulo-ocular durante el movimiento hacia el lado deficitario, los ojos no podrán mantenerse sobre el punto de enfoque y aparecerá una sacada de corrección.

4.2.2 Pruebas complementarias audiovestibulares

Tras realizar la exploración física se realizaron pruebas complementarias al paciente para finalizar el estudio. Por un lado se evaluó la función coclear mediante la realización de una audiometría tonal liminar, una timpanometría y la obtención del reflejo estapedial. También se realizó una videonistagmografía

para valoración de la función de ambos vestíbulos, estudiando como único resultado representativo en el estudio presente las pruebas calóricas.

-**La audiometría tonal liminar** tenía por objetivo determinar los umbrales audiométricos absolutos de un paciente durante estimulaciones tonales.

Antes de realizar un audiograma tonal, el audiometrista debió asegurarse de la integridad del conducto auditivo externo. El examen estándar comprendía la determinación de los umbrales audiométricos en conducción aérea (CA) para las frecuencias de 128 a 8 192 Hz, por paso de una octava o una semioctava. El examen continuó con la conducción ósea (CO) para las mismas frecuencias, salvo en la frecuencia de 8000 Hz, en la cual no se explora la vía ósea.

En el estudio de la vía aérea, el examen debía comenzar por el oído menos sordo. La primera frecuencia probada era la frecuencia 1 024 Hz. Las primeras intensidades de estímulo debían ser fuertes, con el fin de que el paciente comprendiese correctamente el principio de la prueba. La búsqueda del umbral se realizó mediante el método de intensidad decreciente: el estímulo comienza por intensidades sonoras fuertes que van disminuyendo hasta la desaparición de la señal. Para el paciente este método es más sencillo. Las frecuencias probadas son, a partir de la frecuencia de 1 024 Hz, las frecuencias agudas (2 048 a 9 192 Hz) y después las frecuencias graves (512 hasta 128 Hz). Posteriormente se realizó estudio de la vía ósea. La técnica de búsqueda de los umbrales es idéntica a la empleada en la conducción aérea.

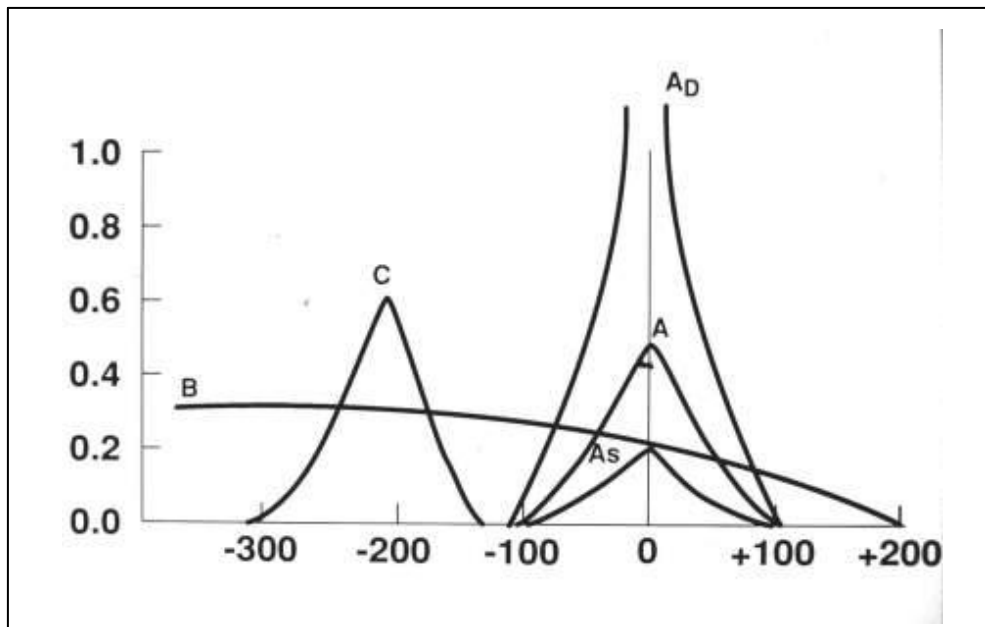
El examen de conducción ósea debía completarse sistemáticamente con una prueba de Weber para las frecuencias de 256 a 4 096 Hz.

El vibrador se colocó sobre la frente y la intensidad de estímulo se fija entre 15 y 20 dB por encima del umbral de la percepción de los sonidos. El paciente debe indicar el lado en el que percibe el sonido. La prueba de Weber debía ser perfectamente coherente con el audiograma realizado. Una discordancia entre estos dos parámetros requiere la búsqueda de un error de enmascaramiento. La estimulación de un oído puede producir un estímulo del oído opuesto cuando el sonido sobrepasa 60 dB en conducción aérea y cualquiera que sea la intensidad de estímulo en conducción ósea. En conducción aérea se debe realizar siempre enmascaramiento. El tipo de enmascaramiento que se utilizó se basa en el empleo de un ruido blanco cuyo delta de ensordecimiento era de 15-20 dB. Si el Rinne del oído que debía enmascarse era importante (superior a 45 dB con ruido blanco), era necesario realizar una prueba de Rainville.

- **La timpanometría** midió las variaciones de impedancia del oído medio en el transcurso de variaciones de presión aplicadas en el conducto auditivo externo. La timpanometría permitió comprobar simultáneamente la mecánica del tímpano, de la cadena de los huesecillos y de las cavidades del oído medio. La curva obtenida es el timpanograma. En la práctica clínica distinguimos 5 tipos de curvas: A, As, Ad, B y C (*Gates GA y cols, 1986*), (*Melcher JR y cols, 1996*):

- Curva A: curva con techo normal, en forma de pagoda. Máximo de distensibilidad entre +50 y -100 mm de agua. Indica que el sistema tímpanoosicular funciona con normalidad.
- Curva As: pico centrado pero con una admitancia muy baja. Indica rigidez en el sistema tímpanoosicular.
- Curva Ad: pico centrado con distensibilidad muy marcada. Indica una desconexión de la cadena osicular.
- Curva B: curva aplanada. Indica la inexistencia de aire en el oído medio.

- Curva C: curva desplazada a presiones negativas. Indica mal funcionamiento tubárico.



*Fig. 7 Curvas de timpanometría. Clasificación de Jerger
(Tomado de www.audiology.wordpress.com)*

El aparato utilizado es el impedanciómetro (*modelo GSI-33 Middle Ear Analyzer*). La sonda debía ser insertada de forma hermética en el conducto auditivo externo, comprobándose la ausencia de fugas.

- **Estudio del reflejo estapedial:** Este reflejo está desencadenado por un estímulo sonoro, suficientemente intenso, que provoca una contracción bilateral del músculo del estribo y que limita el hundimiento del estribo en las cavidades del oído interno. El impedanciómetro proporcionaba los estímulos acústicos, con la posibilidad de estudiar varias frecuencias e intensidades.

- Se realizó la **videonistagmografía** como método de registro de análisis del nistagmo que representa la respuesta vestíbulo-óculo-motora principal.

Para esta prueba fue preciso seguir una serie de recomendaciones. En particular, debía quedar claro qué medicaciones toma el paciente y qué medicaciones ha tomado el día antes de la prueba (tranquilizantes, antihistamínicos, hipnóticos, tratamientos antivertiginosos, antigripales y anticatarrales) que deben ser suspendidos al menos dos días antes de la exploración y había que asegurarse de que no existiese infección en el oído externo y de que la membrana timpánica estuviese íntegra.

El paciente debía acudir en ayunas para la realización de la prueba y era especialmente importante evitar la ingesta de alcohol y café en los dos días antes. No se debía fumar cinco horas previo a la realización de la prueba, dada la interferencia de la nicotina con el sistema oculomotor y vestibular, tanto central como periférico que puede determinar la aparición de un nistagmo vertical superior y una modificación en el reflejo vestibulo-óculo-motor caracterizada por un aumento de la frecuencia y disminución de la amplitud del nistagmo rotatorio.

La prueba se realizó en una habitación en total oscuridad y con los ojos abiertos para minimizar al máximo la iluminación y evitar la supresión visual con el paciente en decúbito supino con la cabeza elevada sobre la horizontal, formando un ángulo de 30 ° sin flexionar el cuello.

El paciente era portador de una máscara cerrada, que sirve para anular la fijación visual, haciendo el papel de unas gafas de Frenzel en las que las lentes de exploración son sustituidas por las cámaras de vídeo situadas frente a los ojos.

Era necesario una fuente de infrarrojos con el objeto de iluminar el ojo.

La calibración que se realizaba previamente al estudio sigue un sistema de ajuste que simplifica significativamente el cálculo de la intensidad del nistagmo y es un método doble de calibración: eléctrica y biológica. La primera

consistía en que la señal emitida por el sistema de registro de valores posea un valor determinado de deflexión en la línea de base. A continuación, se realizó la calibración biológica, en la que se le pide al paciente que dirija la mirada entre dos puntos fijos alternativamente, de tal manera que, entre los dos, el ojo tiene que realizar un movimiento angular específico de 10-20 °.

Entre los artefactos destacó el parpadeo. Era necesario advertir y mantener en alerta al paciente sobre dicho fenómeno, que, voluntariamente, podía eliminarse en la gran mayoría de los casos. Se le recordó al paciente que durante la realización de la prueba debía permanecer con los ojos abiertos, pudiendo cerrarlos en los períodos en los que se realicen descansos durante la prueba.

La videonistagmografía (*modelo Ulmer*) consta a su vez de la realización de diferentes pruebas, que fueron realizadas a cada paciente:

- *A. Estudio de la motilidad ocular extrínseca* que incluía las sacadas y el seguimiento.

1. Las sacadas constituyen una gran variedad de movimientos oculares rápidos, caracterizados por una primera parte o pulso que mueve el ojo rápidamente a una nueva posición seguido de un segundo movimiento que mantiene el ojo en dicha posición. La prueba se realizó pidiendo al paciente que fijase la vista entre dos puntos alternativamente. Era muy importante que el paciente dirigiese la mirada hacia los objetivos visuales sin mover la cabeza, porque de esa forma resultaría la aparición de sacadas de baja amplitud.

Las sacadas podían clasificarse en fijas, cuando el desplazamiento entre dos puntos es idéntico y aleatorias cuando el desplazamiento varía entre dos puntos.

Antes de comenzar la evaluación del registro era muy importante cerciorarse de que la prueba se había realizado de manera óptima, ya que factores como el nerviosismo, estado de alerta, sedación e incluso la propia postura, podían invalidar el estudio.

2. *El seguimiento* que constituye un reflejo cuyo estímulo es el movimiento de la imagen sobre la superficie de la retina, para así permitir una visión correcta del mismo siempre que el desplazamiento sea inferior a 2°/s. Durante la prueba, el paciente se encontraba sentado con la cabeza fija en un ambiente de total oscuridad, en el cual se le pide que siga con la vista un punto que se desplaza frente a él, que describe un movimiento sinusoidal. Desde el punto de vista cualitativo se valoró el aspecto de la sinusoide que genera el paciente, que debía ser lo más parecida a la representación gráfica del estímulo. El paciente fue avisado previamente de evitar parpadeo, así como de que debía presentar atención ya que la falta de la misma podía alterar el resultado de la prueba.

- *B.* Posteriormente se estudió el *nistagmo espontáneo*, constituido por el registro de los movimientos oculares en ausencia de estímulo vestibular ni visual. Es importante definir que se habla de nistagmo espontáneo cuando aparece en la posición primaria de la mirada con el paciente sentado.

A la hora de registrar el nistagmo, era muy importante considerar la posición de una mirada. Era importante mantener un cierto nivel de alerta durante la prueba, pidiendo al paciente que cuente números, conversando mientras se le indicaba lo que tiene que hacer.

- *C.* Después se analizó el *nistagmo de posición*. En esta prueba se valoró la acción de la gravedad en los receptores vestibulares en una serie de posiciones concretas y en condición estática. Las posiciones que se estudiaron fueron las siguientes: 1) decúbito supino con el cuerpo horizontal a la misma

altura que la cabeza, 2) decúbito lateral derecho, 3) decúbito lateral izquierdo y 4) la hiperextensión cefálica. En todos los casos era muy importante hacer mención de que los cambios de postura deben realizarse lentamente, evitando la influencia del desplazamiento en el registro.

En cada una de las posiciones se determinó la existencia o no del nistagmo, su intensidad medida como valor de fase lenta media y su dirección. Los errores en la prueba venían determinados por una mala realización de la técnica, como era el hecho de comenzar el registro rápidamente una vez que se adopta la postura en estudio, con lo que aparecía un nistagmo derivado de la movilización del paciente y también por una mala preparación del paciente, que podía hacer perder la alerta necesaria para evitar la supresión del nistagmo o que el paciente lleve los ojos hacia uno de los dos lados.

- *D.* También se realizó la *maniobra de Dix-Hallpike* donde se valoró la existencia de un nistagmo de posicionamiento, que se traduce en la respuesta vestíbulo-óculo-motora durante el cambio de posición y que debe ser claramente diferenciado del nistagmo de posición.

Si durante el registro se observaba nistagmo, se repetía de nuevo la maniobra hasta que desapareciese la sintomatología vestibular o el nistagmo, para comprobar el fenómeno de fatiga. Una vez terminada la prueba sobre ese lado, se determinó el mismo procedimiento sobre el lado contrario.

En el registro se comprobó la existencia de una respuesta nistágmica. En caso de que éste apareciese, debían estudiarse una serie de características como son: latencia, sentido, fatigabilidad y el nistagmo de recuperación.

- *E. Las pruebas calóricas* tienen como objetivo la estimulación del receptor vestibular de los conductos semicirculares laterales de cada lado a diferentes temperaturas, lo cual genera una respuesta nistágmica que permite

determinar la actividad refleja desde cada oído, así como su integración en el SNC. Permite explorar cada oído por separado e inducir en él el reflejo vestíbulo-óculo-motor.

Las limitaciones para la movilización cervical debían ser valoradas antes de la realización del estudio con el objeto de evitar ciertas maniobras que podrían tener consecuencias desagradables en algunos pacientes.

Otro aspecto muy importante era la condición sensorial y anatómica del ojo, motivo por el cual se debía realizar un estudio de la frecuencia nistágmica mediante gafas de Frenzel o con la VNG.

Un grupo de pacientes que merecían especial atención eran aquellos en los que, por su grado de sordera, era conveniente tener a su disposición material escrito, que les hiciese comprender el objeto y procedimiento del estudio.

La prueba se realizó en una habitación con oscuridad. La posición del paciente era muy importante, pues se debe posicionar al paciente con la cabeza elevada sobre la horizontal a 30° pero sin flexionar el cuello.

A continuación se procedía a irrigar uno de los oídos con agua a 44 ° C y luego el otro oído a idéntica temperatura para posteriormente pasar al primero oído con agua a 30 ° C, y terminando con el contrario a dicha temperatura.

El paciente debía realizar alguna actividad mental que permitiese evitar el fenómeno de supresión central de la respuesta, como por ejemplo conversar con la persona que realizaría el estudio. Para continuar con la siguiente estimulación, podía utilizarse como criterio la ausencia de clínica vestibular, o más recomendable aún la desaparición de la respuesta nistágmica. A lo largo de la prueba y en cada estimulación se debía suprimir el nistagmo calórico y

ello se conseguía presentando un estímulo luminoso (dentro de la máscara) o se retiraba la máscara del que no registraba y se le pedía al paciente que fijase la vista en un punto. Se recomendaba realizar el estudio en las cuatro irrigaciones, para evitar un sesgo inadecuado de paresia canalicular o preponderancia direccional si se hacía en un solo oído o con temperaturas diferentes.

Finalmente, con el valor de la velocidad de la fase lenta máximo o con el promedio de la velocidad de la fase lenta de los nistagmos en el período de culminación se confeccionó el resumen gráfico y cuantitativo en la prueba. La *gráfica de Frey* de la velocidad de la fase lenta del nistagmo, es una derivación de la *mariposa de Clausen*. En ella se transcribían los resultados obtenidos para el oído derecho y para el oído izquierdo.

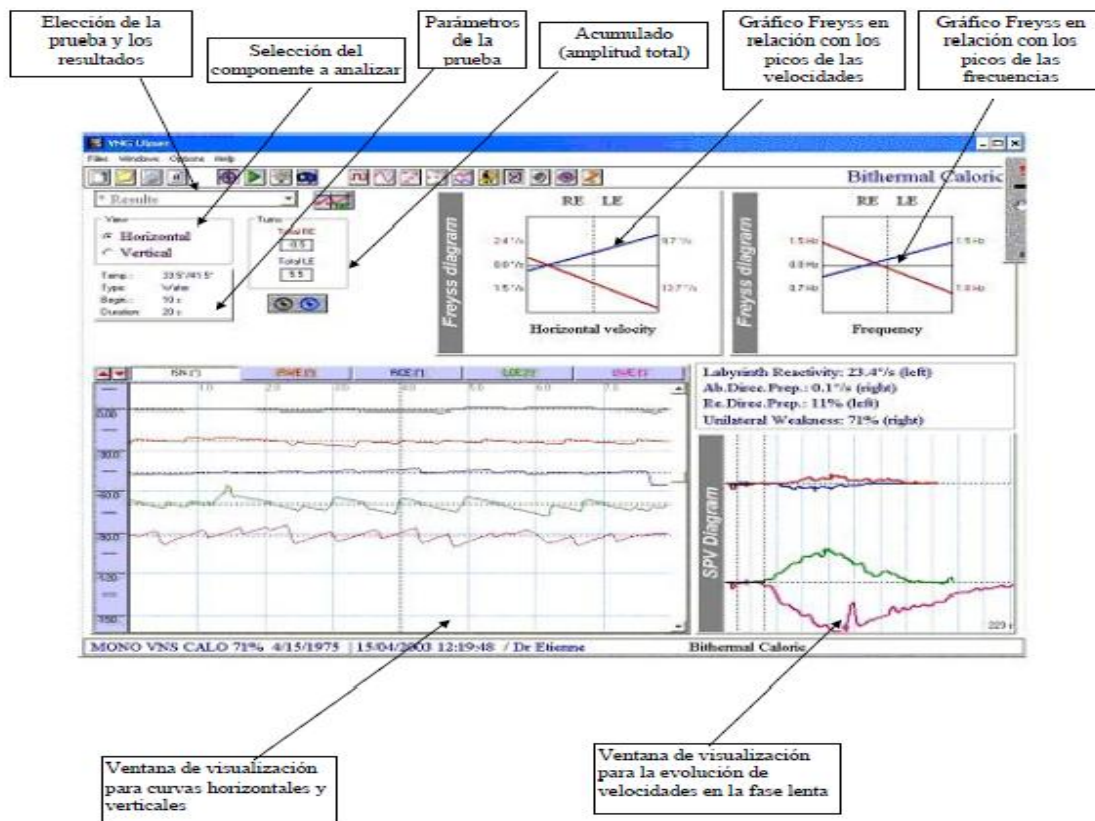


Fig. 8 Representación de la prueba calórica (Tomada de Manual de VNG Ulmer)

4.3 Pruebas complementarias radiológicas

Se realizó en primer lugar una *gammagrafía ósea* para conocer los focos de captación provocados por la EOP. Es la exploración de elección ante la sospecha radiológica de la enfermedad, ya que permite definir con seguridad el mapa esquelético afectado, con una irradiación menor que con los estudios radiológicos anteriormente empleados. La utilización sistemática de la gammagrafía ha reducido los casos monostóticos a un 7,5 %. Esta prueba se realiza previamente a la exploración otorrinolaringológica, cuando el paciente ya es diagnosticado de EOP por parte del Servicio de Reumatología. Además nos permite realizar un seguimiento de la enfermedad.

Este procedimiento de radiología nuclear, utiliza una pequeña cantidad de una sustancia radiactiva llamada radionúclido, que se acumula en las áreas donde el metabolismo óseo está alterado o donde existe un crecimiento óseo anormal. En este caso en concreto, el radionúclido o trazador que se utiliza es el difosfonato de tecnecio. Éste, emite una radiación gamma que es captada por un escáner que procesa la información y la transforma en una foto. Las áreas en las que se concentra el radionúclido son “zonas calientes” y ello se debe al aumento del metabolismo o actividad celular.

Se colocó una vía intravenosa, generalmente en la mano o en el brazo para inyectar el radionúclido. Durante la prueba, el radionúclido se concentra en el tejido óseo durante 1 a 3 horas. Durante el período de espera, se solicitó al paciente que bebiese agua para eliminarlo del tejido óseo. Posteriormente, cuando se ha producido la concentración del radionúclido en tejido óseo, se debe eliminar el contenido de la vejiga porque puede artefactar la prueba.

Finalmente, el escáner se moverá lentamente sobre el cuerpo del paciente varias veces, para detectar los rayos gamma emitidos por el radionúclido en el tejido óseo.

El rastreo se realiza habitualmente en cuatro fases que son:

- Primera fase o angiograma con radionúclidos: en el primer minuto tras la inyección. Se obtienen imágenes cada dos segundos que muestran las imágenes del trazador distribuidos por los vasos sanguíneos principales.
- Segunda fase o rastreo de “pool vascular”: entre el primer y tercer minuto tras la inyección del radiofármaco; se detecta actividad a nivel del espacio vascular y extravascular (partes blandas) antes de ser captado por el hueso.
- Tercera fase o rastreo óseo estático: se produce a las 2 o 3 horas tras la introducción del radiofármaco y revela su distribución en el hueso. Esta fase puede dividirse en 2 etapas, en la primera el isótopo difunde pasivamente a través de los capilares óseos, mientras que la segunda, el radionúclido se concentra en el hueso.
- Cuarta fase: imagen estática a las 24 horas de la inyección del radionúclido.

En segundo lugar se realizó una *TAC de peñasco de temporal* a todos los pacientes que presentaron afectación craneal gammagráfica. Las estructuras que se tuvieron en cuenta en la realización de la TAC fueron:

- cadena osicular
- cápsula ótica
- canal de Falopio
- vestíbulos y canales semicirculares
- cóclea
- conducto auditivo interno

En un primer paso, se seleccionaron dos planos perpendiculares de las imágenes de la TAC (axial y coronal), a partir de los datos en tres dimensiones

utilizando un software de análisis digital de imágenes. Se seleccionó en primera instancia el plano axial que incluía una sección del diámetro máximo en todo el conducto auditivo interno. En esta imagen también se incluyeron el vestíbulo y regiones de los laberintos coclear y vestibular. La línea de rotación entre los planos axial y coronal fue la línea que pasó por el centro del conducto auditivo interno.

En un segundo paso, se midieron la longitud, el diámetro medio de longitud y el diámetro mínimo del conducto auditivo interno en los planos axial y coronal. La medición de las dimensiones del conducto auditivo interno se llevó a cabo con el procesamiento digital de imágenes. Finalmente, se realizaron los cálculos del promedio (tanto axial como coronal) de longitud y diámetro medio, para simplificar el análisis de datos.

Se realizó el estudio de forma independiente para el oído derecho e izquierdo. Se tomaron de 30 a 50 imágenes con un grosor de corte de 1 mm en la región temporal de cada sujeto en el plano axial.

El análisis de las imágenes se llevó a cabo a través de un software con un algoritmo de interpolación que se utilizó para traducir los datos de las imágenes.

4.4 Informatización de los diferentes protocolos

La información recogida de las entrevistas, se centralizaron en una base de datos. Cada paciente, reunió diversos registros que especificaron los siguientes tipos de datos:

- **Datos de Filiación:**
 - Nombre y Apellidos
 - Edad
 - Sexo

- Actividad Profesional
- **Antecedentes Personales:**
 - Antecedentes ORL
 - Cirugía otológica previa
 - Enfermedades metabólicas
 - Enfermedades cardiovasculares
 - Enfermedades Hematológicas
 - Tratamiento actual
- **Antecedentes Familiares:**
 - Antecedentes ORL
- **Signos y síntomas:**
 - Otalgia
 - Otorrea
 - Hipoacusia
 - Acúfenos
 - Síntomas Vestibulares:
 - Crisis con giro de objetos
 - Crisis con inestabilidad
 - Duración de las crisis (segundos, minutos, horas, días)
 - Cortejo vegetativo en las crisis
 - Clínica coclear con las crisis (hipoacusia, acúfeno, plenitud ótica)
 - Asociación de síntomas migrañosos
- **Exploración física:**
 - Otoscopia
 - Rinoscopia
 - Nasofibrolaringoscopia
 - Exploración vestibular
 - Nistagmo espontáneo
 - Romberg

- Jendrassik
- Barany
- Unterberger
- MAC y MOC
- Pruebas posicionales (sólo si precisa)
- **Pruebas complementarias ORL:**
 - Audiometría tonal liminar
 - OD
 - OI
 - Timpanometría
 - OD
 - OI
 - Reflejo estapedial
 - OD
 - OI
 - Videonistagmografía
 - Resultado de la prueba calórica
- **Pruebas complementarias radiológicas:**
 - Gammagrafía con Tecnecio 99
 - Localización de la captación
 - TAC de peñascos temporales:
 - Alteraciones en la cadena osicular
 - Alteraciones de la cápsula ótica
 - Alteraciones en el canal del Falopio
 - Alteraciones cocleares
 - Alteraciones en el vestíbulo y canales semicirculares
 - Estrechamiento a nivel del CAI

La informatización de los datos siguió dos procedimientos estandarizados. Primeramente se registraron en unos formularios en papel destinados para tal fin, siguiendo las normas de la buena práctica clínica. Se guardaron archivados los originales de recogida de datos y los cuestionarios para cualquier consulta posterior.

Se empleó un programa de ordenador que permitió introducir los datos directamente según el protocolo. La introducción directa de los datos en un soporte electrónico evita los errores de transcripción al grabar los datos a partir del papel. Por otro lado este programa realizó controles de calidad de los datos introducidos para evitar la introducción de datos incoherentes o valores inconsistentes reduciendo así la probabilidad de errores.

Las bases de datos generadas se almacenaron en varias copias de seguridad. Cualquier modificación posterior a la base de datos considerada como definitiva fue documentada conforme a las normas de la buena práctica clínica.

4.5 Variables analizadas

4.5.1 Edad

La edad se muestra como variable cuantitativa. Se comprobó que la edad sigue una distribución normal. La enfermedad es muy poco frecuente antes de los 40 años y presenta un pico máximo a los 65 años de edad. Dicho hecho, se constata en la muestra de nuestro estudio.

4.5.2 Sexo

El sexo se muestra como una variable cualitativa con dos posibles categorías, sexo masculino y femenino.

4.5.3 Antecedentes personales patológicos

Son un tipo de variable cualitativa. Distinguimos antecedentes personales de tipo cardiovascular como son hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemias. También alteraciones hematológicas como talasemia.

Se podían obtener seis posibles respuestas: ausencia de antecedentes personales patológicos, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, hipertensión arterial y dislipemia, hipertensión y diabetes mellitas y finalmente asociación hipertensión arterial, dislipemia y talasemia.

4.5.4 Cirugía otológica previa

La realización o no de cirugía otológica previa era una variable de tipo cualitativo. Como ya se ha mencionado previamente, todos aquellos pacientes con EOP que precisaron de cirugía otológica previa, fueron casos de timpanotomía exploradora por sospecha de otoesclerosis. Fueron dos las posibles respuestas: ausencia o presencia de cirugía otológica anterior a la entrevista.

4.5.5 Ototoxicidad

Es una variable de tipo cualitativo. En este caso las posibles respuestas eran cuatro: ausencia de exposición a fármacos ototóxicos, exposición a salicilatos, exposición a antiinflamatorios no esteroideos y exposición a aminoglucósidos.

4.5.6 Traumatismo acústico

Se trata de una variable de tipo cualitativo que hace referencia a la exposición prolongada de ruido que puede generar trauma acústico. Es una variable dicotómica en la que sólo existen dos posibles respuestas: exposición prolongada a ruido y ausencia de exposición prolongada a ruido.

4.5.7 Sintomatología

Durante la anamnesis se recogió la sintomatología que describían los pacientes. Se trata de una variable cualitativa. Las posibles respuestas fueron ocho: ausencia de síntomas, hipoacusia, acúfenos, vértigo, asociación de hipoacusia y acúfeno, asociación de hipoacusia y vértigo, asociación de acúfenos y vértigo y finalmente asociación de hipoacusia, acúfenos y vértigo.

4.5.8 Tipo de hipoacusia

Es una variable de tipo cualitativo. Se evaluaron para cada paciente ambos oídos por separado. Las posibles repuestas para esta variable eran: normoacusia, hipoacusia transmisiva, hipoacusia mixta y finalmente hipoacusia neurosensorial.

4.5.9 Media auditiva

Se trata de una variable de tipo cuantitativo. Se evaluó para cada grupo de pacientes el umbral auditivo, de forma independiente para el oído derecho y oído izquierdo.

4.5.10 Curvas de timpanometría

Se realizó timpanometría en cada oído a cada paciente y posteriormente se evaluó el tipo de curva obtenido. Se trata de una variable cualitativa y existían cuatro posibles resultados que son: curva A, curva As, Curva B y curva C.

4.5.11 Reflejo estapedial

Se trata de una variable cualitativa. Se realizó en todos los pacientes estudiando oído derecho e izquierdo por separado. Es también una variable dicotómica y las dos posibles respuestas eran: presencia de reflejo del estribo o ausencia del reflejo del estribo.

4.5.12 Déficit vestibular

De nuevo se trata de una variable de tipo cualitativo y dicotómica. Existían por tanto dos posibles respuestas: ausencia de déficit vestibular o presencia de déficit vestibular.

4.5.13 Alteraciones gammagráficas

Se valoraron durante el estudio las alteraciones presentes en la gammagrafía ósea. Se trata de una variable de tipo cualitativo. Tres eran las posibles respuestas: afectación gammagráfica extracraneal, afectación gammagráfica craneal no temporal y afectación gammagráfica craneal y temporal.

4.5.14 Alteraciones en TAC de peñascos

Finalmente se estudiaron las alteraciones en la TAC. Es una variable de tipo cualitativo y las posibles respuestas fueron siete: ausencia de alteraciones, decalcificación difusa, asociación de decalcificación difusa y alteración de la cápsula ótica, asociación de decalcificación difusa, alteración de cápsula ótica y alteración del canal facial, asociación de decalcificación difusa, alteración de la cápsula ótica y estrechamiento del CAI, asociación de decalcificación difusa y alteración de la ventana oval y finalmente rechazo a la realización de la prueba.

4.6 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de este estudio se ha utilizado el programa informático *SPSS*® versión 19 para Windows Vista.

Se ha realizado un análisis descriptivo y una comparación de muestras.

Para la comparación de variables cuantitativas se ha utilizado la prueba T de Student :

- La prueba T Student para la determinación de las diferencias entre dos medias muestrales y para la construcción del intervalo de confianza para la diferencia entre las medias de dos poblaciones cuando se desconoce la desviación típica de una población y ésta debe ser estimada a partir de los datos de una muestra. La distribución T de Student es la distribución de probabilidad del cociente:

$$\frac{Z}{\sqrt{V/\nu}}$$

dónde

- Z tiene una distribución normal de media nula y varianza 1
- V tiene una distribución Chi-cuadrado con ν grados de libertad
- Z y V son independientes

El procedimiento para el cálculo del intervalo de confianza basado en la T de Student consiste en estimar la desviación típica de los datos S y calcular el

error estándar de la media $= \frac{S}{\sqrt{n}}$, siendo entonces el intervalo de confianza

para la media = $= \bar{X} \pm t_{\alpha/2, n-1} \frac{S}{\sqrt{n}}$.

Es este resultado el que se utiliza en el test de T Student: puesto que la diferencia de las medias de muestras de dos distribuciones normales se distribuye también normalmente, la distribución t puede usarse para examinar si esa diferencia puede razonablemente suponerse igual a cero.

Para el análisis de las variables cualitativas se ha utilizado la prueba de Chi-cuadrado (χ).

- La prueba de independencia Chi-cuadrado, nos permite determinar si existe una relación entre dos variables categóricas. Es necesario resaltar que esta prueba nos indica si existe o no una relación entre las variables, pero no indica el grado o el tipo de relación; es decir, no indica el porcentaje de influencia de una variable sobre la otra o la variable que causa la influencia. La prueba de independencia del Chi-cuadrado, parte de la hipótesis que las variables son independientes; es decir, que no existe ninguna relación entre ellas y por lo tanto ninguna ejerce influencia sobre la otra. El objetivo de esta prueba es comprobar la hipótesis mediante el nivel de significación, por lo que sí el valor de la significación es mayor o igual que el Alfa (0.05), se acepta la hipótesis, pero si es menor se rechaza. Por tanto, se considera estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Para realizar este contraste se disponen los datos en una tabla de frecuencias. Para cada valor o intervalo de valores se indica la frecuencia absoluta observada o empírica (O_i). A continuación, y suponiendo que la hipótesis nula es cierta, se calculan para cada valor o intervalo de valores la frecuencia absoluta que cabría esperar o frecuencia esperada ($E_i = n \cdot p_i$, donde n es el tamaño de la muestra y p_i la probabilidad del i -ésimo valor o intervalo de valores según la hipótesis nula). El estadístico de prueba se basa en las diferencias entre la O_i y E_i y se define como:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}. \quad \chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}.$$

Este estadístico tiene una distribución Chi-cuadrado con $k-1$ grados de libertad si n es suficientemente grande, es decir, si todas las frecuencias esperadas son mayores que 5.

**V. RESULTADOS:
ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y ESTADÍSTICO**

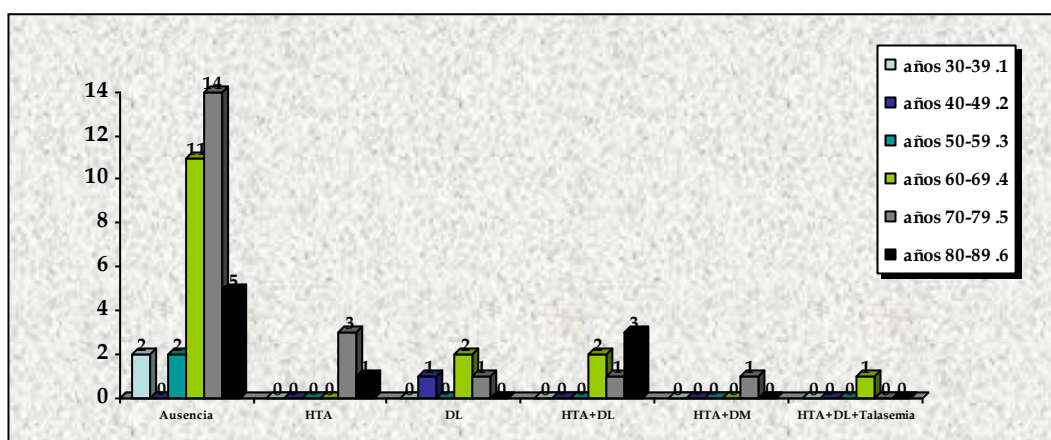
El tamaño muestral para el grupo control fue de 50 pacientes. En el grupo de los casos, la muestra estuvo conformada también por 50 pacientes, de los cuales 30/50 (60%) fueron enfermos de Paget sin afectación craneal gammagráfica, 13/50 (26%) eran enfermos de Paget con afectación craneal sin afectación del peñasco del hueso temporal y finalmente 7/50 (14%) eran enfermos de Paget con afectación craneal y temporal.

5.1 Edad

Se realizó una subclasificación en grupos etarios según los rangos de edad: grupo 1 (30-39 años), grupo 2 (40-49 años), grupo 3 (50-59 años), grupo 4 (60-69 años), grupo 5 (70-79 años) y grupo 6 (80-89 años).

En el grupo control, la mayor parte de los pacientes, pertenecían a los grupos 4 y 5, siendo éste último el que albergaba un mayor número, con 15/50 pacientes (30%), con edades comprendidas entre 70-79 años. El grupo menos frecuente fue el 1 (30-39 años) con 2/50 (4%) de pacientes. La media de edad fue 73,34 años y la mediana 69 años.

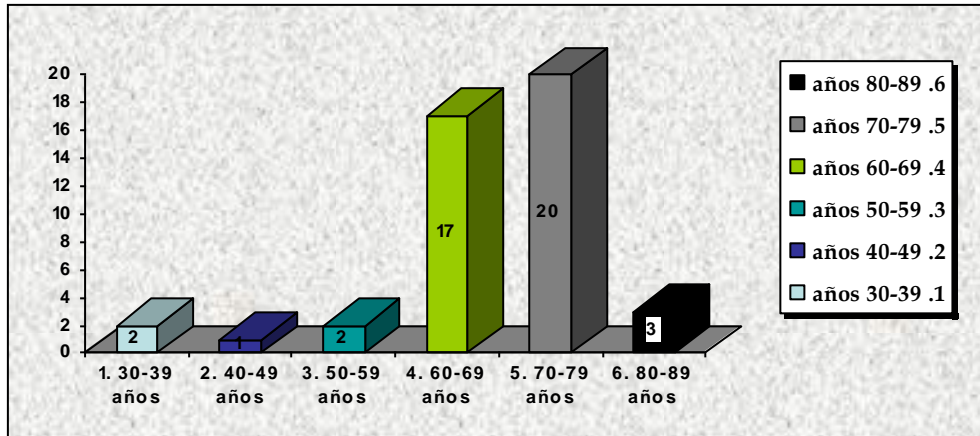
Gráfico 1. Distribución del grupo control según rangos de edad



El grupo de los casos, estaba constituido por pacientes con edades comprendidas entre 30 y 87 años, siendo la media de la edad en dicho grupo

71,18 años y la mediana de 73 años. Al igual que en el grupo control, los grupos etarios de mayor prevalencia fueron el 4 y 5, siendo éste último el más frecuente con 20/50 (40%) de los pacientes. De nuevo, el grupo menos frecuente fue el 1, constituido por 2/50 (4%) de pacientes.

Gráfico 2. Distribución del grupo casos según rangos de edad



En el análisis estadístico se utilizó la prueba T-Student por tratarse de una variable métrica.

En primer lugar, realizamos el estudio comparativo entre el grupo control y el grupo casos.

- Comparamos en primer lugar el grupo control con los enfermos de Paget sin afectación craneal. La media de edad en el grupo control fue de 73,34 años y en los enfermos de Paget sin afectación craneal fue 68,96 años. El valor de la diferencia para T- Student fue de 4,38 y $p=0,086$ por lo que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.
- Por otro lado comparamos el grupo control con los enfermos de Paget craneal sin afectación temporal. La media de edad fue en el grupo control de 73,34 años y en los enfermos de Paget con afectación craneal sin afectación temporal fue de 75,29 años.

El valor de la diferencia para T-Student fue 1,95 años y $p=0,068$ por lo que no se constataron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

- Finalmente comparamos el grupo control con los enfermos de Paget craneal y temporal. La media de edad del grupo control fue 73,34 años y en los enfermos de Paget con afectación craneal y temporal fue 79,16 años. El valor de la diferencia para T- Student fue 5,82 años y el valor de $p=0,058$ por lo que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

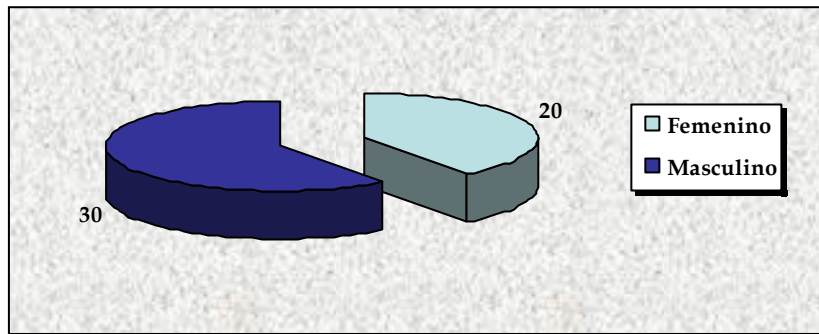
Se llevó a cabo la comparación de los casos entre sí:

- Tras comparar el grupo de enfermos de Paget sin afectación craneal y los enfermos de Paget con afectación craneal, obtuvimos una media para el grupo sin afectación craneal de 68,96 años y en el grupo de enfermos de Paget con afectación craneal fue 76,64 años. El valor de la diferencia fue -7,68 años y el valor de $p=0,051$ por lo que no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.
- Por último, comparamos el grupo de enfermos de Paget con afectación craneal sin afectación del hueso temporal, con una media de edad de 76,64 años y los pacientes con Paget con afectación craneal y temporal fue 79,16 años. El valor de la diferencia fue -2,52 años y $p= 0,223$ por lo que no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

5.2 Sexo

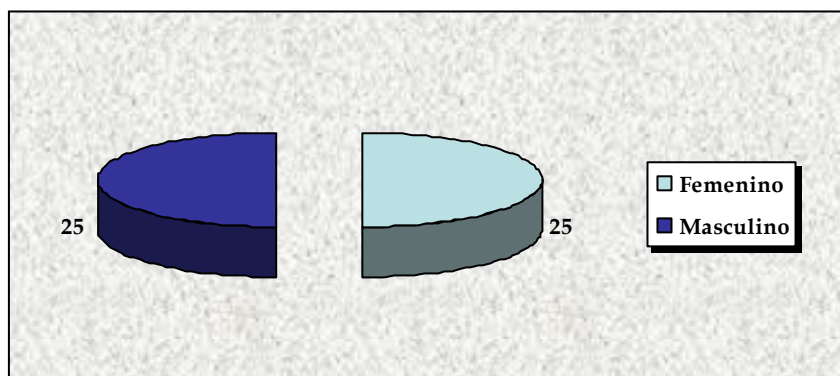
En el grupo control, la muestra estuvo constituida por 30/50 varones (60%) y 20/50 mujeres (40%).

Gráfico 3. Distribución de la variable sexo. Grupo control



En el grupo de los casos, la distribución fue homogénea, 25 hombres y 25 mujeres.

Gráfico 4. Distribución en el grupo de los casos de la variable sexo

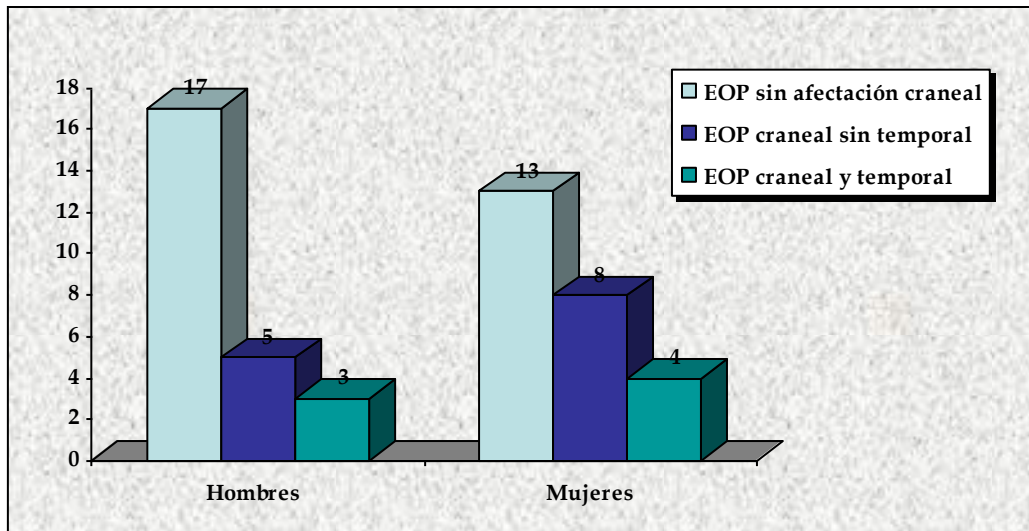


Analizamos la distribución en los distintos grupos de casos, que fue la siguiente:

- Entre los enfermos de Paget sin afectación craneal 13/30 (43,33%) eran mujeres y 17/30 (56,67%) eran hombres.
- En el grupo de enfermos de Paget con afectación craneal sin afectación temporal 8/13 (61,54%) fueron mujeres y 5/13 (38,46%) eran hombres.

- Finalmente, en el grupo de pacientes con EOP craneal y temporal, 4/7 (57,14%) fueron mujeres y 3/7 (42,86%) fueron hombres.

Gráfico 5. Distribución de la variable sexo entre los grupos EOP.



Mediante el test Chi-cuadrado, realizamos el estudio estadístico, por tratarse de una variable no métrica.

En primer lugar comparamos el grupo control con los distintos grupos de enfermos de Paget:

- Comparamos el grupo control con los enfermos de Paget sin afectación craneal. El valor de la diferencia fue 0,086 y $p= 0,770$ por lo que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.
- Por otro lado, comparamos el grupo control con los enfermos de Paget craneal sin afectación temporal. El valor de la diferencia para Chi-cuadrado fue 1,933 y $p= 0,164$ por lo que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

- Finalmente comparamos el grupo control con los enfermos de Paget craneal y afectación temporal. El valor de la diferencia fue 0,730 y $p=0,393$ por lo que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Además, se realizó el estudio estadístico entre los distintos grupos de pacientes con EOP.

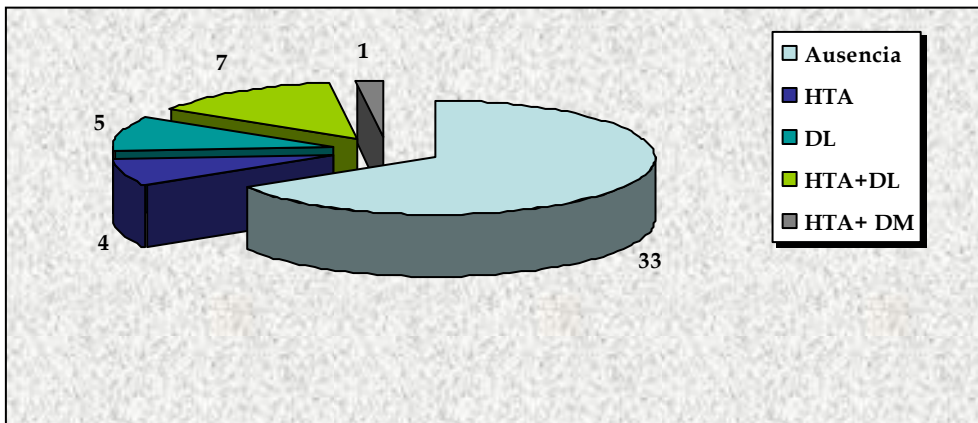
- Comparamos los enfermos de Paget sin afectación craneal con los enfermos de Paget con afectación craneal. El valor de diferencia fue 1,340 y $p=0,247$ por lo que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.
- Finalmente comparamos a los pacientes con enfermedad de Paget craneal sin afectación temporal con aquellos que sí la presentaban. El valor de la diferencia fue 0,037 y $p=0,848$ por lo que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

5.3 Antecedentes Personales

Se evaluaron los distintos antecedentes personales patológicos, que pudiesen interferir en la presencia de clínica cócleo-vestibular, diferenciando aquellos de tipo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia) y enfermedades hematológicas (en nuestro estudio se hace mención a la talasemia). Distinguimos por tanto los siguientes grupos: ausencia de antecedentes, hipertensión arterial, dislipemia, asociación de hipertensión arterial y dislipemia, asociación de hipertensión arterial y diabetes mellitus, y finalmente asociación de hipertensión arterial, dislipemia y talasemia.

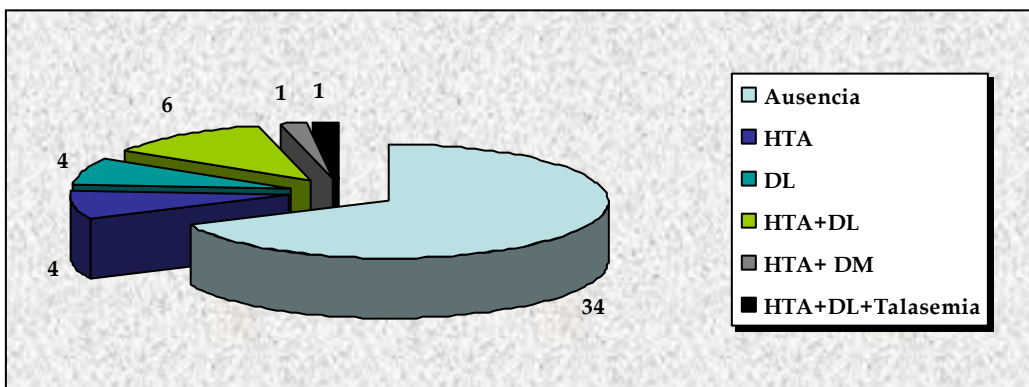
En el grupo control, existió predominio de la ausencia de antecedentes patológicos, ocurriendo en 33/50 (66%) de los pacientes. El antecedente personal más frecuente en este grupo fue la asociación de hipertensión arterial y dislipemia que sucedió en 7/50 (14%) y el menos frecuente fue la asociación de hipertensión arterial y diabetes mellitus que apareció en 1/50 (2%) de los pacientes.

Gráfico 6. Distribución de los AP patológicos en el grupo control



En el grupo de los casos, de nuevo lo más frecuente fue la ausencia de antecedentes personales patológicos, representado por 34/50 (68%) de los pacientes. Del mismo modo que en el grupo control, la asociación de hipertensión arterial y dislipemia fue el antecedente más frecuente, apareciendo en 6/50 (12%) de los pacientes. Las enfermedades menos frecuentes fueron la asociación de hipertensión arterial y diabetes mellitus en 1/50 (2%) y la asociación de hipertensión arterial, dislipemia y talasemia en 1/50 (2%) de los pacientes.

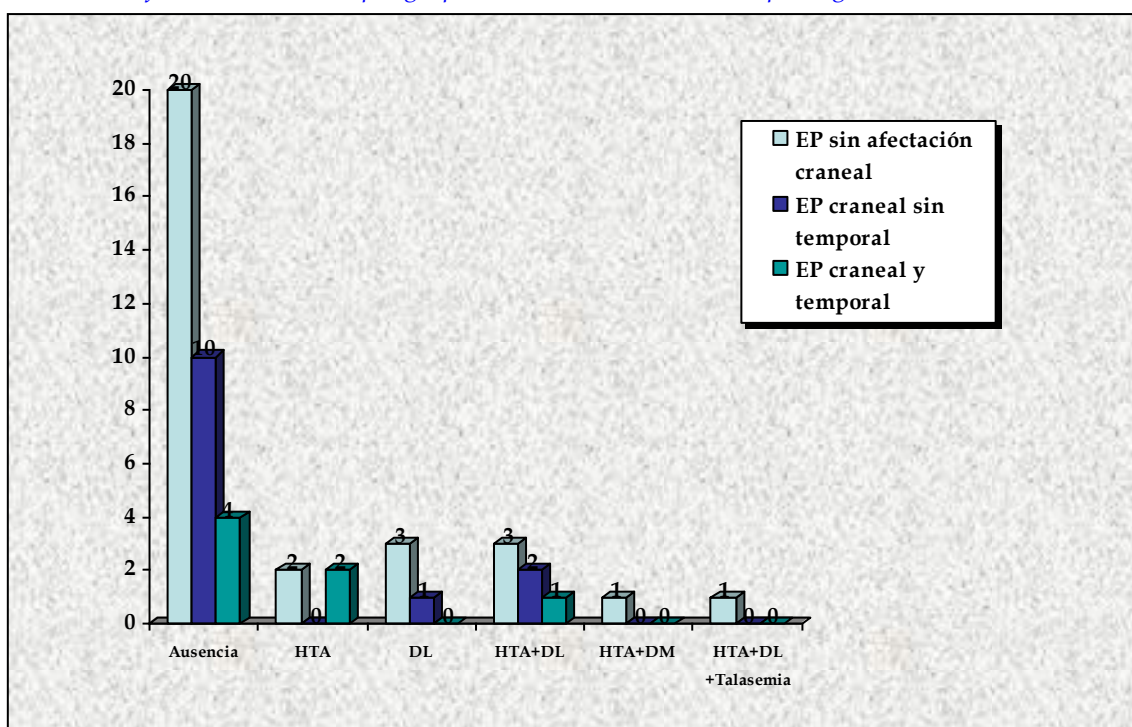
Gráfico 7. Distribución de los AP patológicos en el grupo de los casos



que se detallan a continuación:

- La ausencia de antecedentes personales apareció en 20/30 (66,66%) pacientes con EOP sin afectación craneal, 10/13 (76,92%) enfermos de Paget con afectación craneal sin afectación temporal y 4/7 (57,14%) enfermos de Paget con afectación craneal y temporal.
- La hipertensión arterial como síntoma aislado sucedió en 2/30 (6,67%) pacientes con EOP sin afectación craneal y en 2/7 (28,57%) pacientes con EOP craneal y temporal, no existiendo ningún paciente con este antecedente en el grupo de los enfermos de Paget craneal sin afectación temporal.
- La dislipemia como síntoma aislado, apareció en 3/30 (10%) pacientes con EOP sin afectación craneal y en 1/13 (7,69%) pacientes con EOP craneal sin afectación temporal.
- La asociación de hipertensión arterial y dislipemia se distribuyó de la siguiente forma: 3/30 (10%) enfermos de Paget sin afectación craneal, 2/13 (15,38%) pacientes con EOP con afectación craneal sin afectación temporal y finalmente en 1/7 (14,29%) pacientes con EOP craneal y temporal.
- La asociación de hipertensión arterial y diabetes mellitus aconteció sólo en 1/30 (3,33%) paciente con EOP sin afectación craneal.
- Por último, la asociación de hipertensión arterial, dislipemia y talasemia apareció en 1/30 (3,33%) paciente con EOP sin afectación craneal.

Gráfico 8. Distribución por grupos de EOP en la variable AP patológicos



En primer lugar, se realizó el estudio estadístico comparativo entre el grupo control y el grupo de los casos:

- Comparamos el grupo control con los enfermos de Paget sin afectación craneal. El valor obtenido de la diferencia para el estadístico Chi-cuadrado fue 1,998 siendo el valor de $p=0,368$ por lo que concluimos que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.
- Del mismo modo, se comparó el grupo control con los enfermos de Paget con afectación craneal sin afectación temporal. El valor de la diferencia fue en este caso de 2,561 y el valor de $p=0,634$ por lo que no existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- En último caso comparamos el grupo control con los enfermos de Paget que presentaron afectación craneal y temporal. El valor de la diferencia fue 3,448 y el valor de $p=0,486$, por lo que

tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

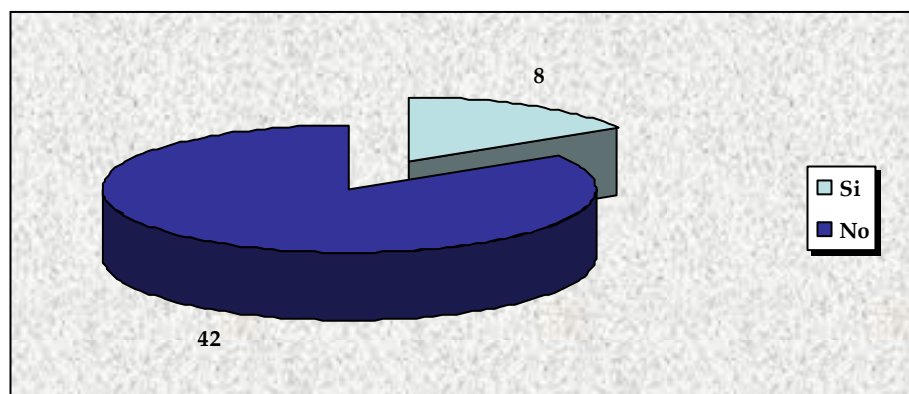
Por otro lado, se realizó un estudio comparativo entre los enfermos con Paget:

- Comparamos a los enfermos con Paget sin afectación craneal con aquellos que presentaron afectación craneal (con y sin afectación temporal), obteniendo un valor de la diferencia para Chi-cuadrado de 2,145 y $p=0,829$, por lo que concluimos que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.
- Por último, comparamos a aquellos enfermos con Paget craneal sin afectación temporal y a aquellos que presentaban Paget craneal y temporal. El valor obtenido de la diferencia para Chi-cuadrado fue 4,511 y $p=0,211$, por lo que concluimos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

5.4 Cirugía otológica previa

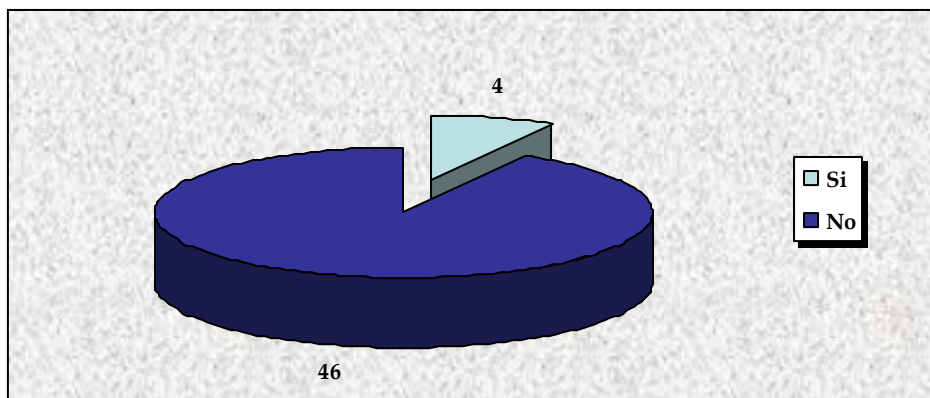
En el grupo control 42/50 (84%) de los pacientes, no presentaron antecedentes de cirugía otológica previa. Por el contrario, 8/50 (16%) relataron antecedente quirúrgico previo, de los cuales 7 de ellos habían precisado la realización de una miringotomía o colocación de drenajes transtimpánicos en la infancia por diagnóstico de otitis seromucosa (importante es destacar que en todos los casos, se constató a la exploración la integridad de la membrana timpánica, aunque en algunos casos existió la presencia de placas de miringoesclerosis) y en uno de ellos se realizó timpanotomía exploradora que confirmó la sospecha diagnóstica de otoesclerosis.

Gráfico 9. Distribución de la variable cirugía otológica previa en el grupo control



En el grupo de los casos, 4/50 (8%) presentaron antecedente de cirugía otológica previa, que en todos los casos se trató de una timpanotomía exploradora (para comprobar la fijación del estribo), por sospecha de otoesclerosis con posterior realización de estapedotomía o estapedectomía.

Gráfico 10. Distribución de la variable cirugía otológica previa en el grupo casos



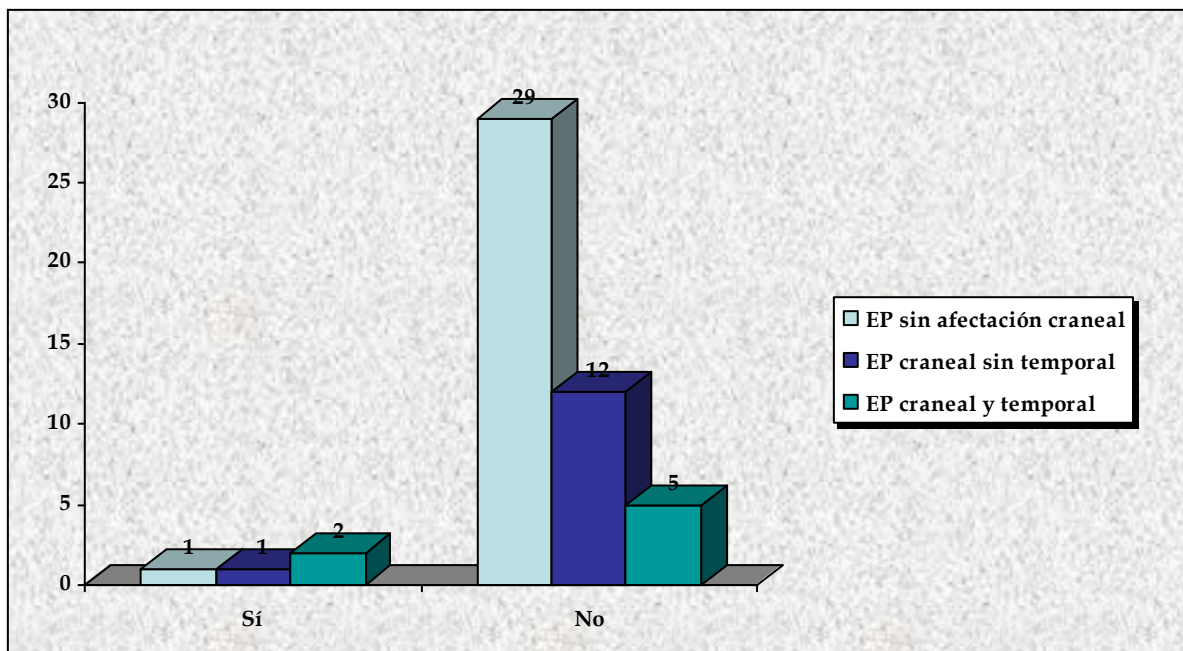
La distribución de la variable entre el grupo de los casos fue la siguiente:

- La ausencia de antecedente de cirugía otológica previa se distribuyó en 29/30 (96,7%) de los enfermos de Paget sin afectación craneal, 12/13 (92,31%) de los enfermos de Paget con

afectación craneal sin afectación temporal y finalmente 5/7 (71,43%) pacientes con afectación craneal y temporal.

- La presencia del antecedente de cirugía otológica previa se distribuyó en 1/30 (3,33%) enfermos con Paget sin afectación craneal, 1/13 (7,69%) pacientes con enfermedad de Paget con afectación craneal sin afectación temporal y 2/7 (28,57%) pacientes con enfermedad de Paget craneal y temporal.

Gráfico 11. Distribución por grupos EOP de la variable cirugía otológica previa.



Se realizó el estudio estadístico mediante el test Chi-cuadrado.

Comparamos el grupo control con los pacientes con EOP:

- En primer lugar comparamos el grupo control con los enfermos de Paget sin afectación craneal. El valor de la diferencia para Chi-cuadrado fue 0,538 y $p=0,060$ por lo que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos

- Posteriormente, comparamos el grupo control con los enfermos de Paget craneal sin afectación temporal. El valor de la diferencia fue 0,657 y $p=0,458$ por lo que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.
- Finalmente se comparó el grupo control con los enfermos de Paget con afectación craneal y temporal. El valor obtenido de la diferencia fue 0,600 y $p=0,439$ por lo que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupo.

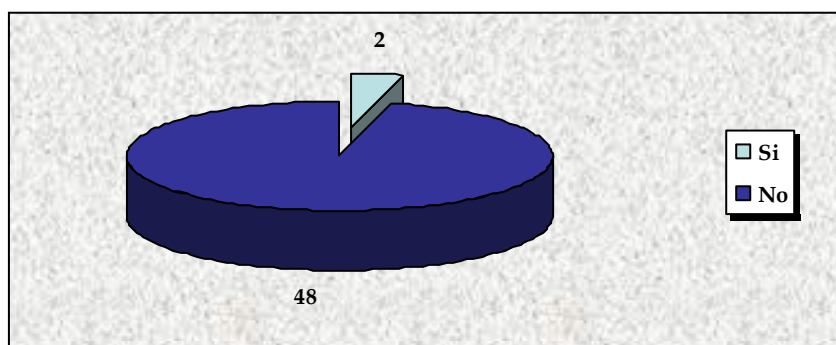
Tras ello, realizamos el estudio comparativo entre los pacientes con EOP:

- En primer lugar comparamos a los enfermos de Paget sin afectación craneal con los enfermos de Paget con afectación craneal. El valor de la diferencia fue 2,200 y $p=0,138$ por lo que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.
- Por último, comparamos el grupo de enfermos de Paget craneal sin afectación temporal con los enfermos de Paget craneal y temporal. El valor de la diferencia fue 1,482 y $p=0,224$, por lo que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

5.5 Ototoxicidad

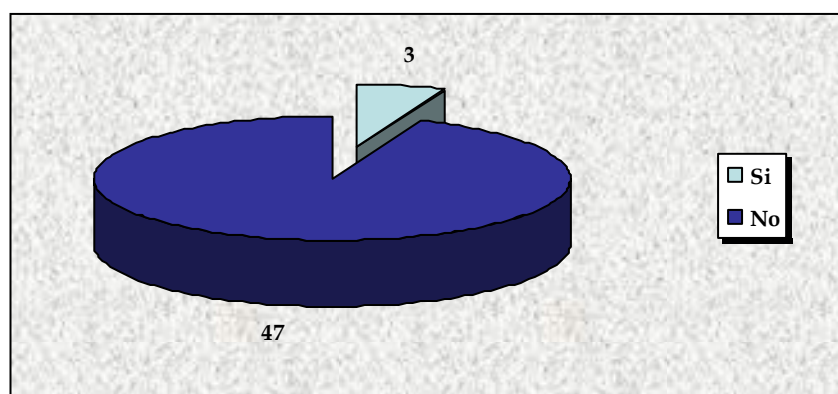
En el grupo control sólo 2/50 (4%) de los pacientes relataron exposición a fármacos ototóxicos en la anamnesis. Ambos casos fueron debidos a la ingesta de aminoglucósidos.

Gráfico 12. Distribución de la variable ototoxicidad en el grupo control



En el grupo de los casos 3/50 (6%) de los pacientes tenían antecedente de ototoxicidad. La distribución por fármacos fue 1/50 (2%) debido a salicilatos, 1/50 (2%) debido a antiinflamatorios no esteroideos y 1/50 (2%) debido a aminoglucósidos.

Gráfico 13. Distribución de la variable ototoxicidad en el grupo casos

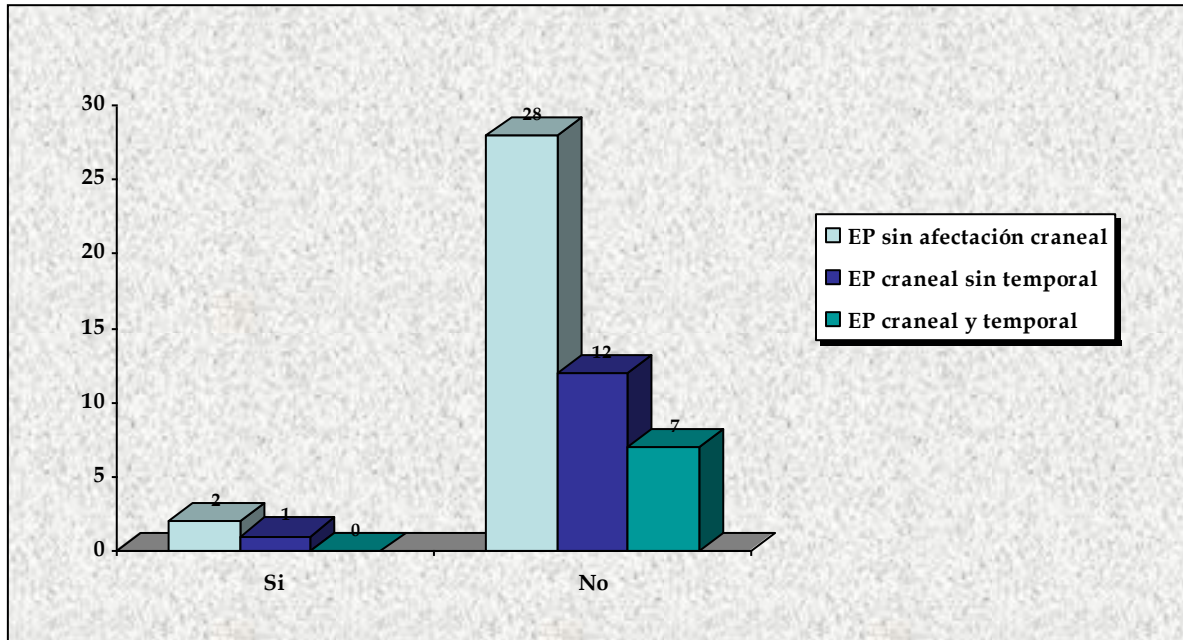


La distribución entre los enfermos de Paget fue la siguiente:

- La ausencia de antecedentes de ototoxicidad apareció en 28/30 (93,3%) pacientes con EOP sin afectación craneal, 12/13 (92,31%) pacientes con afectación craneal sin afectación temporal, y en 7/7 (100%) pacientes con EOP craneal y temporal.
- La presencia de antecedentes de exposición a fármacos ototóxicos se distribuyó en 2/30 (6,66%) pacientes con EOP sin

afectación craneal y 1/13 (7,69%) enfermos de Paget con afectación craneal sin afectación temporal.

Gráfico 14. Distribución en grupos EOP de la variable ototoxicidad.



Se realizó posteriormente el estudio estadístico mediante el test Chi-cuadrado y en primer lugar, se comparó el grupo control con el grupo casos:

- Comparamos el grupo control con los enfermos de Paget sin afectación craneal. El valor obtenido de la diferencia para Chi-cuadrado fue 1,998 siendo el valor de $p=0,368$ por lo que se concluyó que no existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Por otro lado, realizamos el estudio estadístico entre el grupo control y los enfermos de Paget con afectación craneal sin afectación temporal. El valor de la diferencia para Chi-cuadrado fue 4,096 y $p=0,129$, por lo que se no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

- Finalmente, comparamos el grupo control con los enfermos de Paget con afectación craneal y temporal. El valor de la diferencia para Chi-cuadrado fue 0,534 y $p=0,465$ por lo que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

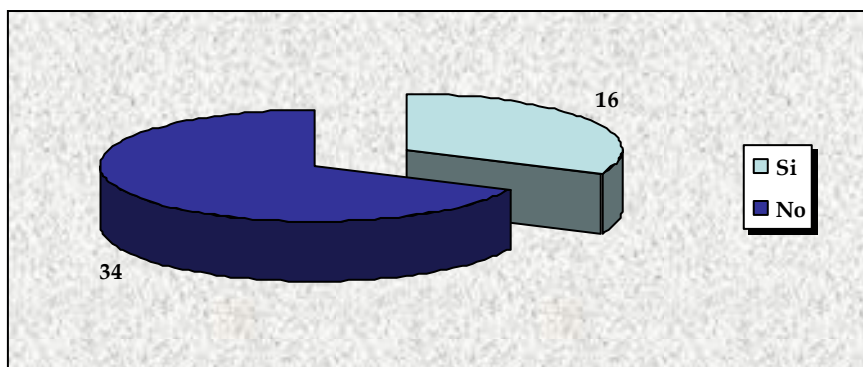
Realizamos en último lugar el estudio estadístico entre los pacientes con EOP:

- Se comparó a los enfermos de Paget sin afectación craneal con aquellos que presentaban afectación craneal. El valor obtenido de la diferencia para Chi-cuadrado fue 2,83 y $p=0,417$ por lo que se concluyó que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.
- Cuando realizamos el estudio comparativo entre enfermos con Paget craneal sin afectación temporal y enfermos de Paget con afectación craneal y temporal, el valor obtenido de la diferencia para Chi-cuadrado es 0,56 y $p=0,452$ por lo que concluimos que no existían diferencias estadísticamente significativas.

5.6 Trauma Acústico

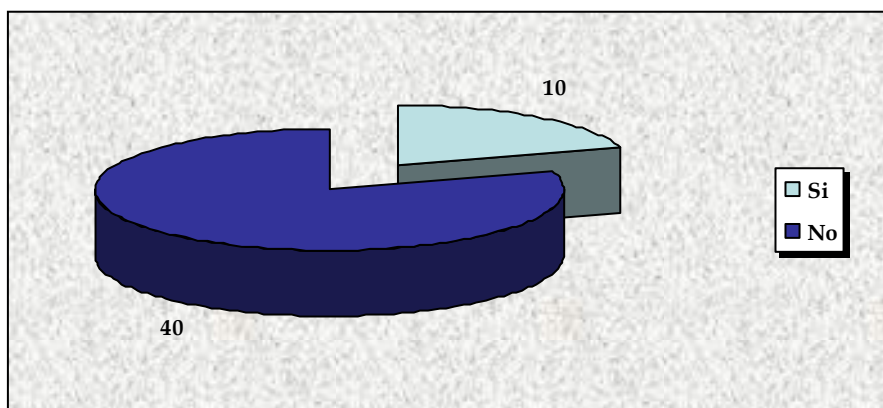
En el grupo control, el antecedente de trauma acústico estuvo presente en 16/50 pacientes (32%).

Gráfico 15. Distribución de la variable trauma acústico en el grupo control



Por otro lado en el grupo de los casos, el antecedente de trauma acústico estuvo presente en 10/50 (20%) pacientes.

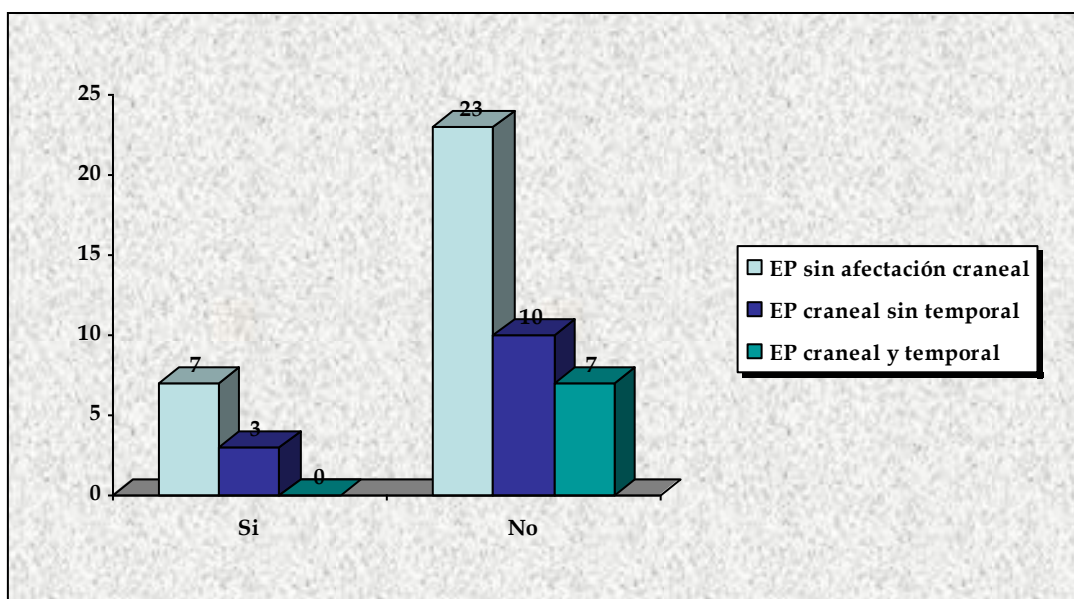
Gráfico 16. Distribución de la variable trauma acústico en el grupo casos



La distribución de la variable entre los distintos grupos con enfermedad de Paget fue la siguiente:

- La ausencia de trauma acústico se relató en 23/30 (76,67%) enfermos con Paget sin afectación craneal, 10/13 (76,92%) pacientes con enfermedad de Paget craneal sin afectación temporal y 7/7 (100%) enfermos de Paget craneal y temporal.
- El trauma acústico, estuvo presente en 7/30 (23,3%) de los pacientes con EOP sin afectación craneal y 3/13 (23,08%) de pacientes con EOP y afectación craneal sin afectación temporal. No existió ningún caso de antecedente de trauma acústico en el grupo de enfermos con Paget craneal y temporal.

Gráfico 17. Distribución por grupos EOP de la variable trauma acústico



Realizamos el estudio estadístico mediante el test Chi-cuadrado. Comparamos inicialmente el grupo control y los casos:

- Se realizó el estudio estadístico entre el grupo control y enfermos de Paget sin afectación craneal. El valor de la diferencia para Chi-cuadrado fue 0,700 y el valor de $p=0,403$ por lo que se concluyó que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.
- Posteriormente comparamos el grupo control con los enfermos de Paget con afectación craneal sin afectación temporal. El valor de la diferencia para Chi-cuadrado fue 0,405 y $p=0,524$ por lo que no se constataron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.
- Finalmente comparamos el grupo control con los enfermos de Paget con afectación craneal y temporal. En este caso, el valor de la diferencia para Chi-cuadrado fue 4,895 siendo el valor de $p=0,026$ por lo que se concluyó que sí existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

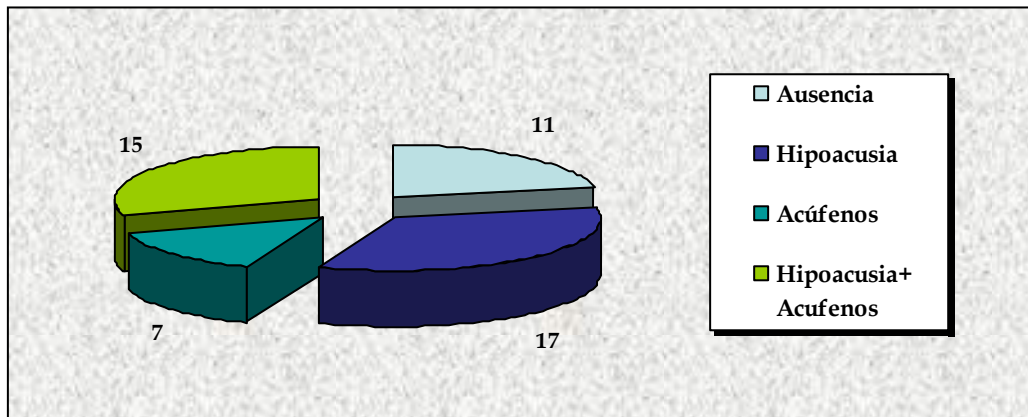
En segundo lugar, comparamos los distintos grupos de pacientes con EOP:

- Comparamos el grupo de enfermos de Paget sin afectación craneal con los enfermos de Paget con afectación craneal. El valor de la diferencia para el test Chi-cuadrado fue 0,521 siendo $p=0,470$, por lo que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Por otro lado, comparamos el grupo de enfermos con Paget craneal sin afectación temporal con los enfermos de Paget con afectación craneal y temporal. El valor de la diferencia para Chi-cuadrado fue 1,990 y $p=0,168$, por lo que concluimos que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

5.7 Sintomatología

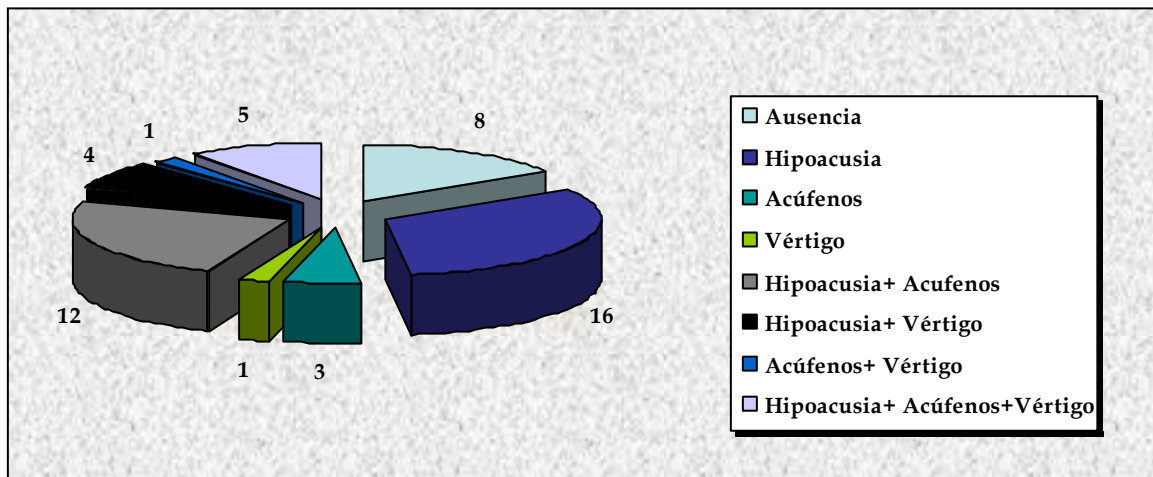
En el grupo control, sólo se analizaron la presencia o ausencia de síntomas cocleares (hipoacusia y acúfenos). 39/50 (78%) pacientes presentaron síntomas. El síntoma más frecuente en este grupo, fue la hipoacusia aislada, que apareció en 17/50 (34%) pacientes, que fue seguido en prevalencia por la asociación de hipoacusia y acúfenos, que aconteció en 15/50 (30%) pacientes y finalmente el síntoma menos frecuente fueron los acúfenos como sintomatología aislada que sucedieron en 7/50 (14%) pacientes de este grupo.

Gráfico 18. Distribución de la variable sintomatología en el grupo control



En el grupo de los casos, se estudió también la sintomatología vestibular, en forma de crisis vertiginosas. Distinguimos dentro de este grupo de enfermos varios síntomas, siendo el más prevalente, al igual que en el equipo control, la hipoacusia aislada que apareció en 16/50 (32%) pacientes. Por el contrario, los síntomas menos frecuentes fueron crisis de vértigo aisladas que aparecieron en 1/50 (2%) pacientes y la asociación de acúfenos y vértigo con 1/50 (2%) pacientes, presentándose en igual frecuencia.

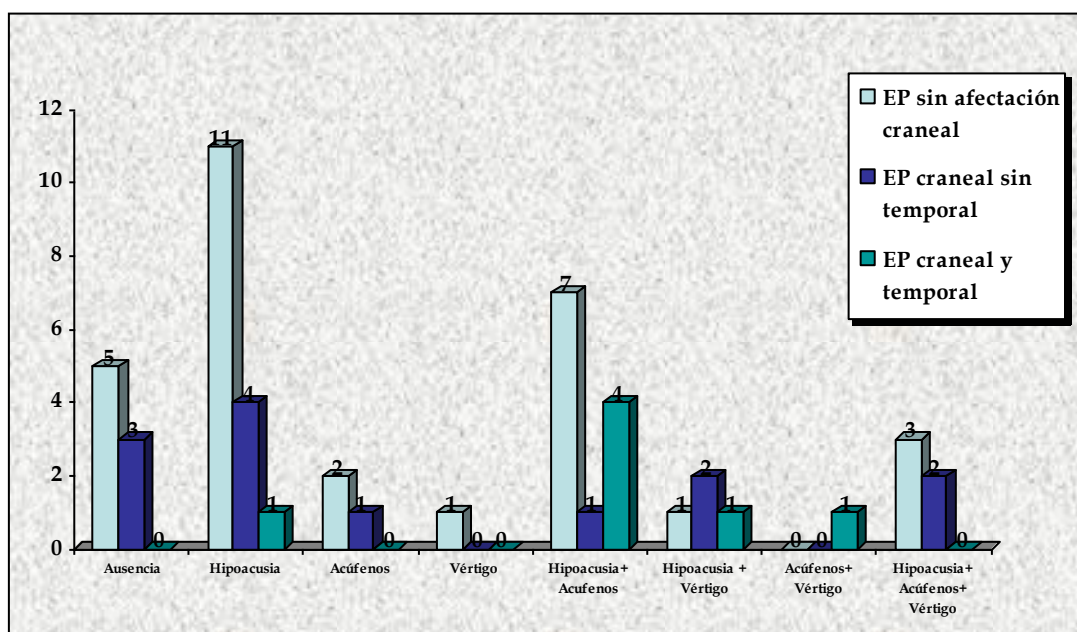
Gráfico 19. Distribución de la variable sintomatología en el grupo casos



La distribución de los síntomas en los distintos grupos fue:

- La ausencia de síntomas aconteció en 5/30 (16,67%) de los pacientes con EOP sin afectación craneal y en 3/13 (23,08%) pacientes con EOP con afectación craneal sin lesión temporal.
- La hipoacusia, como síntoma aislado, apareció en 11/30 (36,67%) de los pacientes con EOP sin afectación craneal, 4/13 (30,77%) de los pacientes con EOP craneal sin lesión temporal y 1/7 (14,29%) de los enfermos con Paget con afectación craneal y temporal.
- Acúfenos, como síntoma aislado, aparecieron en 2/30 (6,67%) de pacientes con EOP craneal sin afectación craneal y 1/13 (7,69%) pacientes con EOP craneal sin afectación temporal.
- Vértigo, como síntoma aislado, apareció solo en 1/30 (3,33%) pacientes con EOP sin afectación craneal.
- La asociación de hipoacusia y acúfenos se distribuyó en 7/30 (23,3%) pacientes con EOP sin afectación craneal, 1/13 (7,69%) pacientes con EOP con afectación craneal sin afectación temporal y finalmente en 4/7 (57,14%) pacientes con EOP y afectación craneal y temporal.
- La asociación de hipoacusia y vértigo apareció en 1/30 (3,33%) pacientes con EOP sin afectación craneal, 2/13 (15,38%) pacientes con EOP craneal sin afectación temporal y 1/7 (14,29%) enfermos de Paget con afectación craneal y temporal.
- La asociación de acúfenos y vértigo aconteció en 1/7 (14,29%) pacientes con EOP craneal y temporal.
- Finalmente, la asociación hipoacusia, acúfenos y vértigo apareció en 3/30 (10%) pacientes con EOP sin afectación craneal y 2/13 (15,38%) pacientes con EOP craneal sin afectación temporal.

Gráfico 20. Distribución en los grupos EOP de la variable sintomatología.



Realizamos a continuación el estudio estadístico, utilizando el test Chi-cuadrado, comparando en primer lugar el grupo control con los casos:

- Comparamos el grupo control con los enfermos de Paget sin afectación craneal. El valor de la diferencia para el test Chi-cuadrado fue 11,399 y $p=0,077$ por lo que se concluyó que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Posteriormente se comparó el grupo control con los enfermos de Paget con afectación craneal sin afectación temporal. El valor de la diferencia para Chi-cuadrado fue 15,636 y $p=0,008$, por lo que concluimos que sí existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.
- Finalmente, comparamos el grupo control con los enfermos de Paget con afectación craneal y temporal. El valor de la diferencia para Chi-cuadrado fue 15,182 y $p=0,010$ concluyendo que sí existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Se realizó, posteriormente, el estudio estadístico que comparaba a los grupos de Paget.

- Se llevó a cabo la comparativa entre el grupo de enfermos de Paget sin afectación craneal y el grupo de enfermos de Paget con afectación craneal. El valor obtenido de la diferencia para Chi-cuadrado fue 4,809 y $p=0,683$ por lo que se concluyó que no existían diferencias estadísticamente significativas.
- En último lugar, comparamos el grupo de enfermos de Paget con afectación craneal sin afectación temporal con los enfermos de Paget con afectación craneal y temporal. El valor de la diferencia para el test Chi-cuadrado fue 10,037 y $p=0,123$ por lo que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

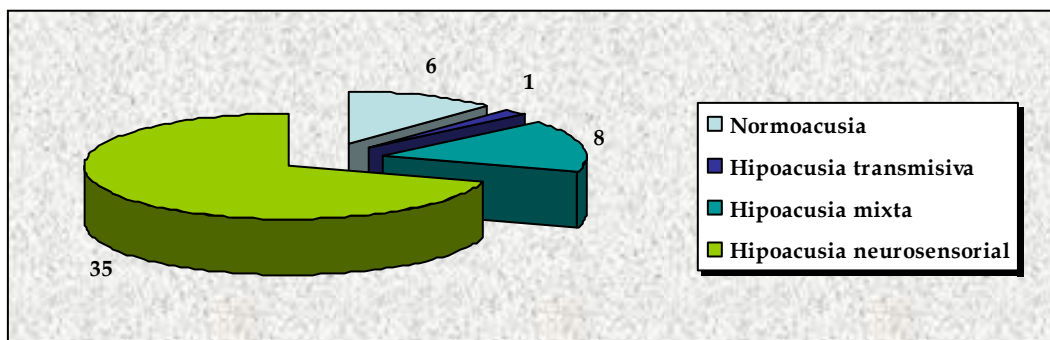
5.8 Tipo de hipoacusia

Para comprobar el tipo de hipoacusia, se realizó una audiometría tonal liminar, que tenía como objetivo determinar los umbrales audiométricos. Según los resultados obtenidos, pudimos clasificar el tipo de hipoacusia en normoacusia, hipoacusia transmisiva, hipoacusia mixta y finalmente hipoacusia neurosensorial.

Se realizó el análisis de forma independiente para el oído derecho e izquierdo.

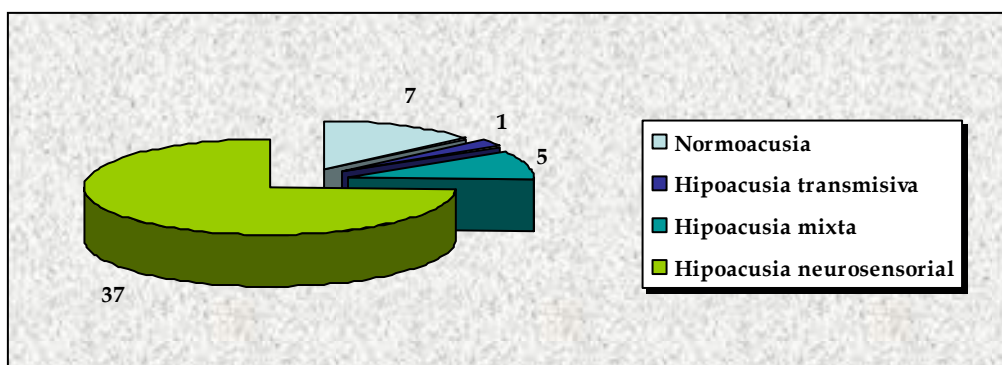
En el grupo control, el tipo de hipoacusia en el oído derecho se distribuyó de la siguiente forma: normoacusia en 9/50 (18%) pacientes, hipoacusia transmisiva en 2/50 (4%) pacientes, hipoacusia mixta en 8/50 (16%) de los pacientes y finalmente 31/50 (62%) de los pacientes presentaron hipoacusia neurosensorial.

Gráfico 21. Distribución de la variable tipo de hipoacusia en grupo control. Oído derecho



En el oído izquierdo, la distribución fue la siguiente: normoacusia en 7/50 (14%) pacientes, hipoacusia transmisiva en 1/50 (2%) pacientes, hipoacusia mixta en 5/50 (10%) pacientes y finalmente 37/50 (74%) presentaron hipoacusia neurosensorial. Se trata por tanto, de una distribución homogénea para ambos oídos.

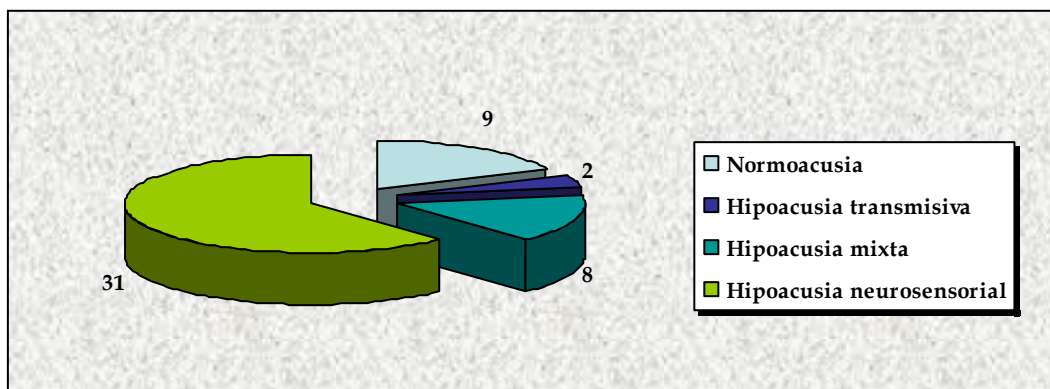
Gráfico 22. Distribución de la variable tipo de hipoacusia en grupo control. Oído izquierdo



Analizamos de la misma forma el grupo de los casos, estudiando de forma independiente oído derecho y oído izquierdo.

En el oído derecho, la distribución absoluta fue la siguiente: normoacusia en 6/50 (12%) pacientes, hipoacusia transmisiva en 1/50 (2%) pacientes, hipoacusia mixta en 8/50 (16%) pacientes y finalmente 35/50 (70%) hipoacusia neurosensorial.

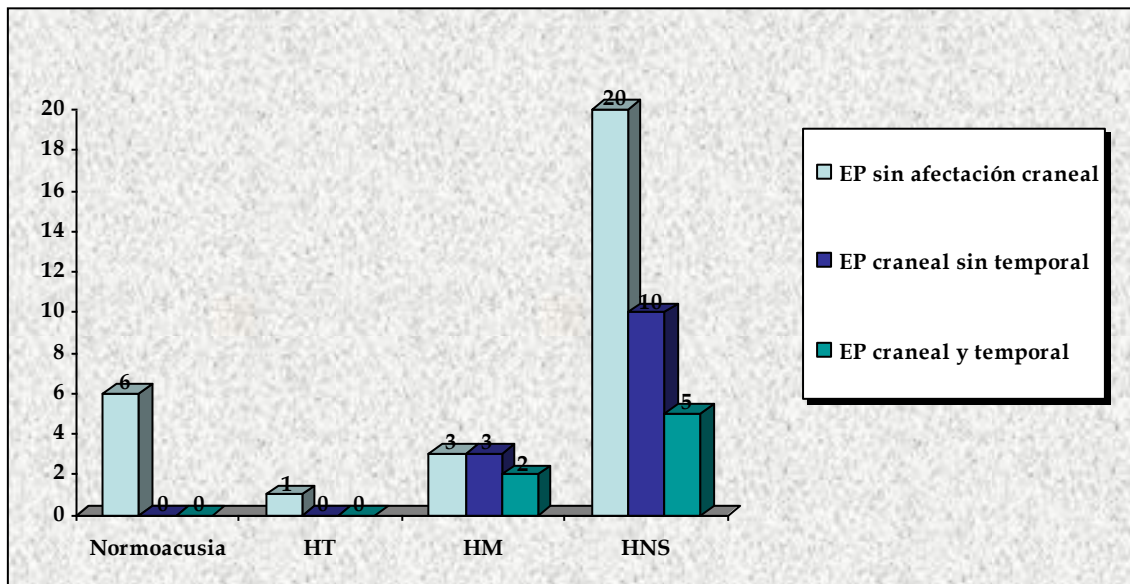
Gráfico 23. Distribución de la variable tipo de hipoacusia en el grupo casos. Oído derecho



La distribución en los distintos grupos de pacientes con EOP, fue la siguiente:

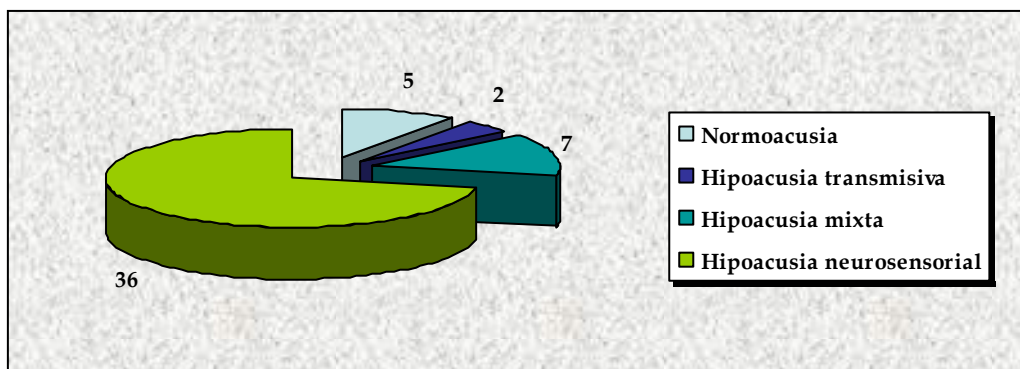
- Se constató normoacusia en 6/30 (20%) pacientes que pertenecían al grupo de enfermos de Paget sin afectación craneal.
- La hipoacusia transmisiva sólo apareció en 1/30 (3,33%) pacientes, perteneciente al grupo de enfermos de Paget sin afectación craneal.
- La hipoacusia mixta apareció en 3/30 (10%) enfermos de Paget sin afectación craneal, 3/13 (23,08%) enfermos de Paget con afectación craneal sin afectación temporal y finalmente 2/7 (28,57%) pacientes con EOP craneal y temporal.
- La hipoacusia neurosensorial apareció en 20/30 (66,67%) enfermos de Paget sin afectación craneal, en 10/13 (76,92%) enfermos de Paget con afectación craneal sin afectación temporal y 5/7 (71,43%) enfermos de Paget con afectación craneal y temporal.

Gráfico 24. Distribución por grupos de EOP de la variable tipo de hipoacusia. Oído derecho



En el oído izquierdo la distribución absoluta fue la siguiente: normoacusia 5/50 (10%) pacientes, hipoacusia transmisiva en 2/50 (4%) pacientes, hipoacusia mixta 7/50 (14%) pacientes y finalmente hipoacusia neurosensorial en 36/50 (72%) pacientes.

Gráfico 25. Distribución de la variable tipo de hipoacusia en el grupo casos. Oído izquierdo

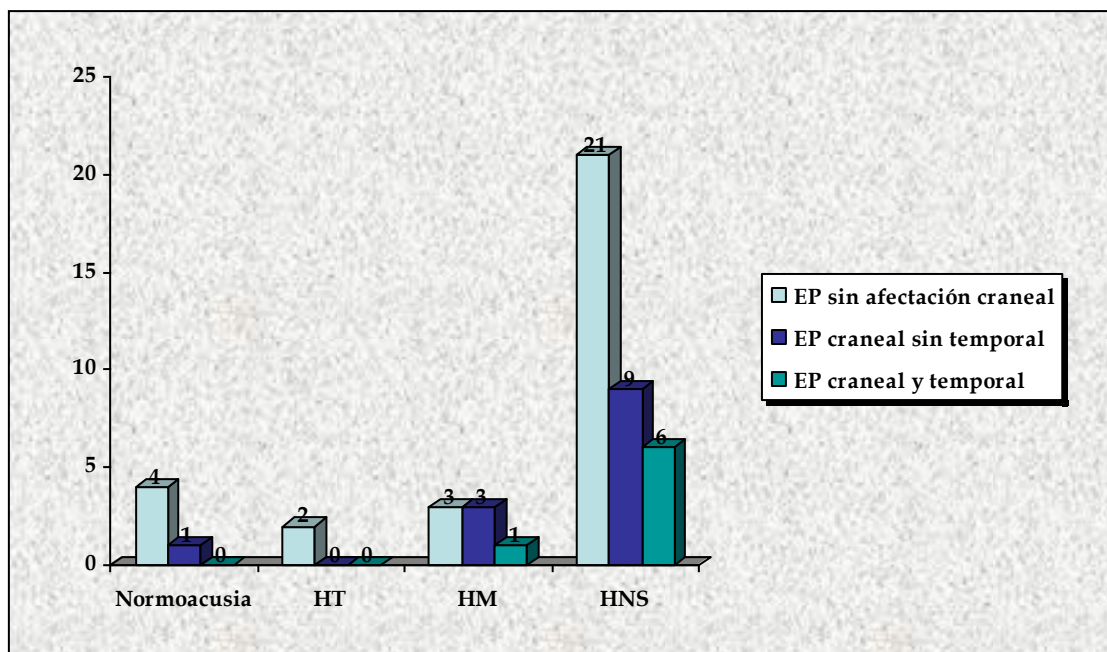


La distribución por grupos fue la siguiente:

- La normoacusia apareció en 4/30 (13,3%) pacientes con EOP sin afectación craneal, 1/13 (7,69%) pacientes con EOP craneal sin afectación temporal.

- La hipoacusia transmisiva aconteció en 2/30 (6,67%) pacientes con EOP sin afectación craneal.
- La hipoacusia mixta apareció en 3/30 (10%) de pacientes con EOP sin afectación craneal, 3/13 (23,08%) enfermos de Paget con afectación craneal sin lesión temporal y 1/7 (14,29%) pacientes con EOP craneal y temporal.
- La hipoacusia neurosensorial se distribuyó entre 21/30 (70%) pacientes con EOP sin afectación craneal, 9/13 (69,23%) enfermos de Paget con afectación craneal sin lesión temporal y 6/7 (85,71%) enfermos de Paget con afectación craneal y temporal.

Gráfico 26. Distribución por grupos EOP de la variable tipo de hipoacusia. Oído izquierdo



Se realizó el estudio estadístico que comparó el grupo control con el grupo de los casos.

- Comparamos el grupo control con enfermos de Paget sin afectación craneal: en el oído derecho, el valor de la diferencia para el test Chi-cuadrado fue 0,617 y $p=0,892$. Por otro lado en el

oído izquierdo el valor de la diferencia fue 1,136 y $p= 0,768$. En ambos casos no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

- Posteriormente, se comparó el grupo control con los enfermos de Paget con afectación craneal sin lesión temporal. En el oído derecho, el valor de la diferencia para Chi-cuadrado fue 3,509 y $p=0,320$. En el oído izquierdo, el valor de la diferencia fue 2,005 y $p=0,571$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.
- Finalmente comparamos el grupo control con los enfermos de Paget craneal y afectación temporal. En oído derecho, el valor de la diferencia para el test Chi-cuadrado fue 2,180 y $p=0,536$. En el oído izquierdo el valor de la diferencia fue 1,339 y $p=0,720$. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Se realizó el estudio comparativo en el grupo de los casos:

- En primer lugar se comparó a los enfermos de Paget sin afectación craneal con los enfermos de Paget con afectación craneal. En el oído derecho el valor de la diferencia fue 6,47 y $p= 0,091$. En el oído izquierdo, el valor de la diferencia para el test Chi-cuadrado fue 3,06 y $p= 0,382$. Se comprueba la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.
- Finalmente, se comparó el grupo de los enfermos de Paget craneal sin afectación temporal con el grupo de enfermos de Paget con afectación craneal y temporal. En el oído derecho, el valor de la diferencia para el test Chi-cuadrado fue 0,07 y $p=0,787$. En el oído izquierdo el valor de la diferencia fue 0,88 y $p=0,644$. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

5.9 Media auditiva

En el grupo control, se calculó la media auditiva de cada oído de forma independiente. En el oído derecho, la media auditiva fue de 32,20 dB. En el oído izquierdo, la media auditiva fue de 33,48 dB.

En el grupo de los casos, analizamos las medias auditivas para cada uno de los grupos, analizando por separado oído derecho e izquierdo. En el grupo de pacientes con EOP sin afectación craneal, en el oído derecho la media auditiva fue 28,16 dB y en el oído izquierdo fue de 30,34 dB. En el grupo de pacientes con EOP craneal sin afectación temporal, para el oído derecho, la media auditiva fue 42,31 dB y 43,56 dB en el oído izquierdo. Finalmente, en el grupo de pacientes con EOP craneal y temporal, la media auditiva en el oído derecho fue 52,32 dB y 55,54 dB en oído izquierdo.

Se realizó el estudio estadístico y comparamos, en primer lugar, el grupo control con los casos, mediante el test T- Student, por tratarse de una variable métrica.

- Se llevó a cabo el estudio comparativo entre el grupo control y los enfermos de Paget sin afectación craneal. En el oído derecho, el valor obtenido de la diferencia para T-Student fue -4,04 dB y $p=0,191$. En el oído izquierdo, el valor obtenido de la diferencia fue -3,14 dB y $p=0,354$. Por lo que se concluyó que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.
- Posteriormente, comparamos el grupo control con los enfermos de Paget con afectación craneal sin afectación temporal. En el oído derecho, el valor de la diferencia para T-Student fue 10,11 dB y $p=0,013$. En el oído izquierdo, el valor de la diferencia fue 10,08 dB y $p=0,014$. Se concluyó por tanto que sí existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

- Finalmente, comparamos el grupo control con los enfermos de Paget con afectación craneal y temporal. En el oído derecho, el valor de la diferencia para T-Student fue de 20,12 dB y $p=0,00$. En el oído izquierdo, el valor de la diferencia fue de 22,06 dB y $p=0,00$. Existen, por tanto, diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

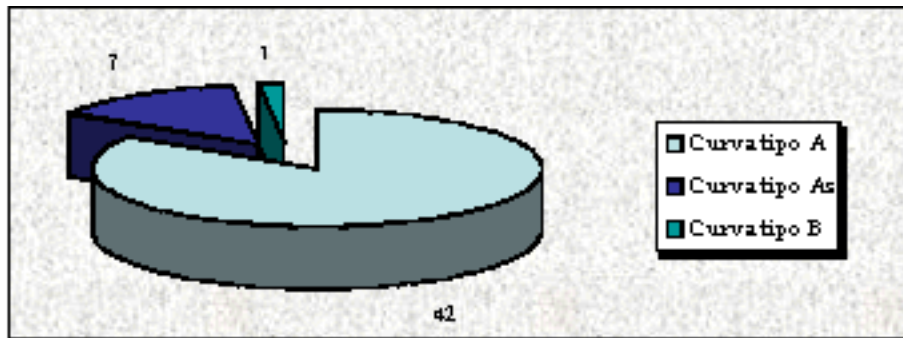
Por otro lado, comparamos a los distintos grupos de enfermos de Paget.

- Comparamos en primer lugar los enfermos de Paget con afectación craneal y aquellos que no presentaban afectación craneal. En el oído derecho, el valor de la diferencia fue -17,66 dB y $p=0,001$. En el oído izquierdo, el valor de la diferencia fue -15,82 dB y $p=0,004$. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para ambos oídos comparando ambos grupos.
- Tras comparar los enfermos de Paget con afectación craneal sin afectación temporal y los enfermos de Paget con afectación craneal y temporal obtuvimos los siguientes resultados: en el oído derecho, el valor de la diferencia para T-Student fue -10,01 dB y $p=0,268$. En el oído izquierdo, el valor de la diferencia fue -11,97 dB y $p=0,209$. Concluimos, finalmente, que no existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

5.10 Curvas de timpanometría

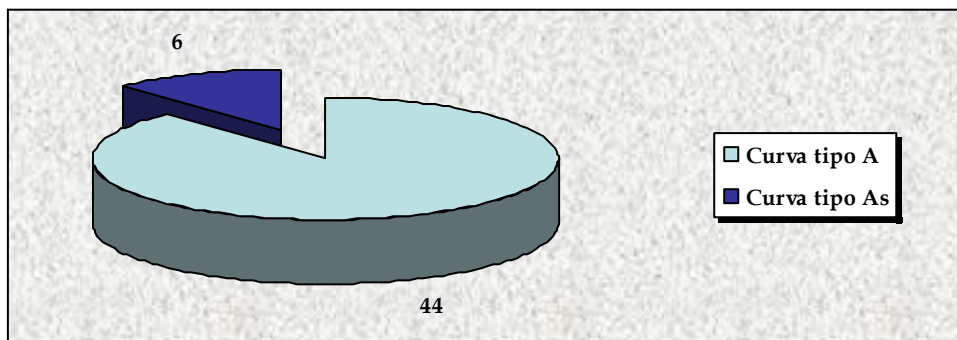
La timpanometría permite comprobar de forma simultánea la mecánica del tímpano, cadena de huesecillos y cavidades del oído medio. En los resultados de nuestro estudio, observamos 4 tipos de curvas A, As, B y C. Los resultados en el grupo control fueron: en el oído derecho, la curva tipo A, apareció en 42/50 (84%) pacientes, la curva tipo As apareció en 7/50 (14%) pacientes y curva tipo B en 1/50 (2%) pacientes.

Gráfico 27. Distribución de la variable curva de timpanometría en grupo control. Oído derecho



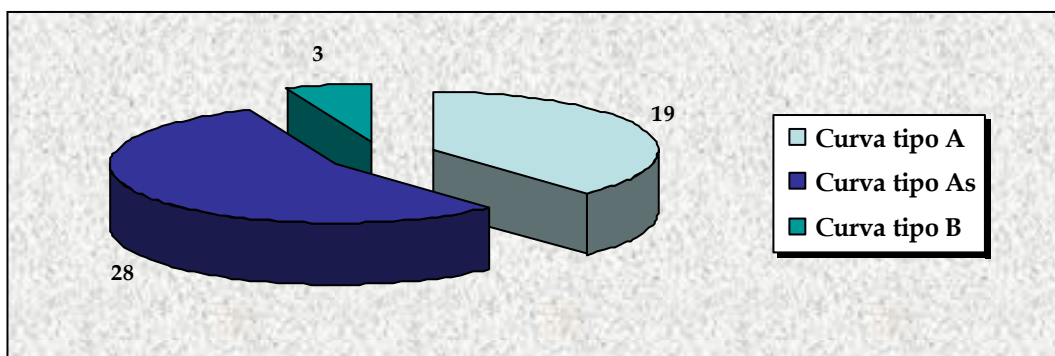
En el oído izquierdo, la curva tipo A apareció en 44/50 (88%) pacientes y curva As en 6/50 (12%) pacientes.

Gráfico 28. Distribución de la variable curva de timpanometría en grupo control. Oído izquierdo



En el grupo de los casos, la distribución de las curvas de timpanometría en el oído derecho fueron: curva tipo A en 19/50 (38%) de los pacientes, curva tipo As en 28/50 (56%) de los pacientes y curva tipo B en 3/50 (6%) de los pacientes. No se encontraron curvas tipo C en dicho grupo.

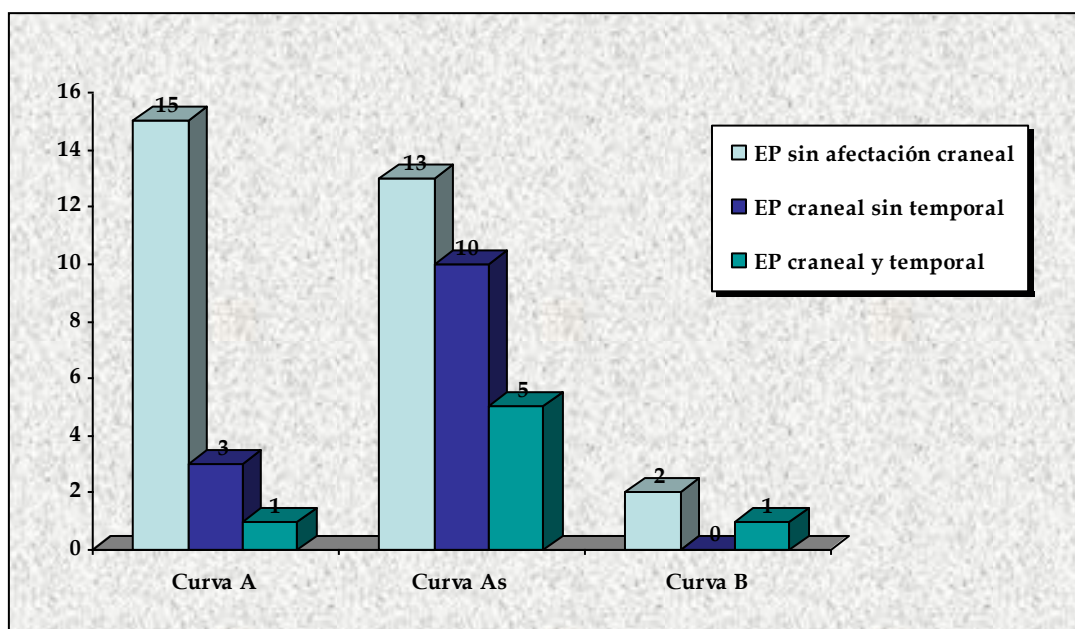
Gráfico 29. Distribución de la variable curva de timpanometría en el grupo casos. Oído derecho



La distribución por grupos fue la siguiente:

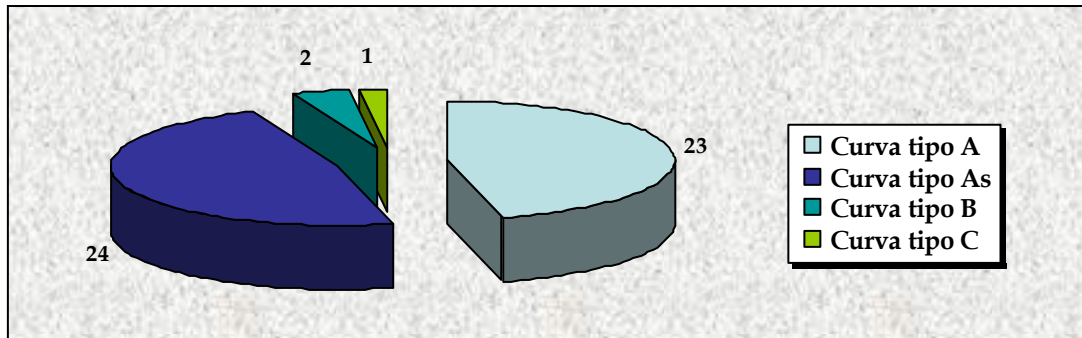
- La curva tipo A, apareció en 15/30 (50%) pacientes con EOP sin afectación craneal, 3/13 (23,08%) pacientes con EOP craneal sin afectación temporal y 1/7 (14,29%) pacientes con EOP craneal y temporal.
- La curva tipo As, se distribuyó en 13/30 (43,33%) pacientes con EOP sin afectación craneal, 10/13 (76,92%) pacientes con EOP craneal sin afectación temporal y 5/7 (71,43%) pacientes con EOP craneal y temporal.
- La curva tipo B, se distribuyó en 2/30 (6,67%) pacientes con EOP sin afectación craneal y en 1/7 (14,29%) pacientes con EOP craneal y temporal.

Gráfico 30. Distribución por grupos EOP de la variable curva de timpanometría. Oído derecho



Por otro lado, los resultados absolutos en el oído izquierdo fueron: curva tipo A en 23/50 (46%) pacientes, curva tipo As en 24/50 (48%) pacientes, curva B en 2/50 (4%) pacientes y finalmente en curva tipo C en 1/50 (2%) pacientes.

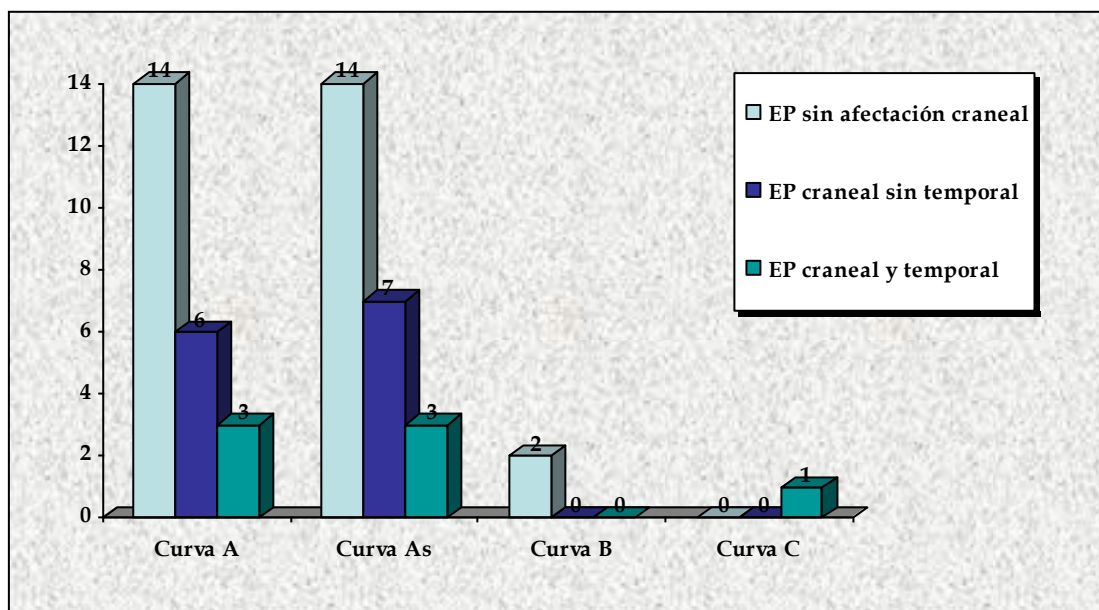
Gráfico 31. Distribución de la variable curva de timpanometría en el grupo casos. Oído izquierdo



La distribución en los distintos grupos fue la siguiente:

- La curva tipo A, se distribuyó entre 14/30 (46,67%) pacientes con EOP sin afectación craneal, 6/13 (46,15%) pacientes con EOP craneal sin afectación temporal y 3/7 (42,86%) pacientes con EOP craneal y temporal.
- La curva tipo As apareció en 14/30 (46,67%) pacientes con EOP sin afectación craneal, 7/13 (53,85%) pacientes con EOP craneal sin afectación temporal y en 3/7 (42,86%) pacientes con EOP craneal y temporal.
- La curva tipo B apareció en 2/30 (6,67%) de pacientes con EOP sin afectación craneal.
- La curva tipo C apareció en 1/7 (14,29%) pacientes con EOP craneal y temporal.

Gráfico 32. Distribución por grupos EOP de la variable curva de timpanometría. Oído izquierdo



Se procedió a realizar el estudio estadístico mediante el test Chi-cuadrado, y comparamos el grupo control con el grupo de los casos.

- Los resultados obtenidos al comparar el grupo control con enfermos de Paget sin afectación craneal fueron los siguientes: en el oído derecho, el valor de la diferencia para el test Chi-cuadrado fue 10,584 y $p=0,005$. En el oído izquierdo, el valor de la diferencia fue 16,765 y $p=0,000$. Se concluyó, por tanto, que existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Posteriormente, se comparó el grupo control con los enfermos de Paget craneal sin afectación temporal. En el oído derecho, el valor de la diferencia fue 20,760 y $p=0,00$. En el oído izquierdo, el valor de la diferencia fue 11,032 y $p=0,001$. Existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.
- Finalmente, comparamos el grupo control con los enfermos de Paget con afectación craneal y temporal. En el oído derecho, el valor de la diferencia para el test Chi-cuadrado fue 16,217 y $p=0,00$. En el oído izquierdo, el valor de la diferencia fue 12,363 y $p=0,00$.

$p=0,002$. Existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Los resultados del estudio comparativo entre los casos, fueron los siguientes:

- Comparamos el grupo de enfermos de Paget sin afectación craneal, con los enfermos de Paget con afectación craneal. En el oído derecho, el valor de la diferencia fue 5,04 y $p=0,080$. En el oído izquierdo el valor de la diferencia fue 2,86 y $p=0,412$. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.
- Por otro lado, comparamos el grupo de enfermos de Paget con afectación craneal sin afectación temporal y el grupo de enfermos de Paget con afectación craneal y temporal. En el oído derecho, el valor de la diferencia fue 2,05 y $p=0,359$. En el oído izquierdo, el valor de la diferencia fue 1,98 y $p=0,372$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

5.11 Reflejo del estribo

El reflejo estapedial está desencadenado por un estímulo sonoro intenso que provoca una contracción bilateral del músculo del estribo y limita el hundimiento del estribo en las cavidades del oído interno. Analizamos de nuevo, de forma independiente, el oído derecho e izquierdo. La distribución en el grupo control fue la siguiente: en el oído derecho, el reflejo del estribo estuvo presente en 41/50 (82%) de pacientes y ausente en 9/50 (18%) de los pacientes. En el oído izquierdo, el reflejo estapedial estuvo presente en 44/50 (88%) y ausente en 6/50 (12%) de los pacientes.

Gráfico 33. Distribución de la variable reflejo del estribo en grupo control. Oído derecho

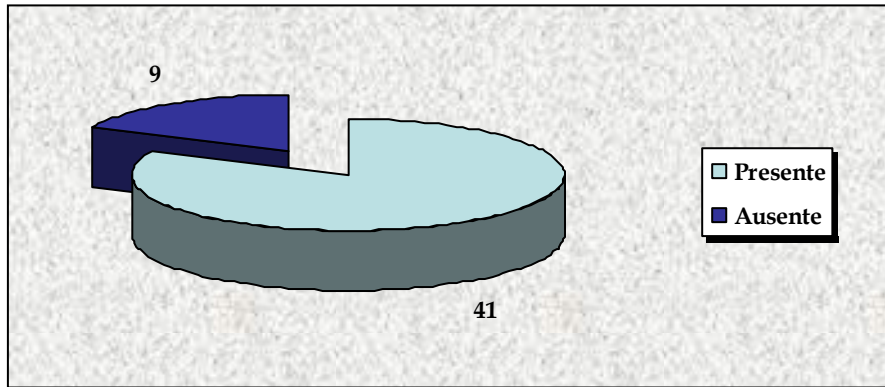
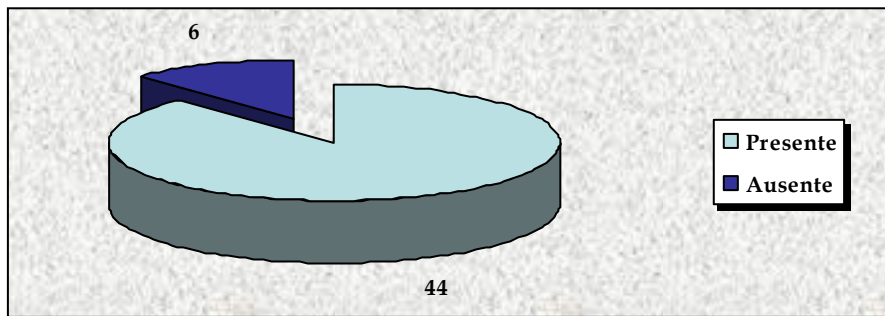
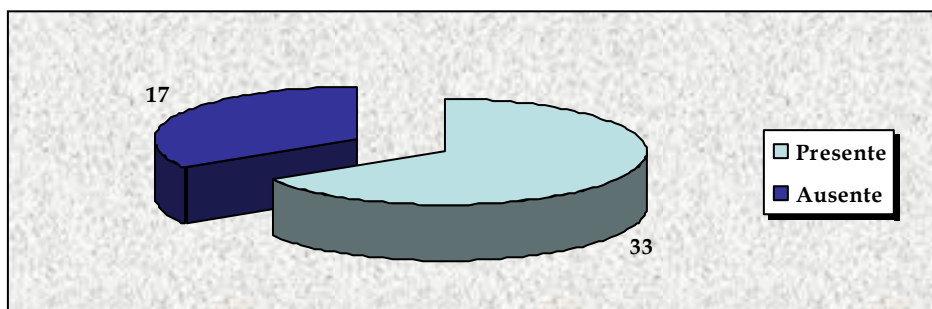


Gráfico 34. Distribución de la variable reflejo del estribo en grupo control. Oído izquierdo



La distribución en el grupo de los casos fue la siguiente: en el oído derecho, el reflejo estapedial, estuvo presente en 33/50 (66%) de los pacientes y ausente en 17/50 (34%) de los pacientes.

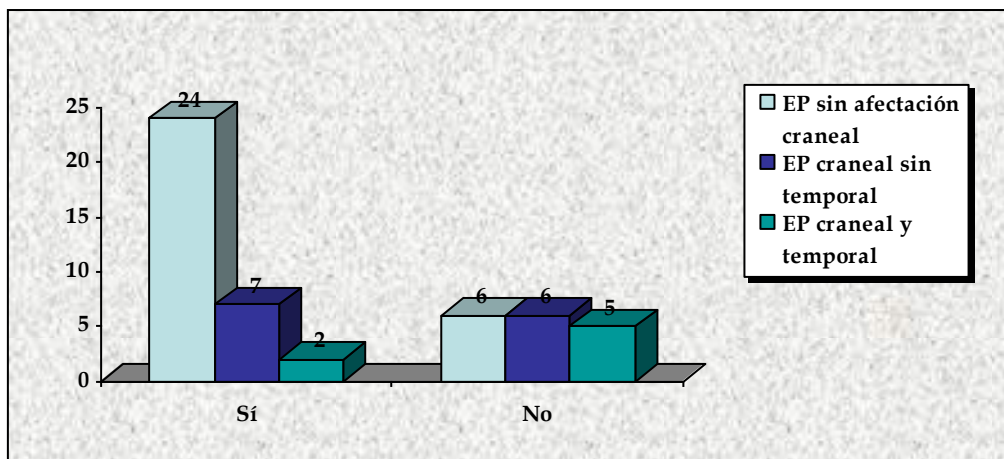
Gráfico 35. Distribución de la variable reflejo del estribo en el grupo casos. Oído derecho



La distribución en grupos, para dicho oído, fue:

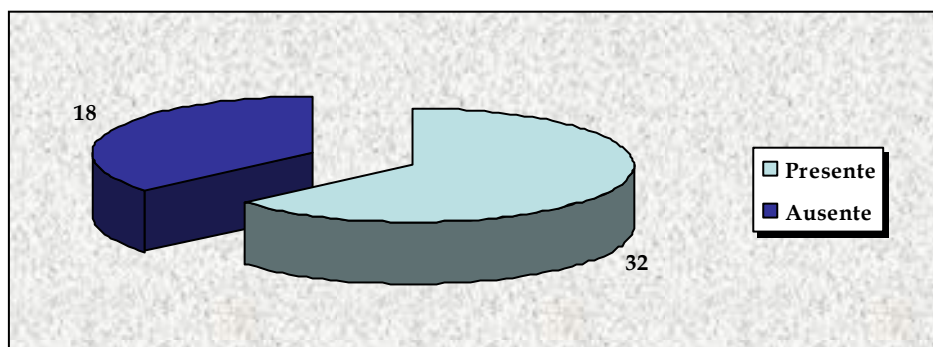
- La presencia del reflejo del estribo se distribuyó entre 24/30 (80%) pacientes con EOP sin afectación craneal, 7/13 (53,85%) pacientes con EOP craneal sin afectación temporal y 2/7 (28,57%) pacientes con EOP craneal y temporal.
- La ausencia de reflejo del estribo se distribuyó entre 6/30 (20%) pacientes con EOP sin afectación craneal, 6/13 (46,15%) pacientes con EOP craneal sin afectación temporal y 5/7 (71,43%) pacientes con EOP craneal y temporal.

Gráfico 36. Distribución por grupos EOP de la variable reflejo del estribo. Oído derecho



En el oído izquierdo, la presencia de reflejo del estribo apareció en 32/50 (64%) de los pacientes y la ausencia en 18/50 (36%) pacientes.

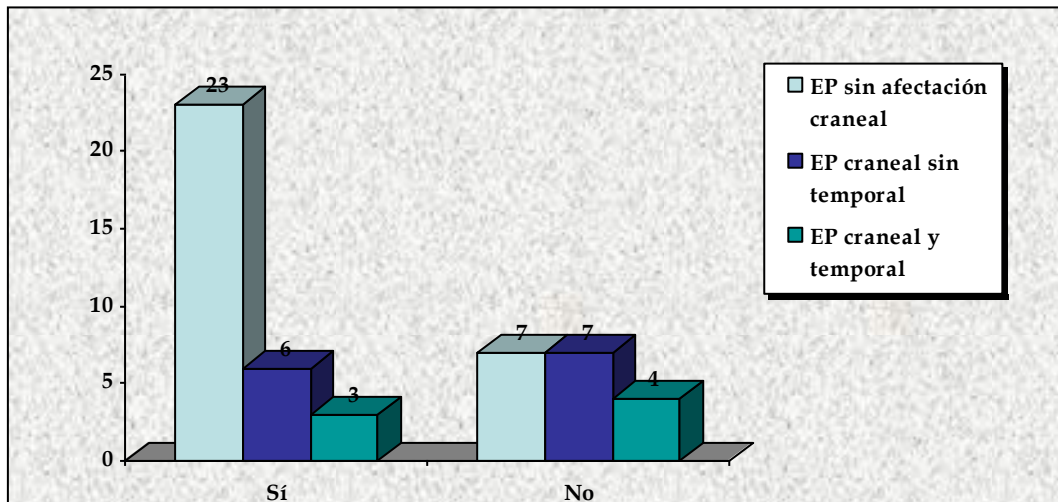
Gráfico 37. Distribución de la variable reflejo del estribo en el grupo casos. Oído izquierdo



La distribución por grupos fue la siguiente:

- La presencia del reflejo del estribo se distribuyó entre 23/30 (70%) pacientes con EOP sin afectación craneal, 6/13 (46,15%) pacientes con EOP craneal sin afectación temporal y 3/7 (42,86%) pacientes con EOP craneal y temporal.
- La ausencia de reflejo estapedial se distribuyó entre 7/30 (23,3%) pacientes con EOP sin afectación craneal, 7/13 (53,85%) pacientes con EOP craneal sin afectación temporal y 4/7 (57,14%) pacientes con EOP craneal y temporal.

Gráfico 38. Distribución por grupos EOP de la variable reflejo del estribo. Oído izquierdo



Realizamos el estudio estadístico entre el grupo control y los casos mediante el test Chi-cuadrado.

- Los resultados obtenidos al comparar el grupo control con los enfermos de Paget sin afectación craneal, fueron los siguientes: para el oído derecho el valor de la diferencia para el test Chi-cuadrado fue 0,049 y $p=0,824$. En el oído izquierdo, el valor de la diferencia para Chi-cuadrado fue 1,770 y $p=0,183$. Se concluyó,

por tanto, que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

- Posteriormente comparamos el grupo control con los enfermos de Paget craneal sin afectación temporal. En el oído derecho el valor de la diferencia fue 4,508 y $p=0,034$. En el oído izquierdo, el valor de la diferencia fue 11,032 y $p=0,001$. Se concluyó que sí existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.
- Finalmente, comparamos el grupo control con los enfermos de Paget craneal y temporal. En el oído derecho, el valor de la diferencia para Chi-cuadrado fue 9,460 y $p=0,002$. En el oído izquierdo, el valor de la diferencia fue 8,650 y $p=0,003$. Se concluyó, que sí existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Por otro lado, comparamos el grupo de los casos:

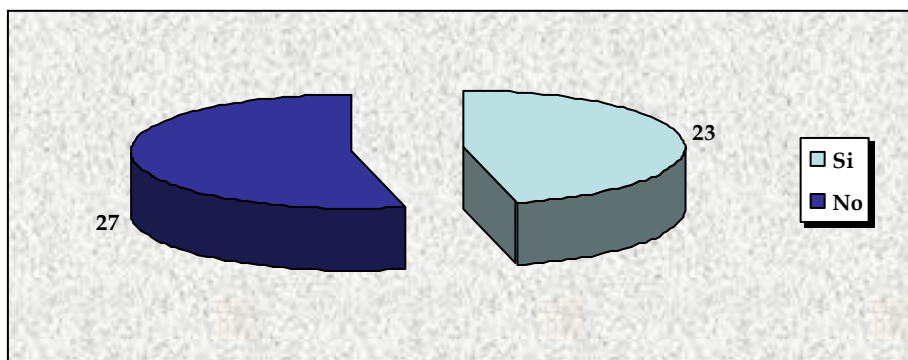
- Los valores obtenidos, tras comparar los enfermos de Paget sin afectación craneal, con los enfermos de Paget con afectación craneal, fueron: en el oído derecho, el valor de la diferencia fue 6,55 y $p=0,010$. En el oído izquierdo, el valor de la diferencia fue 5,22 y $p=0,022$. En este caso, sí se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.
- Posteriormente comparamos el grupo de los enfermos de Paget con afectación craneal sin afectación temporal y aquellos que presentaron enfermedad de Paget craneal y temporal. En el oído derecho, el valor de la diferencia fue 1,17 y $p=0,279$. Para el oído izquierdo, el valor de la diferencia fue 0,02 y $p=0,888$. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

5.12 Déficit Vestibular

Tras la realización de la prueba calórica en el grupo control, se obtuvo como valor límite de la normalidad un déficit vestibular menor o igual al 20%.

La prueba calórica con un valor superior a 20 % concluye la existencia de déficit vestibular. La distribución absoluta fue la siguiente: 27/50 (54%) pacientes no mostraron déficit vestibular y 23/50 (46%) pacientes sí presentaron déficit vestibular en la prueba calórica.

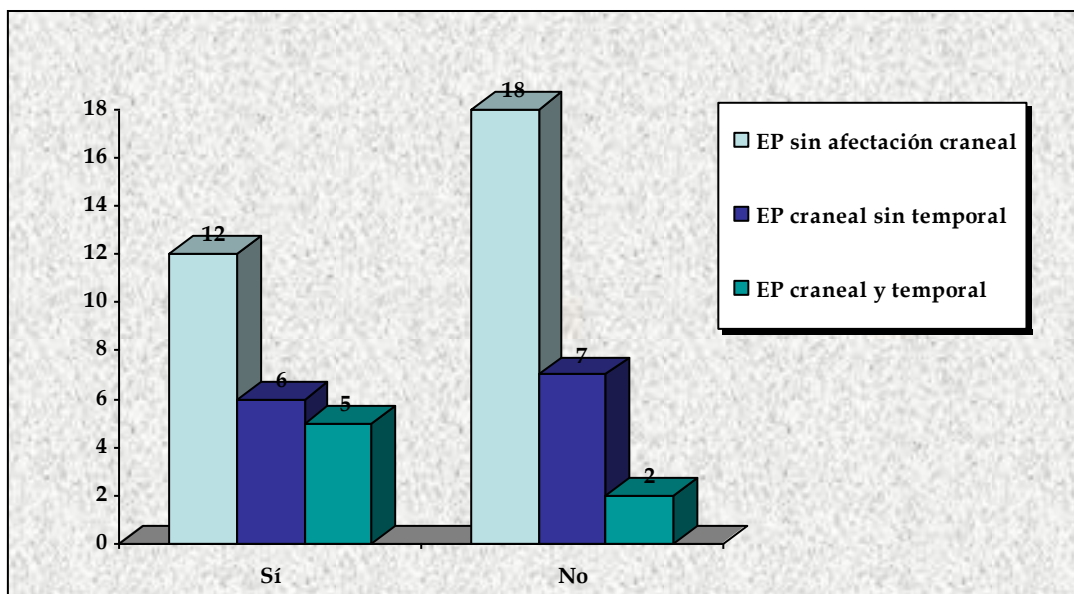
Gráfico 39. Distribución de la variable déficit vestibular en el grupo casos



La distribución en los distintos grupos fue:

- La presencia de déficit vestibular aconteció en 12/30 (40%) pacientes con EOP sin afectación craneal, 6/13 (46,15 %) pacientes con EOP craneal sin afectación temporal y 5/7 (71,43%) EOP con afectación craneal y temporal.
- La ausencia de déficit vestibular, se distribuyó entre 18/30 (60%) enfermos de Paget sin afectación craneal, 7/13 (53,85%) enfermos de Paget con afectación craneal sin afectación temporal y 2/7 (28,57%) enfermos de Paget con afectación craneal y temporal.
-

Gráfico 40. Distribución por grupos EOP de la variable déficit vestibular



En este caso, se realizó el estudio comparativo solo entre los casos. De nuevo utilizamos el test Chi-cuadrado, por tratarse de una variable no métrica.

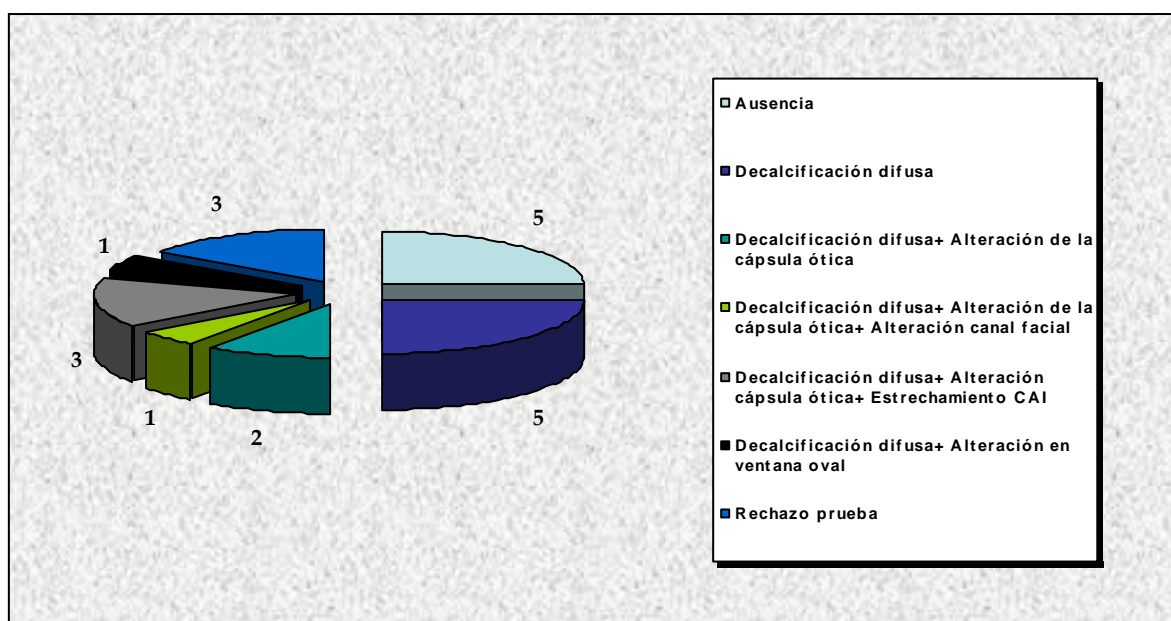
- En primer lugar, comparamos, el grupo de enfermos de Paget sin afectación craneal con los pacientes con EOP craneal. El valor obtenido de la diferencia para Chi-cuadrado fue 1,08 y $p=0,297$ por lo que se concluyó que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.
- Finalmente comparamos el grupo de enfermos de Paget craneal sin afectación temporal con los enfermos de Paget con afectación craneal y temporal. El valor de la diferencia fue 1,17 y $p=0,279$ concluyendo, por tanto, que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

5.13 TAC de peñascos de hueso temporal

Se solicitó una TAC a aquellos pacientes que mostraron captación craneal gammagráfica con Tc-99 para visualizar el peñasco del temporal.

La distribución absoluta de los resultados, fue la siguiente: la ausencia de alteraciones en la TAC aconteció en 5/20 (25%) pacientes, decalcificación difusa en 5/20 (25%) pacientes, la asociación de decalcificación difusa y alteración de la cápsula ótica sucedió en 2/20 (10%) pacientes, la asociación de decalcificación difusa junto con alteración de la cápsula ótica y alteración del canal facial aconteció en 1/20 (5%) pacientes, la asociación de decalcificación difusa junto a la alteración de la cápsula ótica y el estrechamiento del conducto auditivo interno apareció en 3/20 (15%) pacientes, la asociación de decalcificación difusa junto a la alteración de la ventana oval se produjo en 1/20 (5%) pacientes y finalmente 3/20 (15%) pacientes, rechazaron realizarse la TAC.

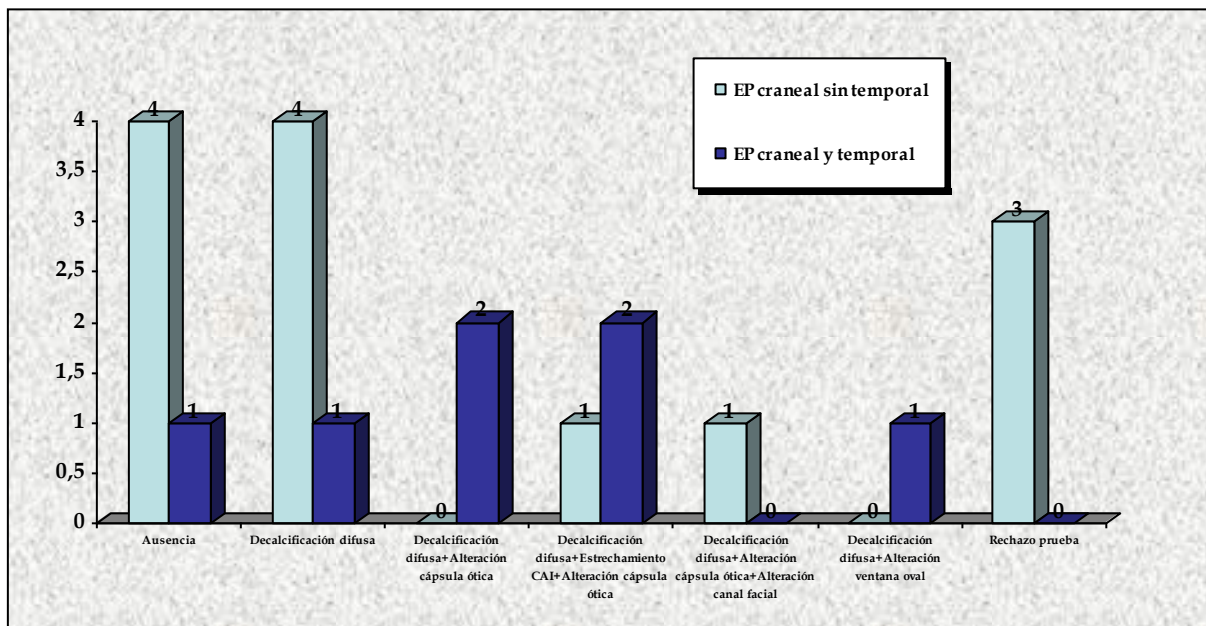
Gráfico 41. Distribución alteraciones de TAC en el grupo casos



- La ausencia de alteraciones en la TAC, se observó en 4/13 (30,77%) pacientes con EOP craneal sin afectación temporal y 1/7 (14,29%) pacientes con EOP craneal y temporal.
- La decalcificación difusa, como alteración aislada, aconteció en 4/13 (30,77%) enfermos con Paget craneal sin afectación temporal y 1/7 (14,29%) pacientes con EOP craneal y temporal.

- La asociación de decalcificación difusa y alteración de la cápsula ótica, sucedió en 2/7 (28,57%) pacientes con EOP craneal y temporal, no produciéndose dicha alteración entre los enfermos de Paget craneal sin afectación temporal.
- La asociación de decalcificación difusa, alteración en la cápsula ótica y alteración del canal facial sólo apareció en 1/13 (7,69%) pacientes con EOP craneal sin afectación temporal.
- La asociación de decalcificación difusa, alteración de la cápsula ótica y estrechamiento del conducto auditivo interno aconteció en 1/13 (7,69%) pacientes con EOP craneal sin afectación temporal y 2/7 (28,57%) pacientes con EOP craneal y temporal.
- La asociación de decalcificación difusa y alteración en la ventana oval, se produjo en 1/7 (14,29%) pacientes con EOP craneal y temporal.
- Finalmente, 3/13 (23,08%) de los pacientes con EOP craneal sin afectación temporal, rechazaron realizarse la TAC.

Gráfico 42. Distribución por grupos EOP de la variable alteraciones en el TAC



Realizamos el estudio estadístico comparativo, mediante el test Chi-cuadrado, entre ambos grupos con afectación craneal, con y sin lesión temporal. El valor obtenido de la diferencia fue 12,071 y $p=0,060$, por lo que se concluyó que no existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 1. Resultados descriptivos variables epidemiológicas

Variable	Rango De Edad	Sexo	AP Patológicos	Cirugía Otológica Previa	Ototoxicidad	Trauma Acústico
Controles	31-80 años	30 H/20 M	17/30 AP patológicos	8/50 cirugía previa	2/50 ototoxicidad	16/50 trauma acústico
EOP sin afectación craneal	30-87 años	17 H/3 M	10/30 AP patológicos	1/30 cirugía previa	2/30 ototoxicidad	7/30 trauma acústico
EOP craneal sin temporal	58-83 años	5 H/8 M	3/13 AP patológicos	1/13 cirugía previa	1/13 ototoxicidad	3/13 trauma acústico
EOP craneal y temporal	69-85 años	3 H/4 M	3/7 AP patológicos	2/7 cirugía previa	0/7 totoxicidad	0/7 trauma acústico

Tabla 2. Resultados estadísticos. Comparativa controles vs casos

	Variable	EOP sin afectación craneal	EOP craneal sin temporal	EOP craneal y temporal
Controles	Sintomatología	p= 0,077	p=0,008	P=0,010
Controles	Tipo de hipoacusia OD	p=0,892	p=0,320	P=0,536
Controles	Tipo de hipoacusia OI	p=0,768	p=0,571	P=0,720
Controles	Media auditiva OD	p=0,191	p=0,013	P=0,00
Controles	Media auditiva OI	p=0,354	p=0,014	P=0,00
Controles	Curva timpanometría OD	p=0,005	p=0,00	P=0,00
Controles	Curva timpanometría OI	p=0,00	p=0,001	P=0,002
Controles	Reflejo del estribo OD	p=0,824	p=0,034	P=0,002
Controles	Reflejo del estribo OI	p=0,183	p=0,001	P=0,003

Tabla 3. Resultados estadísticos. EOP no craneal vs EOP craneal

	Variable	EOP craneal (no temporal y temporal)
EOP sin afectación craneal	Sintomatología	P= 0,683
EOP sin afectación craneal	Tipo de hipoacusia OD	P=0,091
EOP sin afectación craneal	Tipo de hipoacusia OI	P=0,382
EOP sin afectación craneal	Media auditiva OD	P=0,001
EOP sin afectación craneal	Media auditiva OI	P=0,004
EOP sin afectación craneal	Curva timpanometría OD	p=0,080
EOP sin afectación craneal	Curva timpanometría OI	p=0,412
EOP sin afectación craneal	Reflejo del estribo OD	p=0,010
EOP sin afectación craneal	Reflejo del estribo OI	p=0,022
EOP sin afectación craneal	Déficit vestibular	p=0,297

Tabla 4. Resultados estadísticos. EOP craneal no temporal vs EOP craneal y temporal

	Variable	EOP craneal y temporal
EOP craneal sin temporal	Sintomatología	p=0,123
EOP craneal sin temporal	Tipo de hipoacusia OD	p=0,787
EOP craneal sin temporal	Tipo de hipoacusia OI	p=0,644
EOP craneal sin temporal	Media auditiva OD	p=0,268
EOP craneal sin temporal	Media auditiva OI	p=0,209
EOP craneal sin temporal	Curva timpanometría OD	p=0,359
EOP craneal sin temporal	Curva timpanometría OI	p=0,372
EOP craneal sin temporal	Reflejo del estribo OD	p=0,279
EOP craneal sin temporal	Reflejo del estribo OI	p=0,888
EOP craneal sin temporal	Déficit vestibular	p=0,279
EOP craneal sin temporal	Alteraciones en el TAC	p=0,060

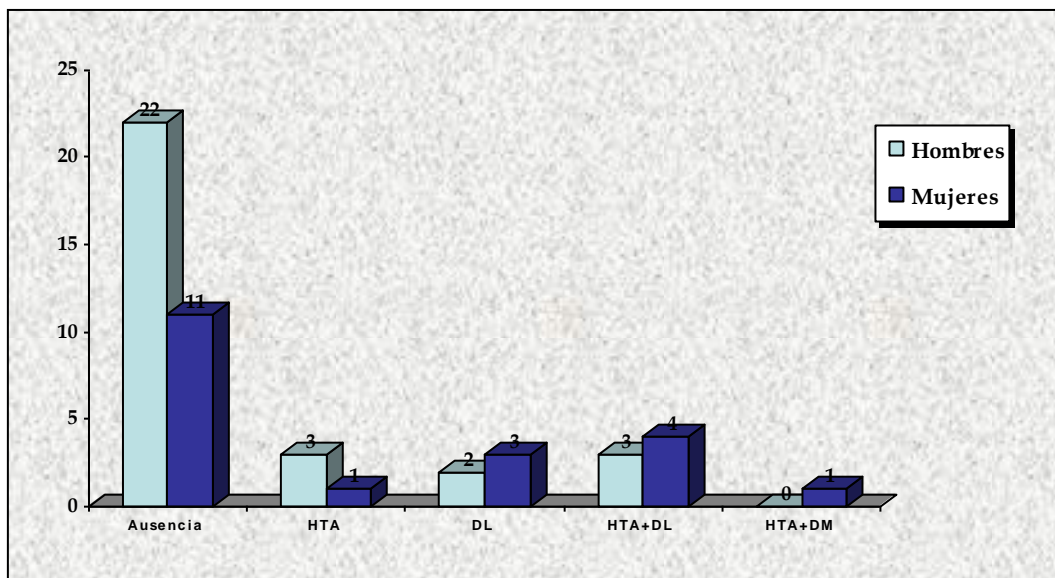
**RESULTADOS: ANÁLISIS DESCRIPTIVO EN
FUNCIÓN DE LA EDAD Y DEL SEXO**

Realizamos un análisis descriptivo de todas las variables en función de la edad y el sexo.

5.14 Antecedentes personales patológicos

En el grupo control, el dato más prevalente fue la ausencia de antecedentes patológicos, distribuyéndose en 11/20 (55%) mujeres y 22/30 (73,3%) hombres. El antecedente patológico más frecuente fue la asociación de hipertensión arterial y dislipemia que aconteció en 4/20 (20%) mujeres y 3/30 (10%) hombres. El síntoma menos frecuente, que fue la asociación de hipertensión arterial y diabetes mellitus, aconteció sólo en una mujer 1/20 (5%).

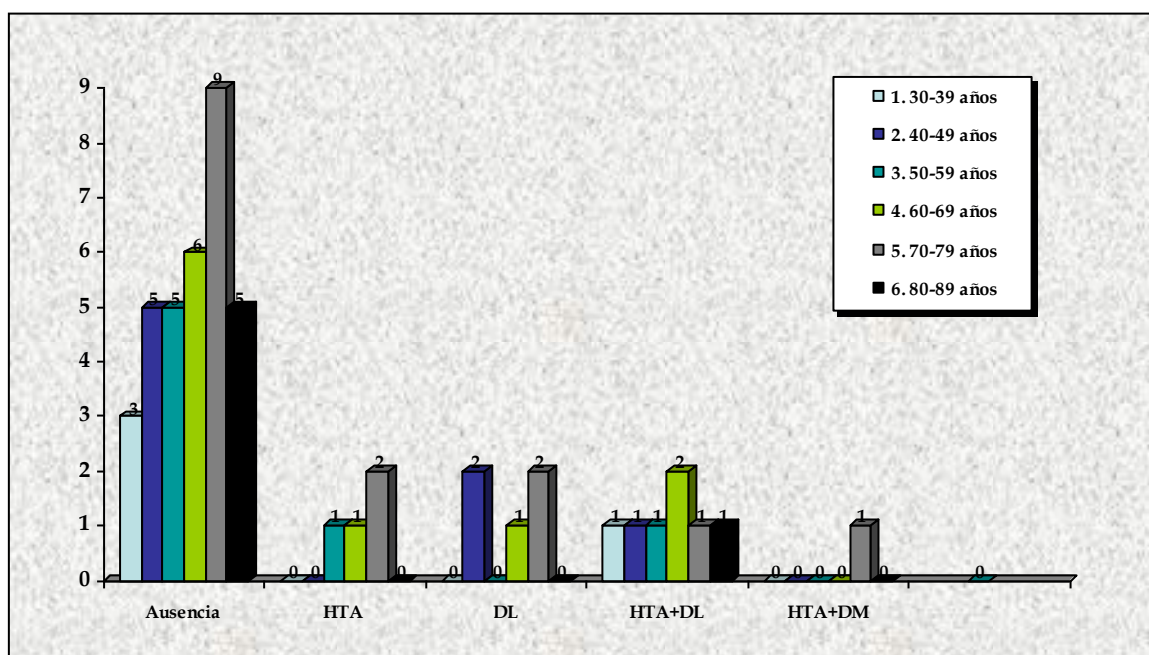
Gráfico 43. Distribución de la variable AP patológicos según sexo. Grupo control.



La ausencia de síntomas se distribuyó entre todos los grupos de edad, siendo el más frecuente el grupo 5 (70-79 años) y el grupo 1 (30-39 años), el menos frecuente. La asociación de hipertensión arterial y dislipemia se distribuyó de forma heterogénea entre los distintos grupos etarios, siendo

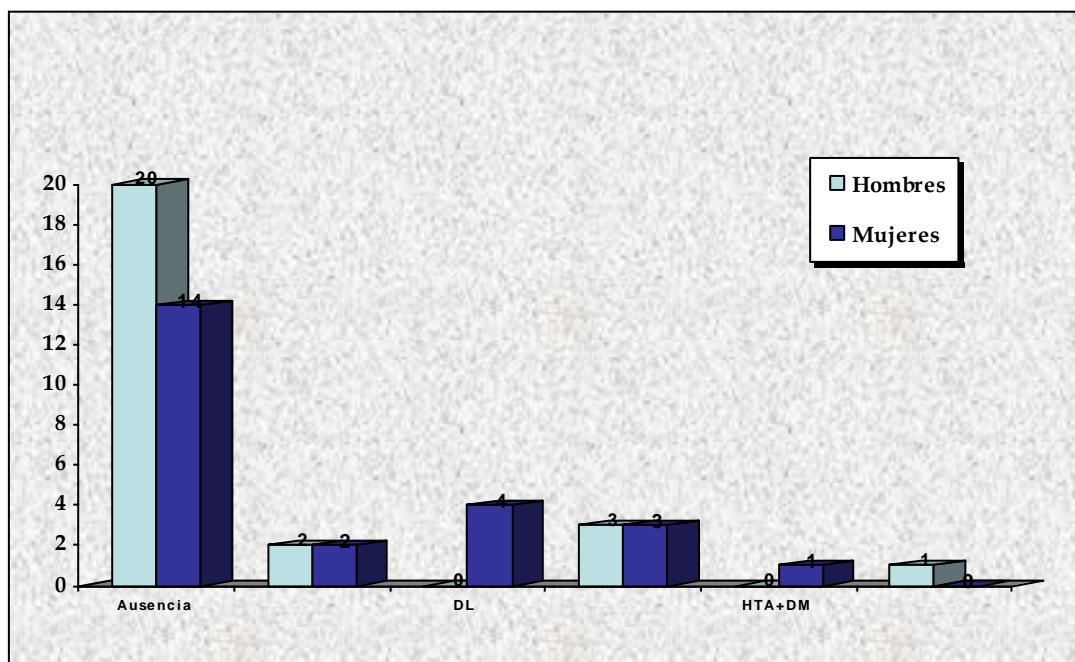
discretamente más prevalente en el grupo 4 (60-69 años). Finalmente, la asociación de hipertensión arterial y diabetes mellitus, se produjo solo en un paciente perteneciente al grupo 5 (70-79 años).

Gráfico 44. Distribución de la variable AP patológicos según edad. Grupo control



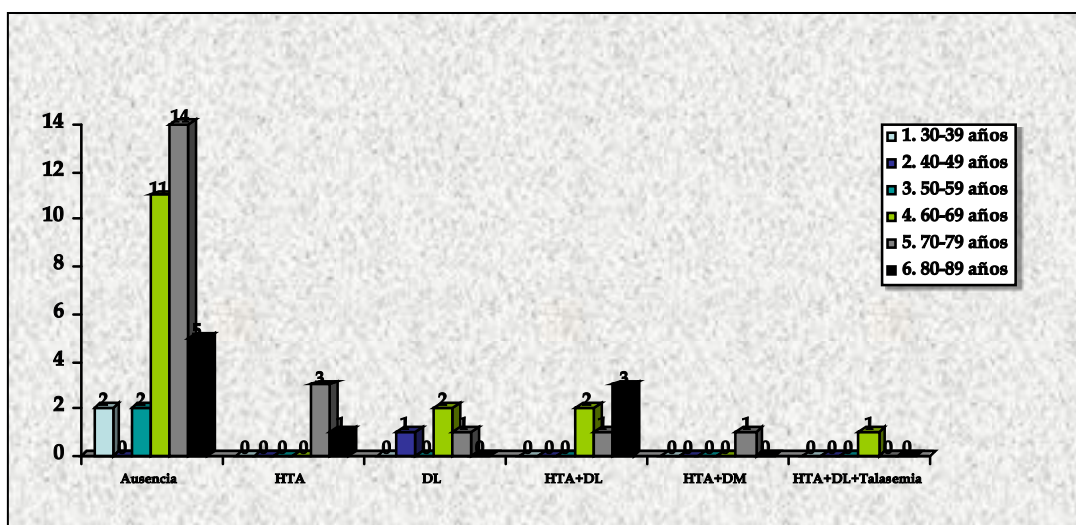
En el grupo de los casos, al igual que en los controles, observamos que lo más frecuente es la ausencia de antecedentes personales patológicos, siendo más frecuente entre varones 20/25 (80%) en relación con las mujeres cuya proporción fue 14/25 (56%). De nuevo, el antecedente más frecuente, fue la asociación de hipertensión arterial y dislipemia que se distribuyó en la misma proporción entre hombres y mujeres y fue 3/25 (12%). Los síntomas menos frecuentes fueron la asociación de hipertensión arterial y diabetes mellitus en 1/25 (4%) mujeres y también la asociación de hipertensión arterial, dislipemia y talasemia, apareciendo solo en el sexo masculino en 1/25 (4%) hombres.

Gráfico 45. Distribución de la variable AP patológicos según sexo. Grupo casos



La ausencia de antecedentes personales, se distribuyó de forma heterogénea entre los distintos grupos etarios, siendo especialmente frecuentes entre los grupos de mayor edad, destacando el grupo 4 (60-69 años) con 11/16 (68,8%) pacientes y grupo 5 (70-79 años) con 14/20 (70%) pacientes. La asociación de hipertensión arterial y dislipemia apareció entre los grupos de más edad, 4, 5 y 6 siendo especialmente frecuente en el grupo 6 (80-89 años) con 3/9 (33,3%) pacientes. El caso de asociación de hipertensión arterial y diabetes mellitus se produjo en un paciente perteneciente al grupo 5 (70-79 años) y la asociación de hipertensión arterial, dislipemia y talasemia se produjo en un paciente del grupo 4 (60-69 años).

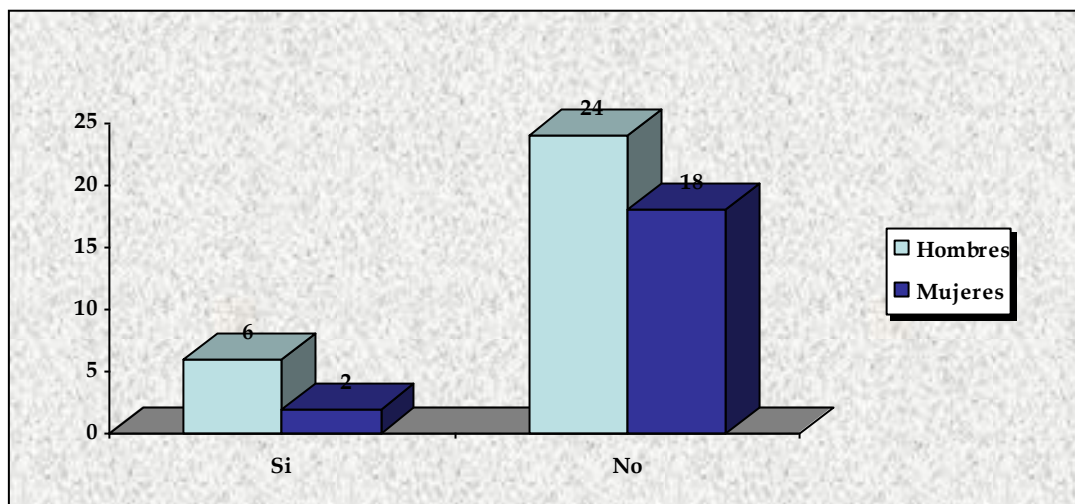
Gráfico 46. Distribución de la variable AP patológicos según edad. Grupo casos



5.15 Cirugía otológica previa

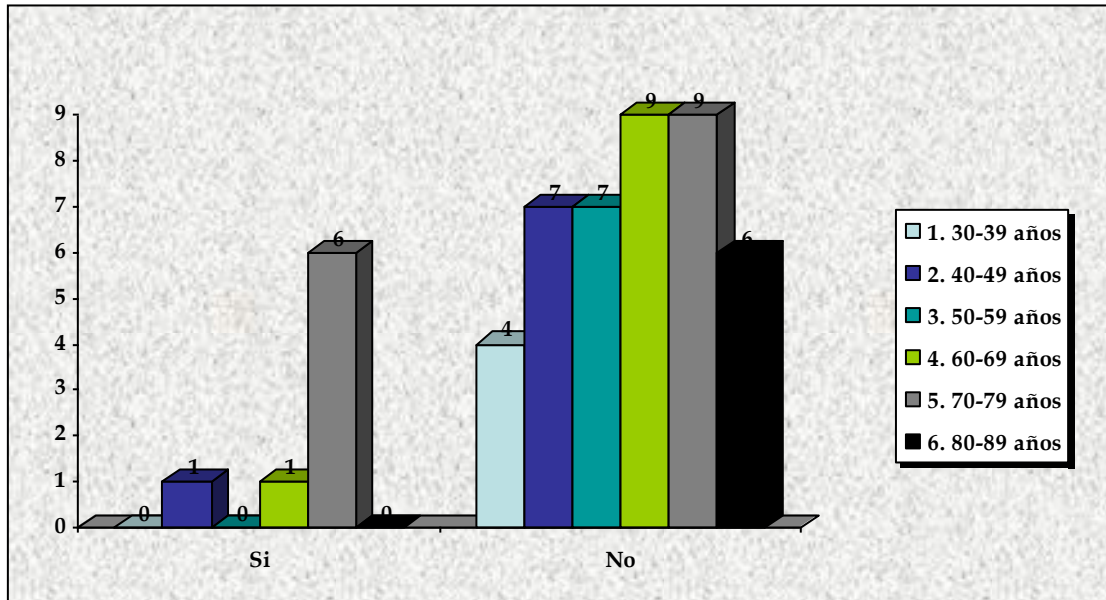
En el grupo control, fue más prevalente la ausencia de antecedente de cirugía otológica previa, siendo mayor en las mujeres en relación 18/20 (90%) respecto de los varones 24/30 (80%). 8 fueron los casos de antecedente de cirugía otológica previa, distribuyéndose de forma mayoritaria en el sexo masculino en relación 6/8 y por grupo 6/30 (20%) respecto a las mujeres con una proporción de 2/20 (10%).

Gráfico 47. Distribución de la variable cirugía otológica previa según sexo. Grupo control



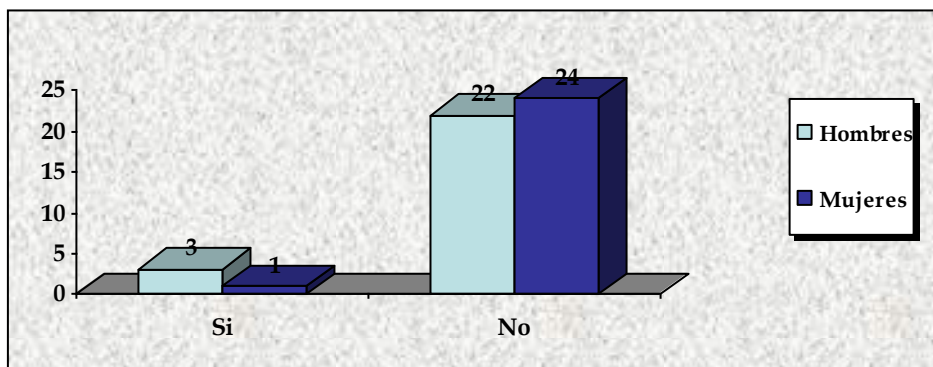
El antecedente de cirugía otológica previa fue más prevalente en el grupo etario 5 (70-79 años) donde se acumularon 6 de los 8 casos.

Gráfico 48. Distribución de la variable cirugía otológica previa según edad. Grupo control



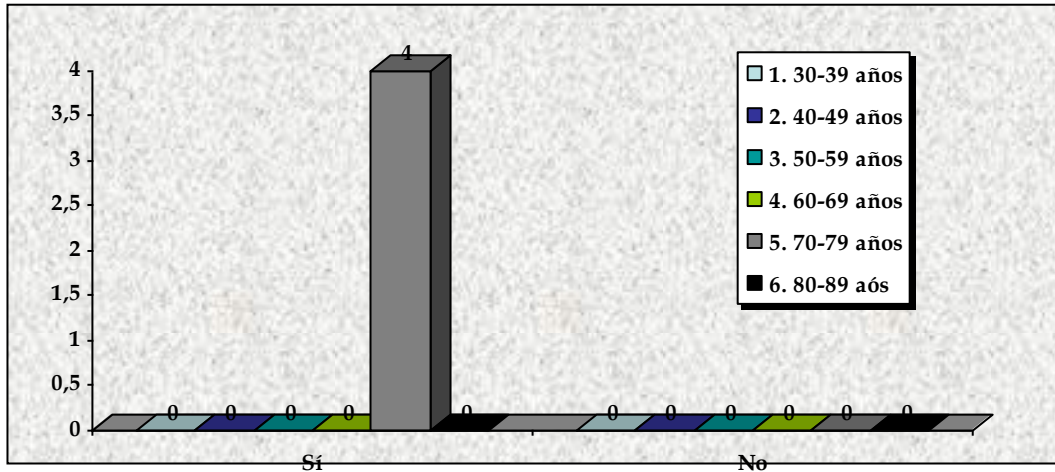
En el grupo de los casos, sólo se contabilizaron 4 pacientes con antecedentes de cirugía otológica previa, de los cuales 1 de ellos era una mujer 1/25 (4%) y en 3/25 (12%) varones.

Gráfico 49. Distribución de la variable cirugía otológica previa según sexo. Grupo casos



Importante es reseñar, que estos 4 casos, se incluyeron en el grupo etario número 5 (70-79 años).

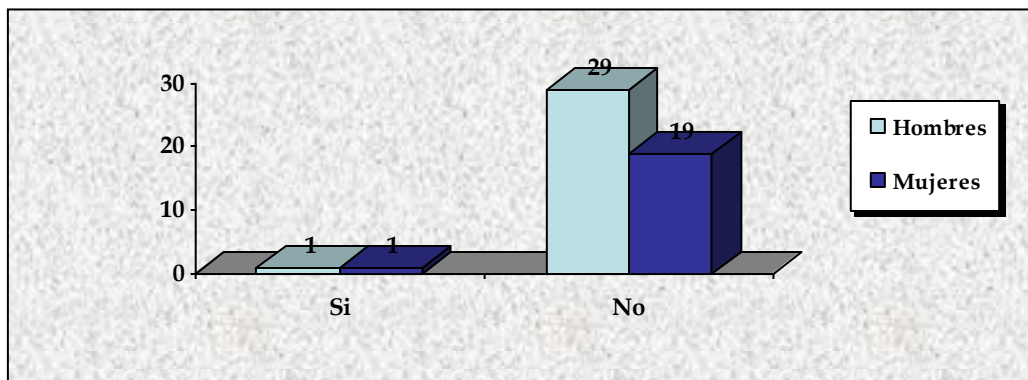
Gráfico 50. Distribución de la variable cirugía otológica previa según edad. Grupo casos



5.16 Ototoxicidad

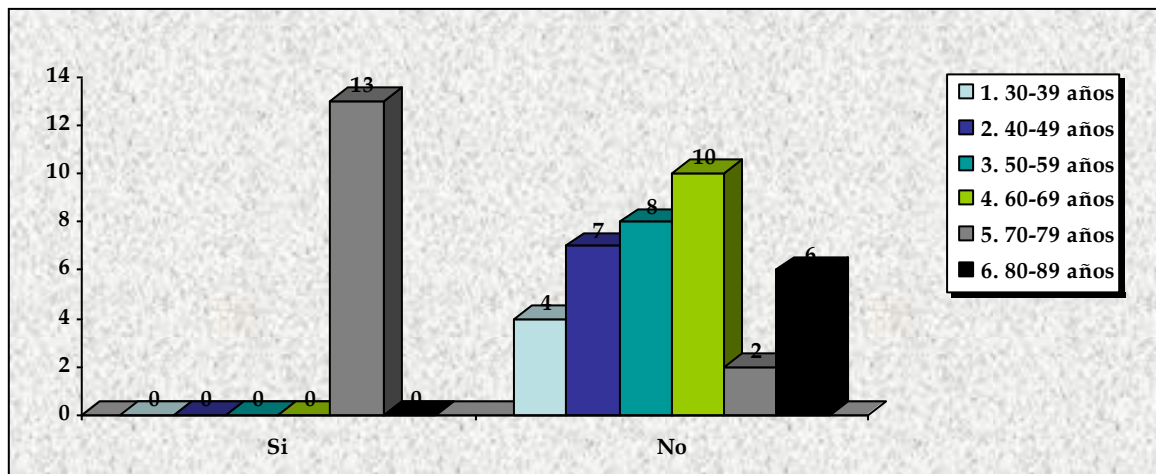
En el grupo control, 2 fueron los casos de ototoxicidad, distribuyéndose en la misma proporción en ambos sexos, con 1 caso en una mujer y 1 caso en un hombre. El porcentaje según los grupos por sexo fue 1/20 (5%) en el caso de las mujeres y 1/30 (3,33%) en el caso de los hombres.

Gráfico 51. Distribución de la variable ototoxicidad según sexo. Grupo control



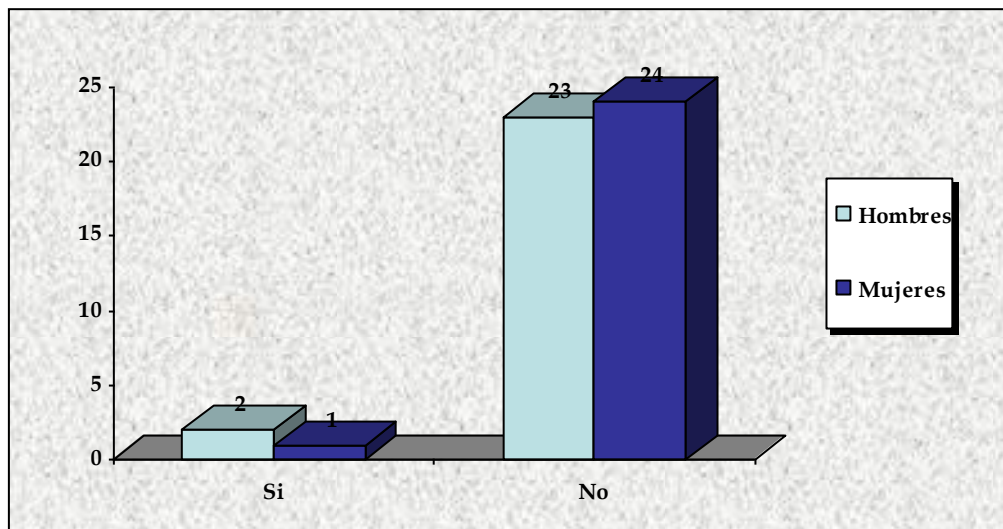
Ambos casos pertenecían al grupo etario número 5 (70-79 años).

Gráfico 52. Distribución de la variable ototoxicidad según edad. Grupo control



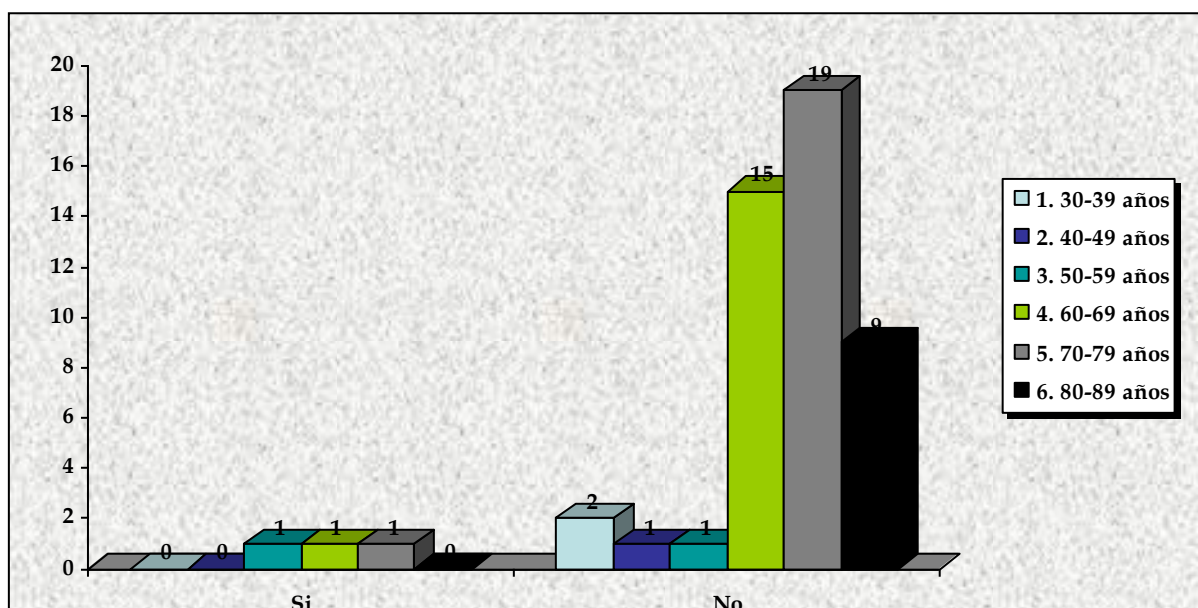
En el grupo de los casos, 3 pacientes presentaron antecedente de ototoxicidad, de los cuales 1 era mujer, 1/25 (4%) y 2 eran hombres, lo que suponía un 8% (2/25).

Gráfico 53. Distribución de la variable ototoxicidad según sexo. Grupo casos



Los 3 casos se distribuyeron de forma homogénea entre los grupos 3 (50-59 años), 4 (60-69 años) y 5 (70-79 años).

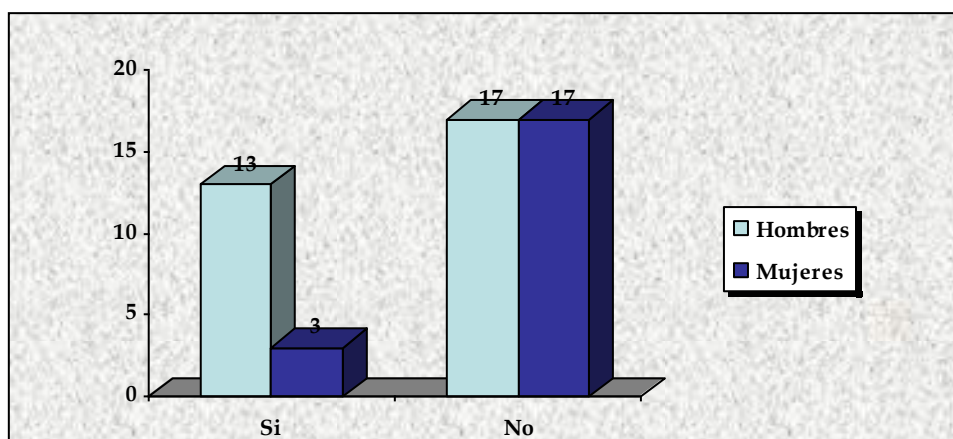
Gráfico 54. Distribución de la variable ototoxicidad según edad. Grupo casos



5.17 Trauma acústico

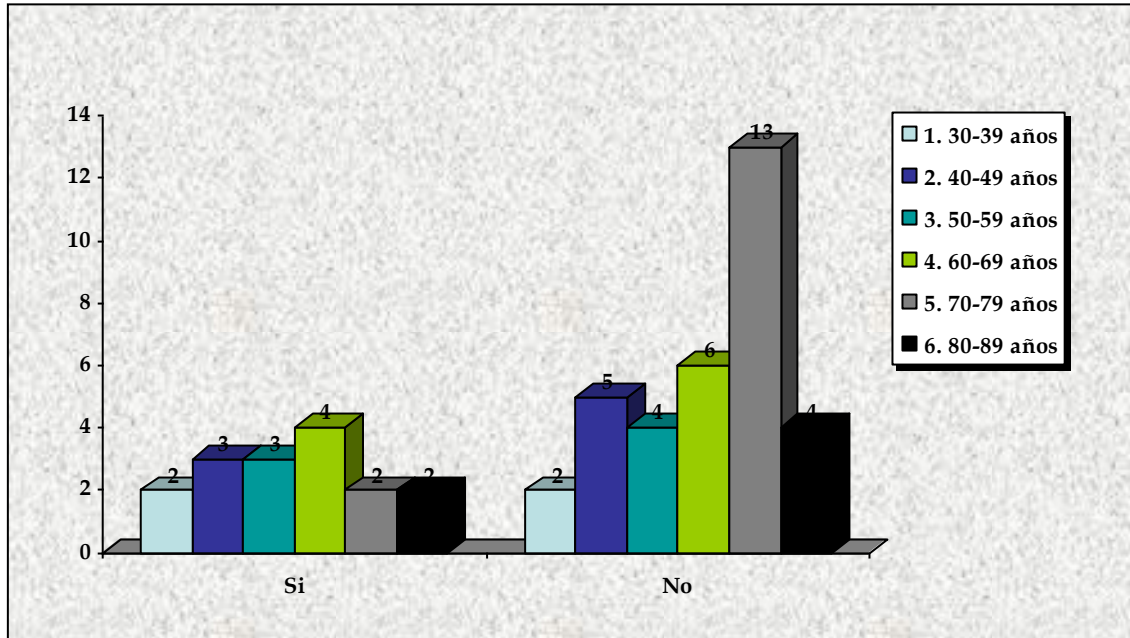
En el grupo control, 16 fueron los pacientes con antecedente de trauma acústico, apareciendo en 13 varones y 3 mujeres. La distribución por sexo fue por tanto 13/30 (43,3%) varones y 3/20 (15%) mujeres.

Gráfico 55. Distribución de la variable trauma acústico según sexo. Grupo control



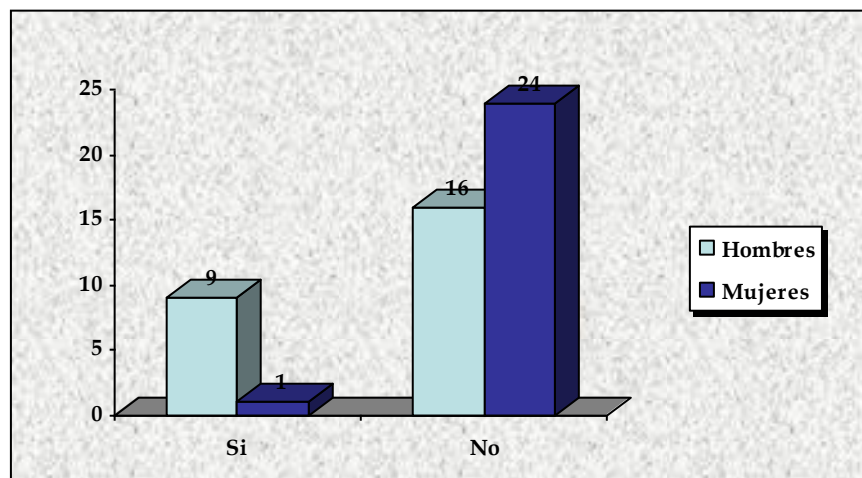
La distribución por grupos de edad fue heterogénea, siendo mayoritario el grupo 4 (60-69 años) donde encontramos 4 de los 16 casos.

Gráfico 56. Distribución de la variable trauma acústico según edad. Grupo control



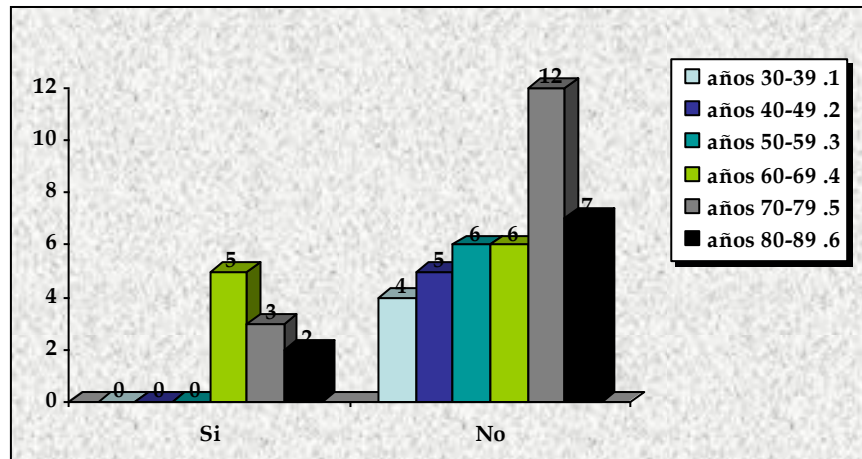
En el grupo de los casos, observamos de nuevo un claro predominio de antecedente de trauma acústico en el sexo masculino, que aconteció en 9 varones frente a 1 caso en una mujer, siendo la distribución por sexo 9/25 (36%) varones y 1/25 (4%) mujeres.

Gráfico 57. Distribución de la variable trauma acústico según sexo. Grupo casos



Todos los casos de antecedente de trauma acústico se produjeron en los grupos de mayor edad (4, 5 y 6) siendo el grupo mayoritario el 4 (60-69 años) con 5 de los 10 casos.

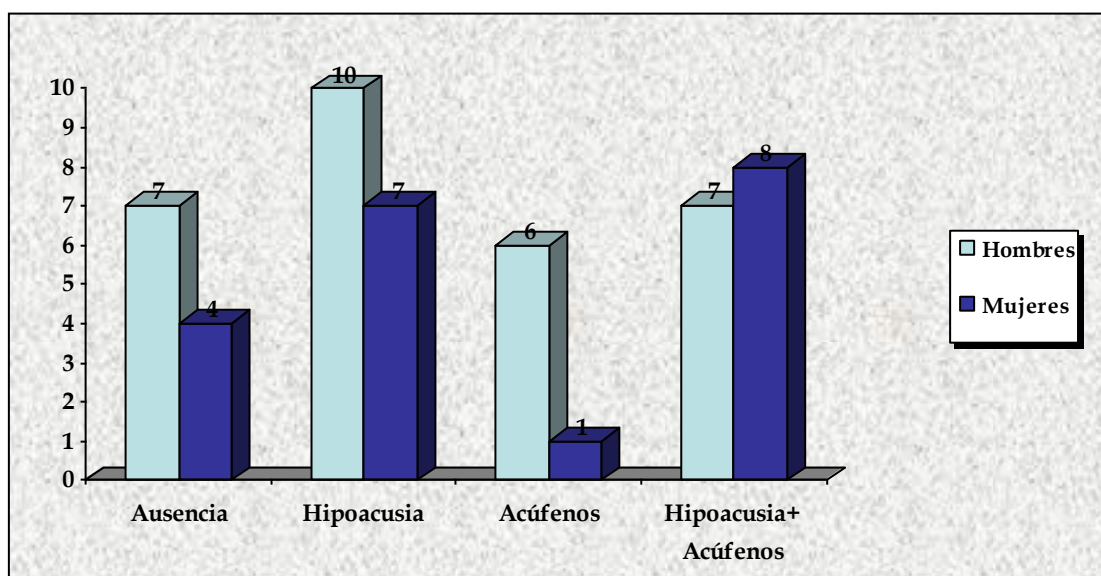
Gráfico 58. Distribución de la variable trauma acústico según edad. Grupo casos



5.17 Sintomatología

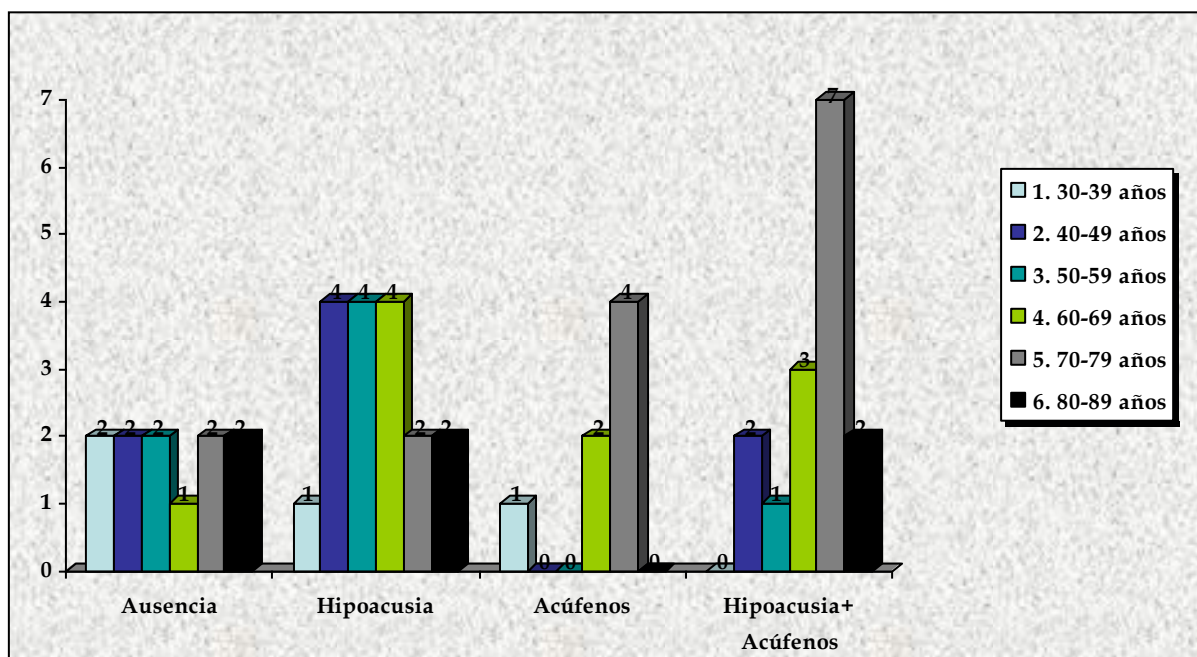
En el grupo control, la hipoacusia aislada fue el síntoma más frecuente, siendo superior entre los hombres en relación 10/7 respecto de las mujeres, suponiendo, por tanto, 7/20 (35%) del sexo femenino y 10/30 (33,3%) del sexo masculino. La asociación de hipoacusia y acúfenos fue discretamente superior en las mujeres en relación 8/7 respecto a los hombres siendo la distribución por sexos 8/20 (40%) en el sexo femenino y 7/30 (23,3%) en el sexo masculino. Los acúfenos aislados, constituyeron el síntoma menos frecuente, siendo muy superior entre los hombres en relación 6/1 respecto a las mujeres.

Gráfico 59. Distribución de la variable sintomatología según sexo. Grupo control



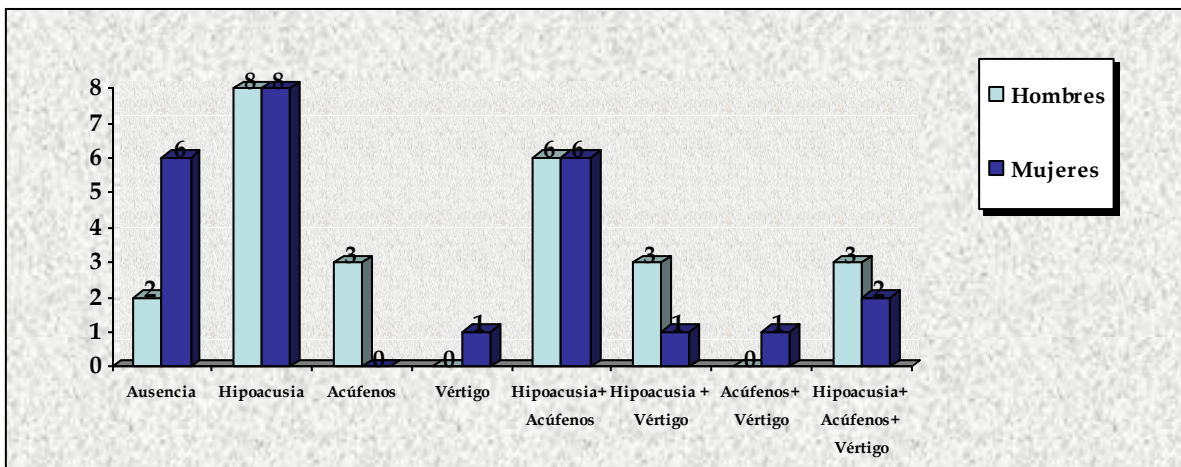
La hipoacusia aislada se distribuyó de forma heterogénea entre todos los grupos etarios siendo superior en los grupos 2,3 y 4. La asociación de hipoacusia y acúfenos, fue mayoritaria entre los grupos de mayor edad 4,5 y 6 siendo especialmente prevalente en el grupo 5 (70-79 años) con 7 pacientes.

Gráfico 60. Distribución de la variable sintomatología según edad. Grupo control



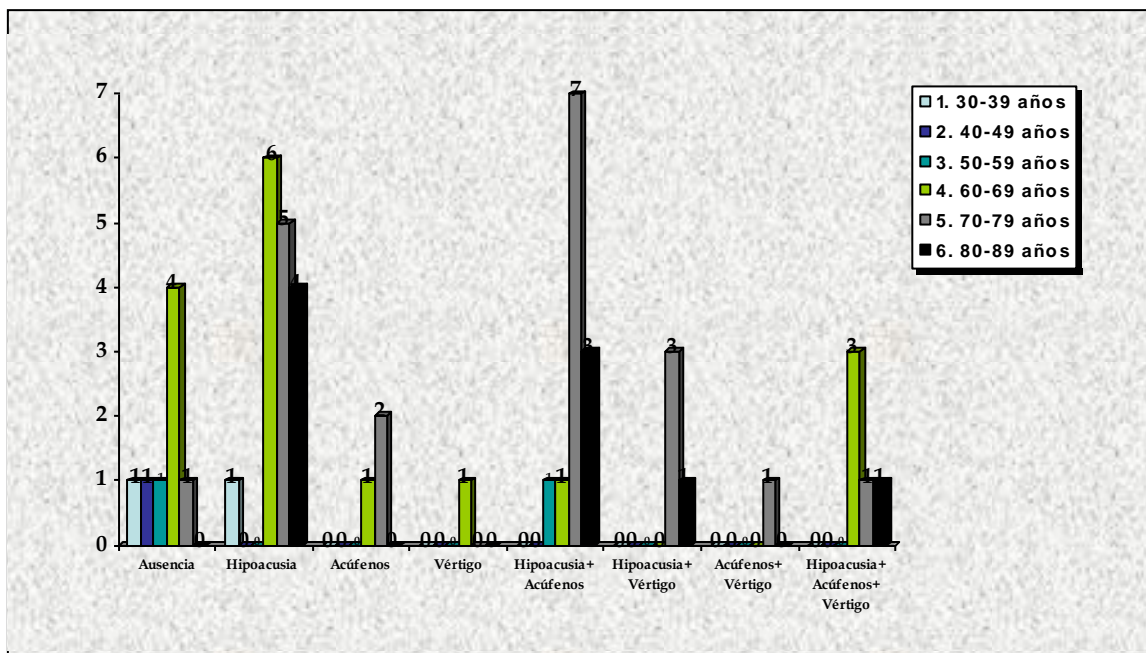
En el grupo de los casos, de nuevo, la hipoacusia aislada fue el síntoma más frecuente y en este caso se distribuyó de forma similar entre los sexos, afectando a 8 mujeres y 8 hombres, siendo la distribución por sexo de 8/25 (32%) en ambos casos. La asociación de hipoacusia y acúfenos, se repartió de forma equitativa entre los sexos, apareciendo en 6 hombres y 6 mujeres, por lo que la distribución por sexo fue 6/25 (24%) en ambos grupos.

Gráfico 61. Distribución de la variable sintomatología según sexo. Grupo casos



En los casos, la hipoacusia aislada apareció sólo entre los grupos de mayor edad, 4,5 y 6 siendo mayoritaria en el grupo 4 con 6 casos. La asociación de hipoacusia y acúfenos se distribuyó de forma asimétrica entre los distintos grupos etarios, siendo el más prevalente de ellos el grupo 5 (70-79 años) con 7 de los casos.

Gráfico 62. Distribución de la variable sintomatología según edad. Grupo casos

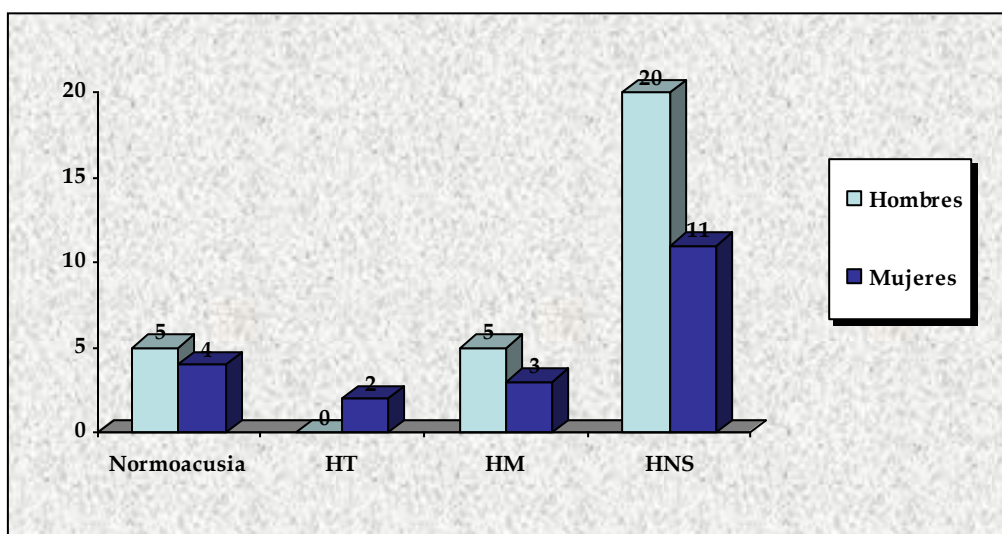


5.19 Tipos de hipoacusia

Analizamos ambos oídos, de forma independiente.

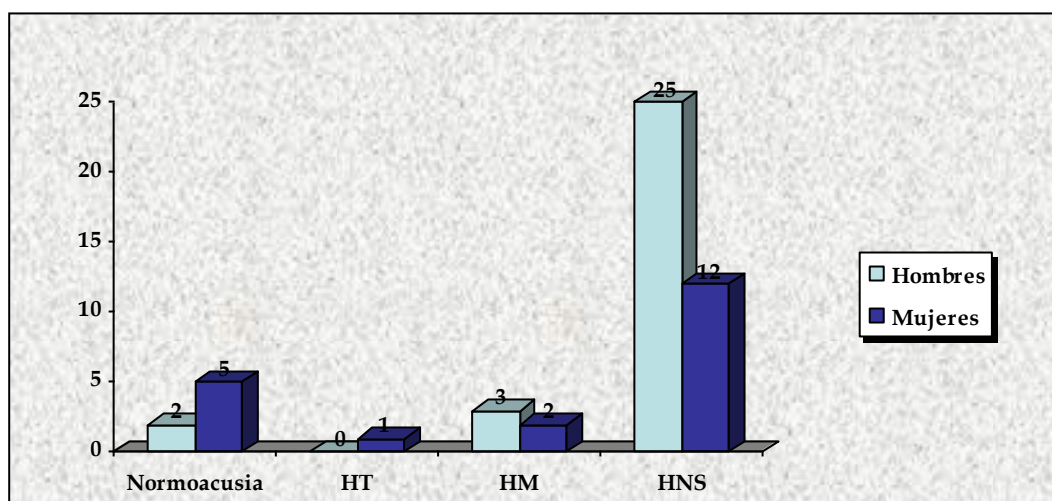
En el grupo control, en el oído derecho, la hipoacusia neurosensorial, que fue el tipo de hipoacusia más frecuente, siendo más frecuente entre los hombres en relación 20/11 respecto de las mujeres, siendo la distribución por sexo 20/30 (66,7%) en el caso de los varones y 11/20 (55%) en el caso de las mujeres. La hipoacusia mixta, fue el segundo tipo más frecuente, de predominio también en el sexo masculino, en proporción 5/3 respecto a las mujeres, cuya distribución por sexo fue 5/30 (16,7%) de los hombres y 3/20 (15%) de las mujeres. Finalmente, la hipoacusia transmisiva, que fue el tipo de hipoacusia menos frecuente, aconteció sólo en 2 mujeres, suponiendo 2/20 (10%) de la distribución en el sexo femenino.

Gráfico 63. Distribución de la variable tipo de hipoacusia según sexo. Oído derecho-grupo control



Los resultados obtenidos en el oído izquierdo fueron similares a los referidos para el oído derecho en el grupo control.

Gráfico 64. Distribución de la variable tipo de hipoacusia según sexo. Oído izquierdo-grupo control



En ambos oídos, la distribución en los grupos etarios, para los distintos tipos de hipoacusia, fue heterogénea. Destacamos, que la mayor parte de los casos, se agruparon entre los grupos de mayor edad, 4,5 y 6 (60-89 años).

Gráfico 65. Distribución de la variable tipo de hipoacusia según edad. Oído derecho-grupo control

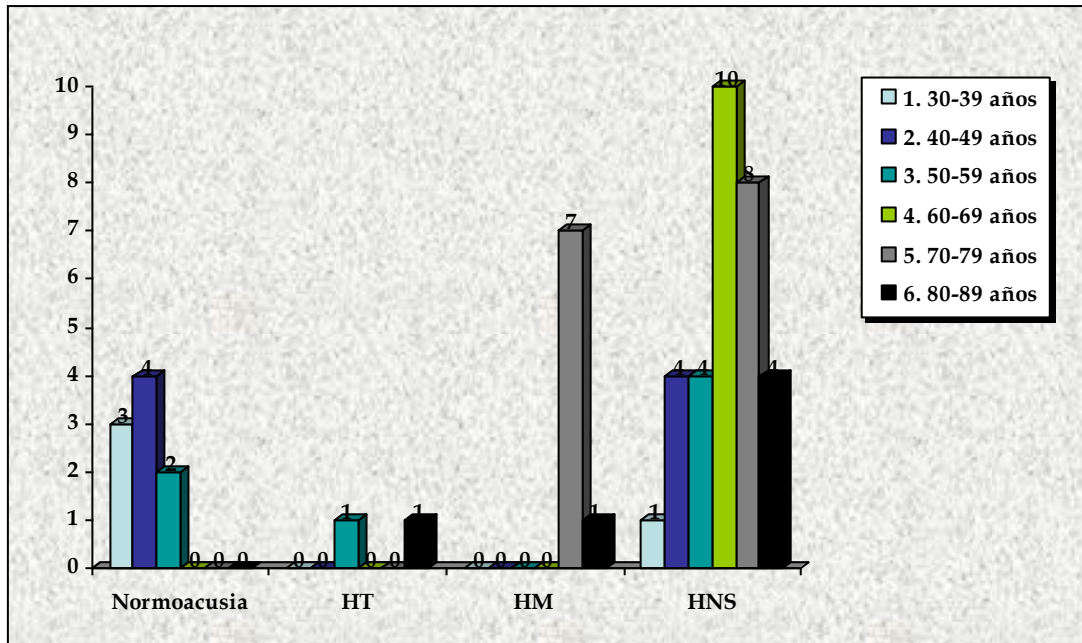
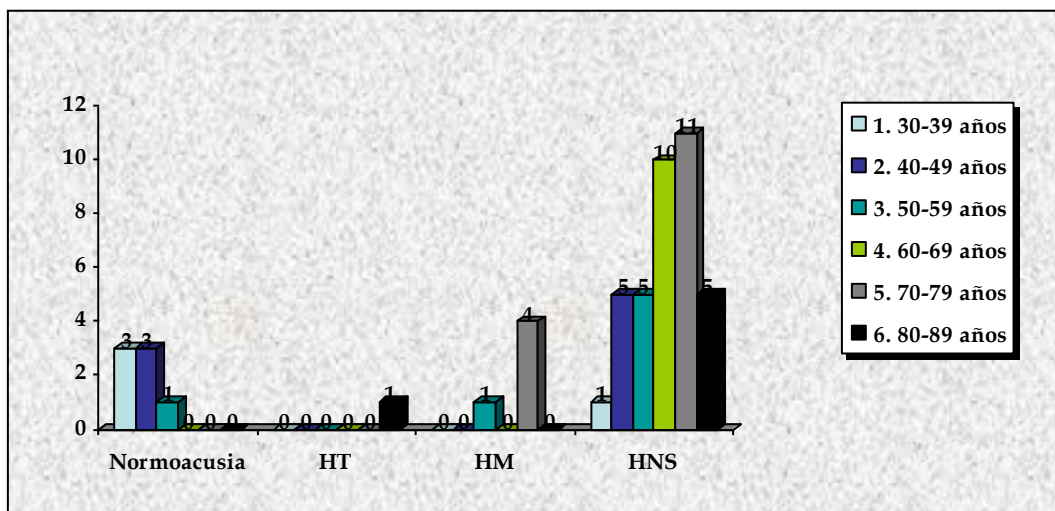


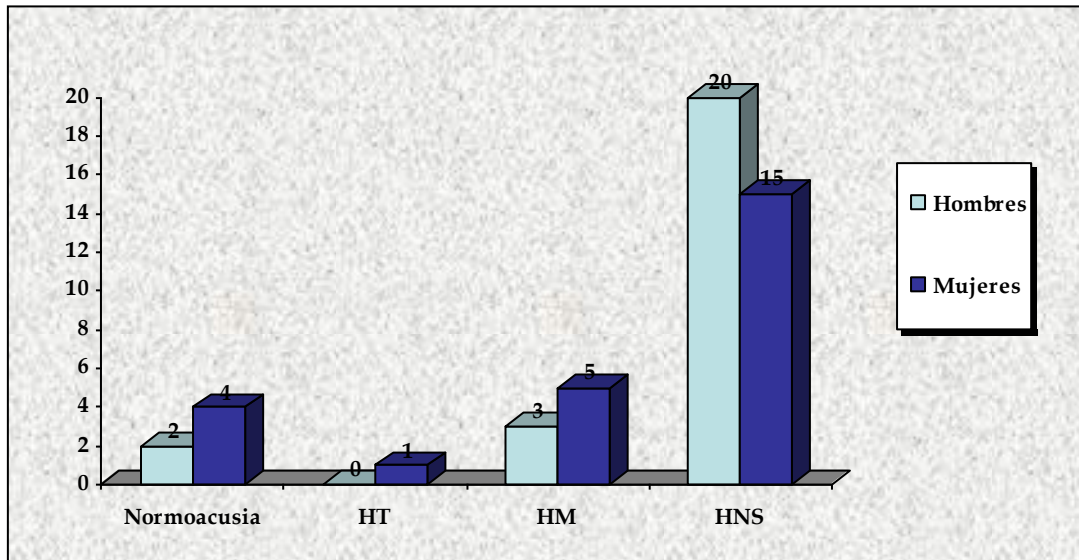
Gráfico 66. Distribución de la variable tipo de hipoacusia según edad. Oído izquierdo-grupo control



En el grupo de los casos, en el oído derecho, la hipoacusia neurosensorial fue el tipo más frecuente, predominante entre los hombres en relación 20/15 respecto de las mujeres y cuya distribución por sexo fue 20/25 (80%) sexo masculino y 15/25 (60%) del sexo femenino.

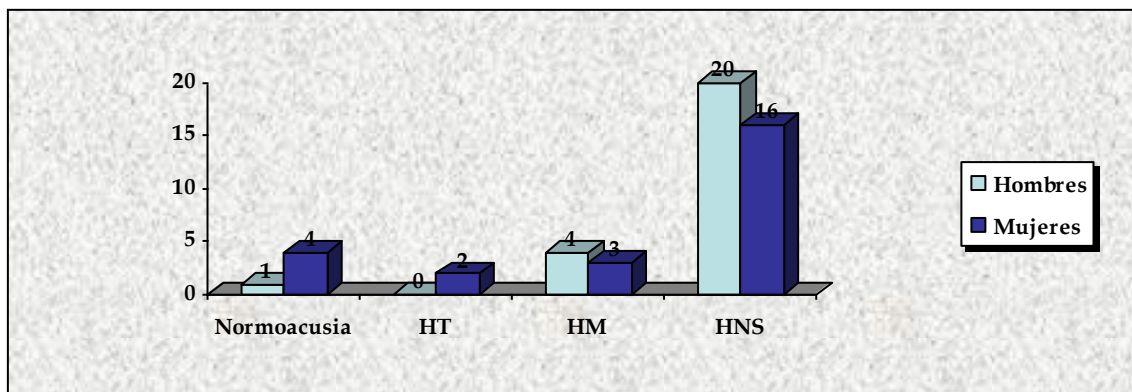
La hipoacusia mixta fue superior entre las mujeres en relación 5/3 siendo la distribución por sexos 5/25 (20%) del sexo femenino y 3/25 (12%) del sexo masculino. Finalmente sólo aconteció 1 caso de hipoacusia transmisiva en una mujer.

Gráfico 67. Distribución de la variable tipo de hipoacusia según sexo. Oído derecho-grupo casos



En el oído izquierdo, la distribución fue similar, salvo la hipoacusia mixta, que fue discretamente superior entre los hombres en proporción 4/3 siendo la distribución por sexo 4/25 (16%) del sexo masculino.

Gráfico 68. Distribución de la variable tipo de hipoacusia según sexo. Oído izquierdo-grupo casos



Al igual que en el grupo control, para los distintos tipos de hipoacusia, la distribución entre los grupos de edad fue asimétrica, agrupándose la mayor parte de los casos entre los grupos 4, 5 y 6.

Gráfico 69. Distribución de la variable tipo de hipoacusia según edad. Oído derecho-grupo casos

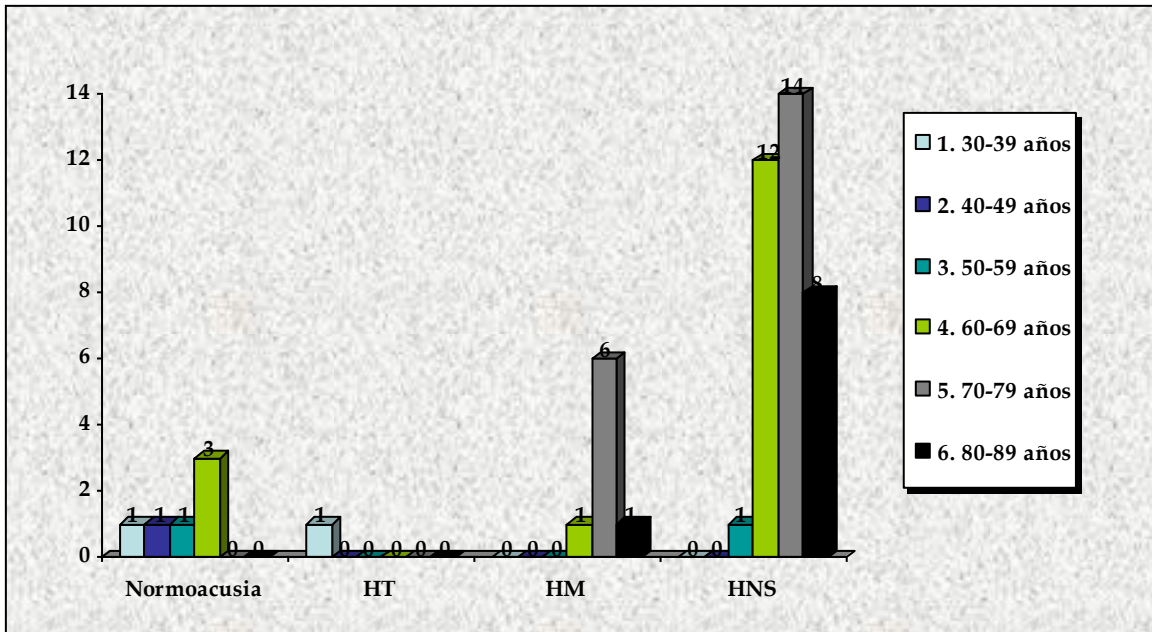
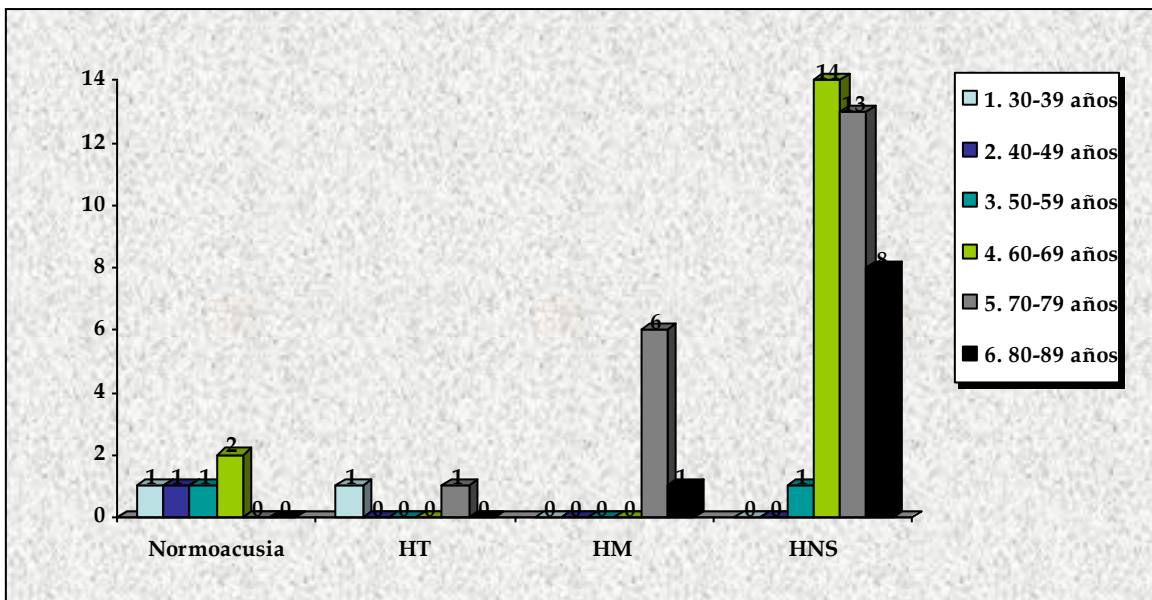


Gráfico 70. Distribución de la variable tipo de hipoacusia según edad. Oído izquierdo-grupo casos

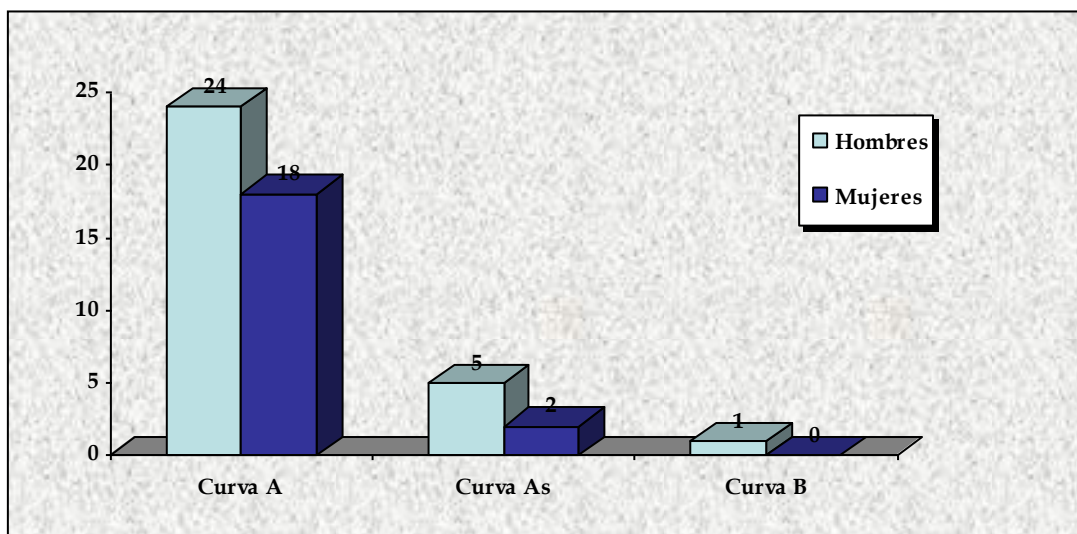


5.20 Curvas de timpanometría

Se realizó, de forma independiente, el análisis de ambos oídos.

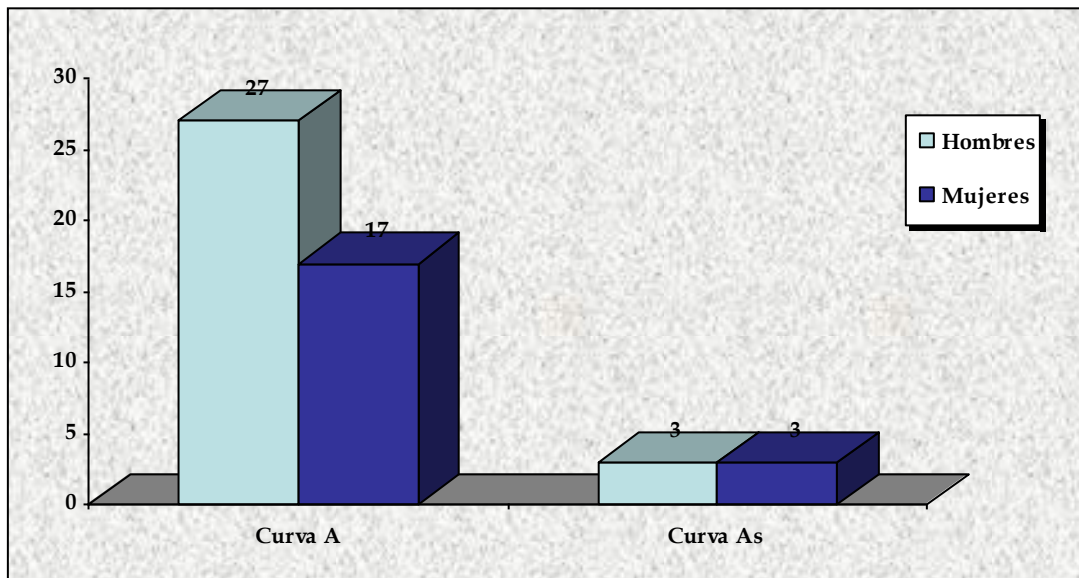
En el grupo control, en el oído derecho, la curva A fue la más frecuente destacando una mayor prevalencia en el sexo masculino en relación 24/18 respecto al sexo femenino, y la distribución por sexos fue 24/30 (80%) de los hombres y 18/20 (90%) de las mujeres. La curva tipo As, segunda más frecuente, fue superior en el grupo de los hombres en relación 5/2 y los resultados obtenidos de la distribución fueron 5/30 (16,7%) en el sexo masculino y 2/20 (10%) en el sexo femenino. Sólo existió 1 caso, en un hombre, de curva tipo B.

Gráfico 71. Distribución de la variable curva de timpanometría según sexo. Oído derecho-grupo control



En el oído izquierdo, la diferencia existente respecto a los anteriores resultados fue la distribución homogénea de la curva tipo As que apareció en 3 hombres y 3 mujeres.

Gráfico 72. Distribución de la variable curva de timpanometría según sexo. Oído izquierdo-grupo control



En ambos oídos, la distribución de las curvas de timpanometría, fue asimétrica entre los distintos grupos, destacando la agrupación de la mayor parte de los pacientes en los grupos 4,5 y 6.

Gráfico 73. Distribución de la variable curva de timpanometría según edad. Oído derecho-grupo control

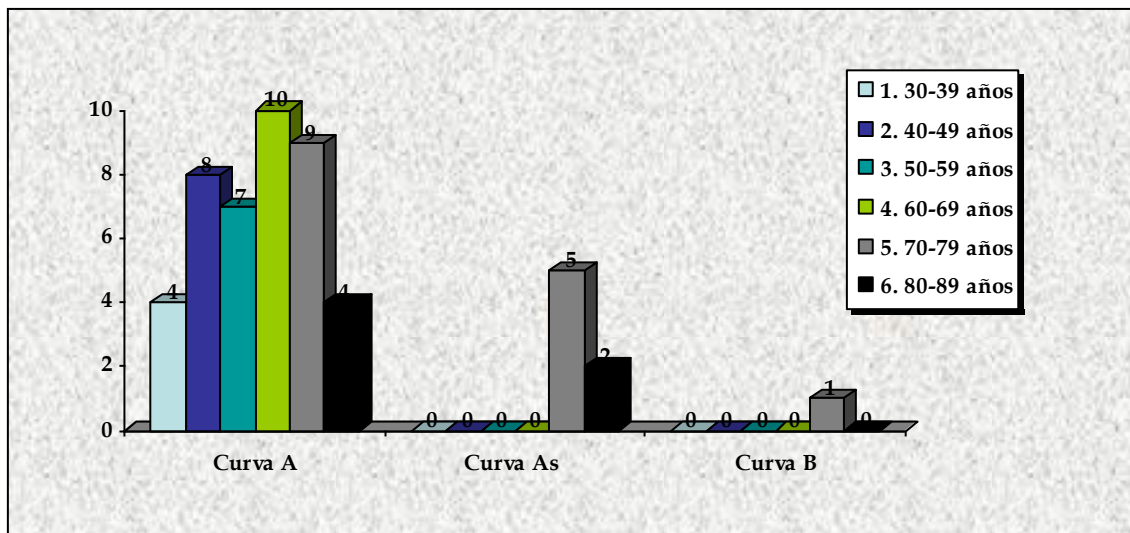
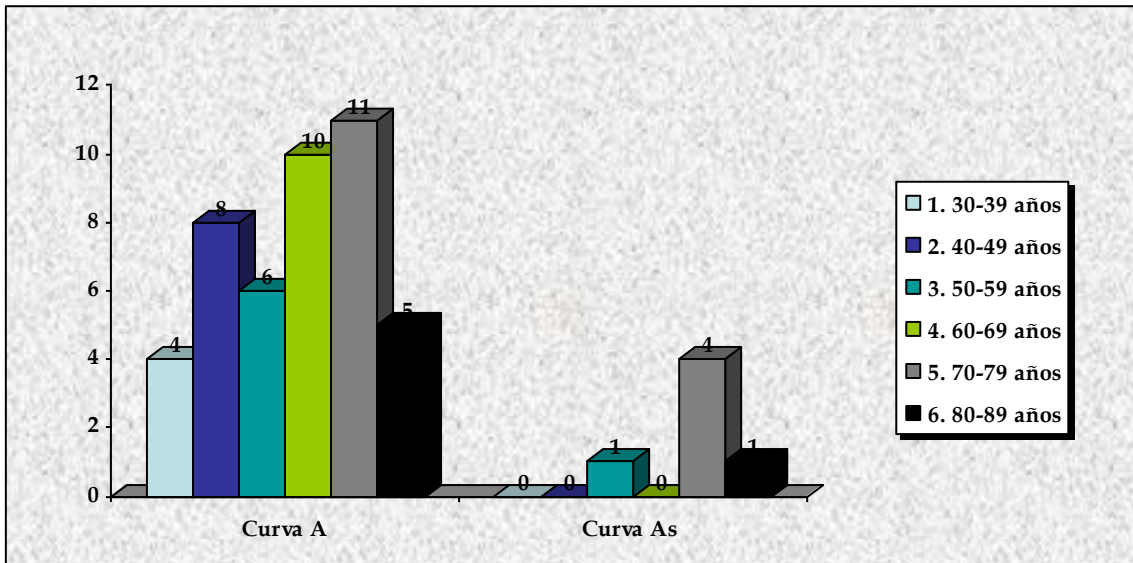
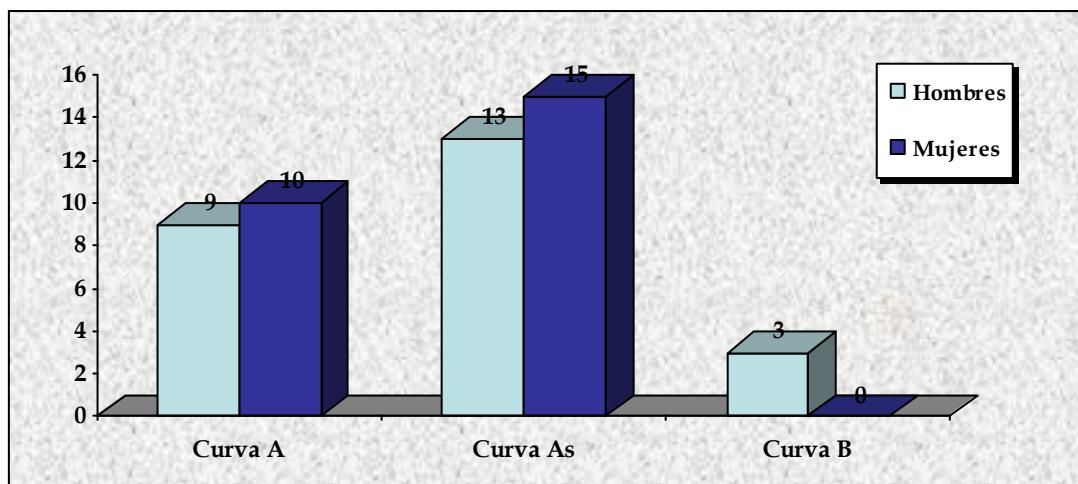


Gráfico 74. Distribución de la variable curva de timpanometría según edad. Oído izquierdo-grupo control



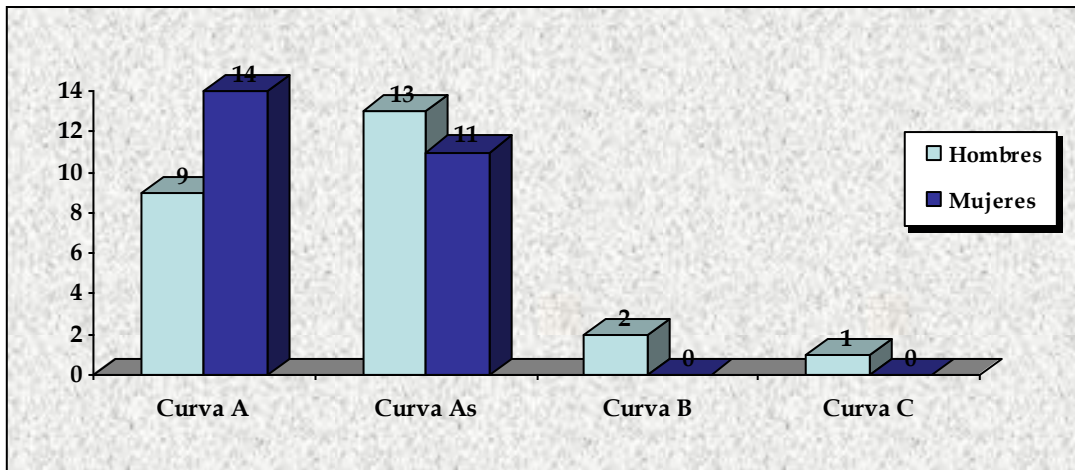
En el grupo de los casos, en el oído derecho, la curva As fue el tipo de curva más frecuente, predominante en las mujeres en relación 15/13, siendo por tanto la distribución en los sexos 15/25 (60%) en el sexo femenino y 13/25 (52%) en el sexo masculino. La curva tipo A, fue el segundo tipo más frecuente, siendo discretamente superior en mujeres en relación 10/9 cuya distribución por sexo fue 10/25 (40%) en el sexo femenino y 9/25 (36%) en sexo masculino. Hubo 3 casos de curva tipo B, apareciendo todos ellos en el sexo masculino.

Gráfico 75. Distribución de la variable curva de timpanometría según sexo. Oído derecho-grupo casos



En el oído izquierdo la curva As fue superior en varones en proporción 13/11. La curva A fue el segundo tipo más frecuente, más prevalente entre las mujeres en relación 14/9. Existieron 2 casos de curvas tipo B y 1 caso de curva tipo C, todos ellos aparecieron en el sexo masculino.

Gráfico 76. Distribución de la variable curva de timpanometría según sexo. Oído izquierdo-grupo casos



En ambos oídos, la mayor parte de los pacientes, se concentraron en los grupos etarios mayores, 4,5 y 6.

Gráfico 77. Distribución de la variable curva de timpanometría según edad. Oído derecho-grupo casos

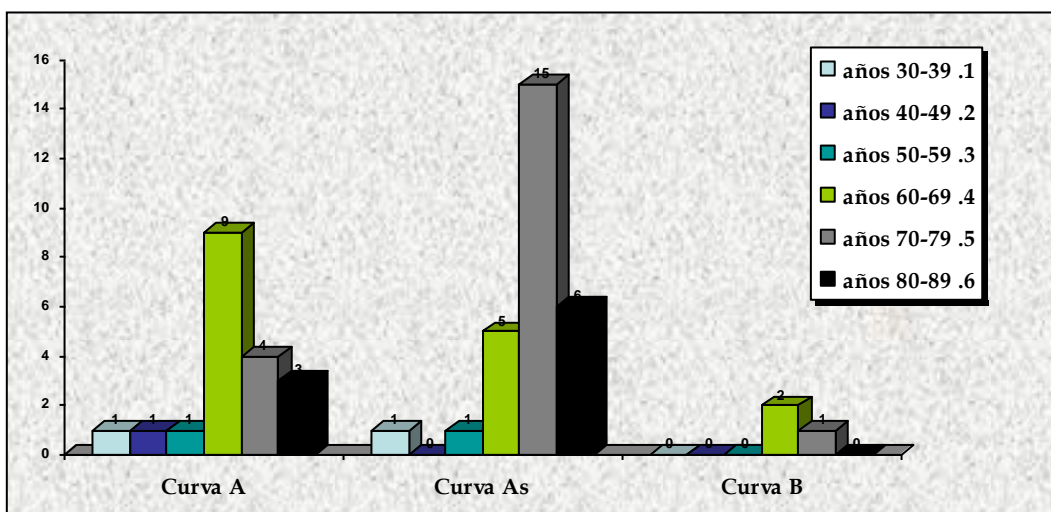
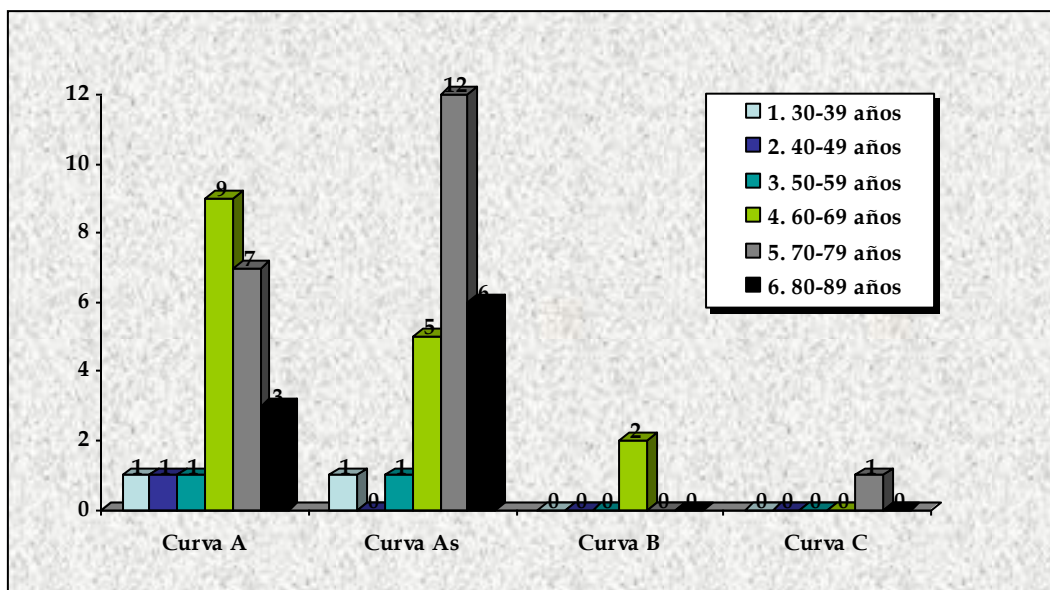


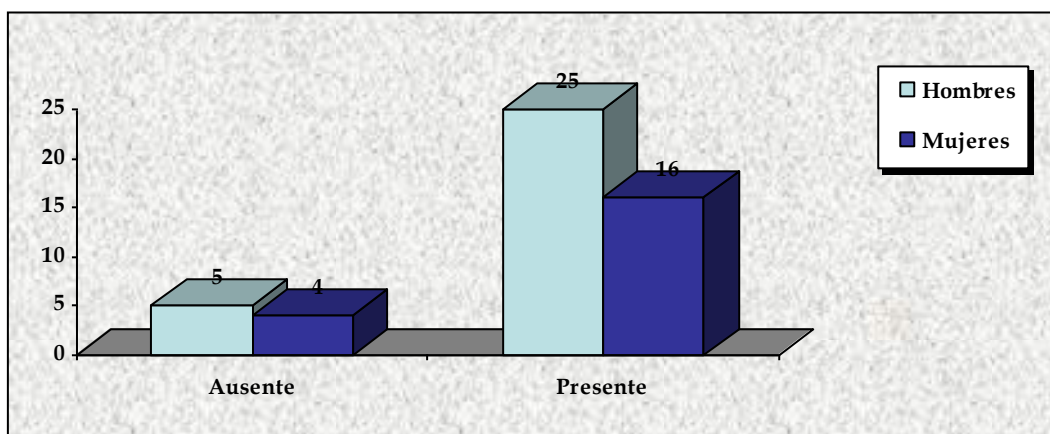
Gráfico 78. Distribución de la variable curva de timpanometría según edad. Oído izquierdo-grupo casos



5.21 Reflejo del estribo

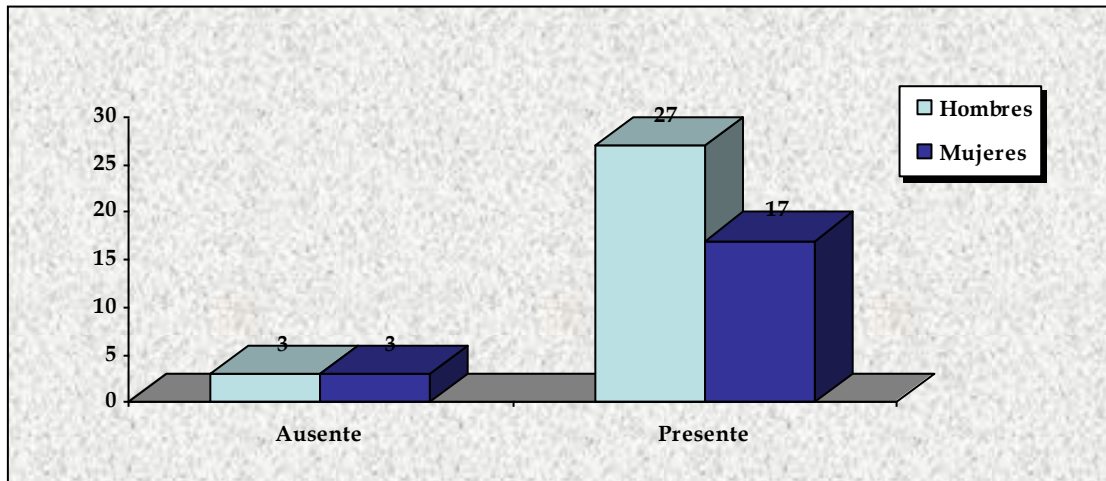
En el grupo control, fue superior la presencia de reflejo del estribo, y más prevalente en el sexo masculino en relación 25/16, siendo la distribución por sexo 25/30 (83,3%) en los hombres y 16/20 (80%) en las mujeres. La ausencia de reflejos fue discretamente superior entre los hombres en relación 5/4.

Gráfico 79. Distribución de la variable reflejo del estribo según sexo. Oído derecho-grupo control



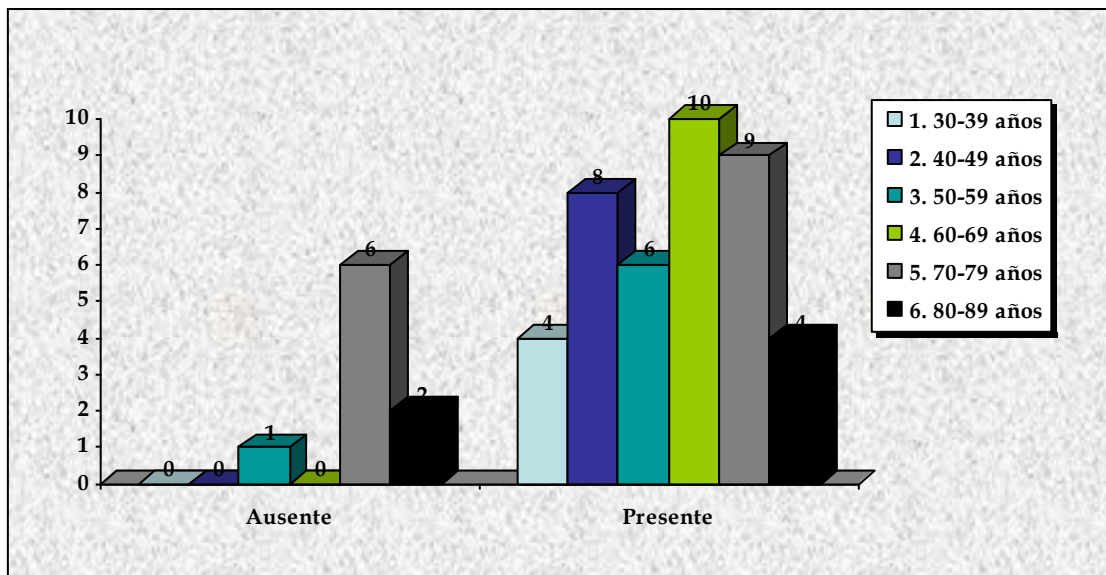
La distribución fue similar en el oído izquierdo.

Gráfico 80. Distribución de la variable reflejo del estribo según sexo. Oído izquierdo-grupo control



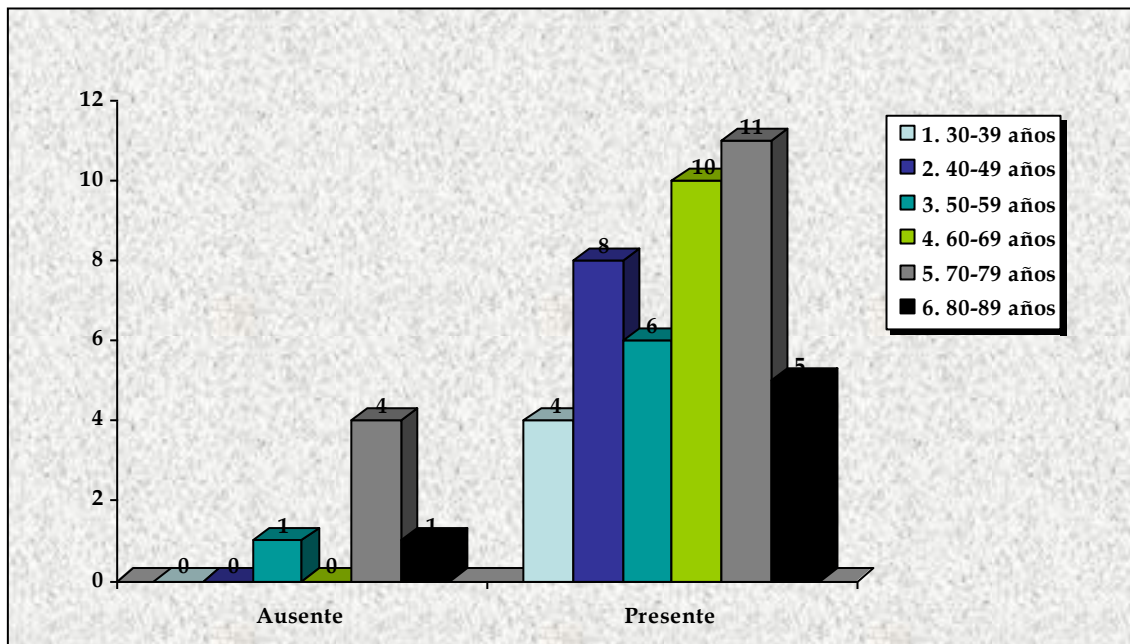
La presencia de reflejos concentró la mayor parte de los casos en los grupos etarios 2, 4 y 5 con 27 de los 41 casos en el oído derecho. La ausencia de reflejos fue especialmente prevalente en el grupo 5 (70-79 años) agrupando 6 de los 9 casos.

Gráfico 81. Distribución de la variable reflejo del estribo según edad. Oído derecho-grupo control



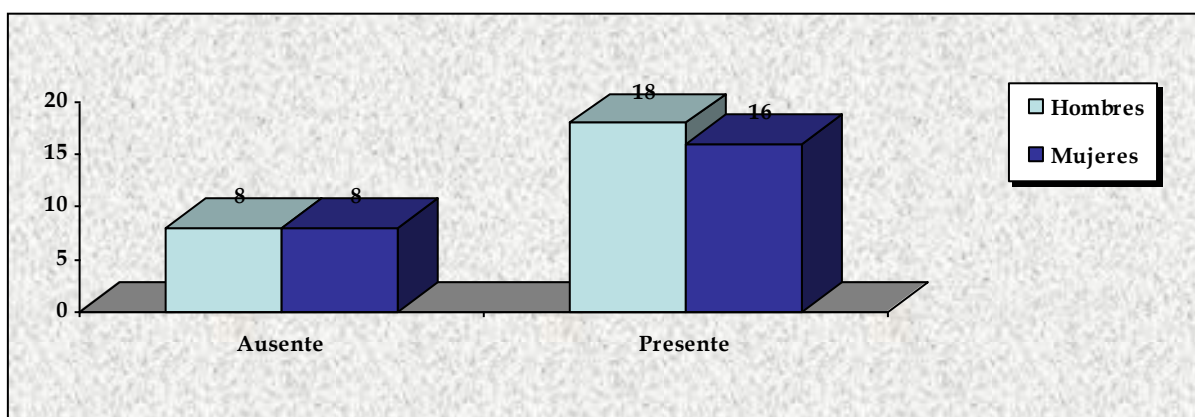
Los resultados obtenidos para el oído izquierdo fueron similares.

Gráfico 82. Distribución de la variable reflejo del estribo según edad. Oído izquierdo-grupo control



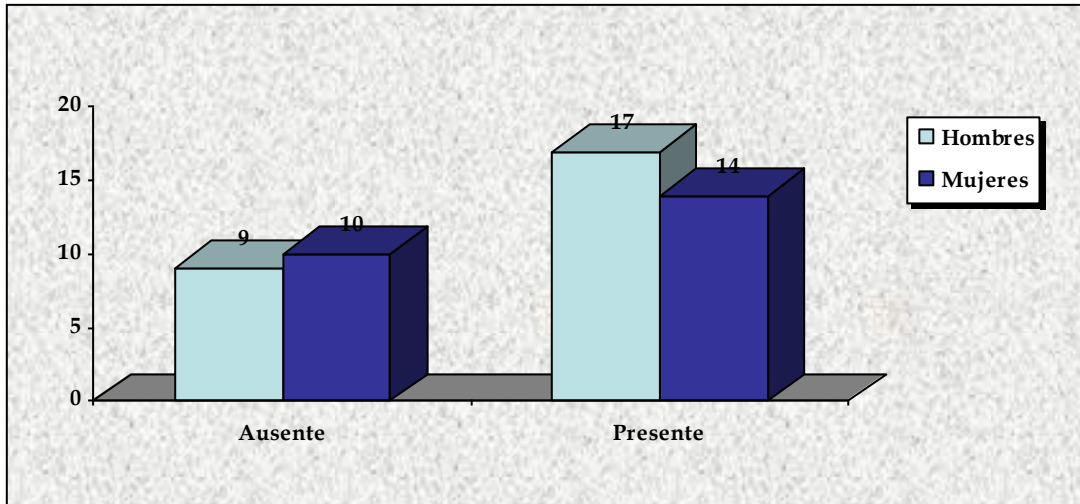
En el grupo de los casos, en el oído derecho, la presencia de reflejos fue superior en varones. Sin embargo, la ausencia de reflejo del estribo fue similar en ambos sexos.

Gráfico 83. Distribución de la variable reflejo del estribo según sexo. Oído derecho-grupo casos



En el oído izquierdo, la distribución de la presencia de reflejos fue superior en el sexo masculino y la ausencia de reflejos mayor entre el grupo de mujeres.

Gráfico 84. Distribución de la variable reflejo del estribo según sexo. Oído izquierdo-grupo casos



En ambos oídos, la mayor parte de los casos, para la presencia y ausencia de reflejos, se distribuyó entre los grupos de mayor edad, 4,5 y 6.

Gráfico 85. Distribución de la variable reflejo del estribo según edad. Oído derecho-grupo casos

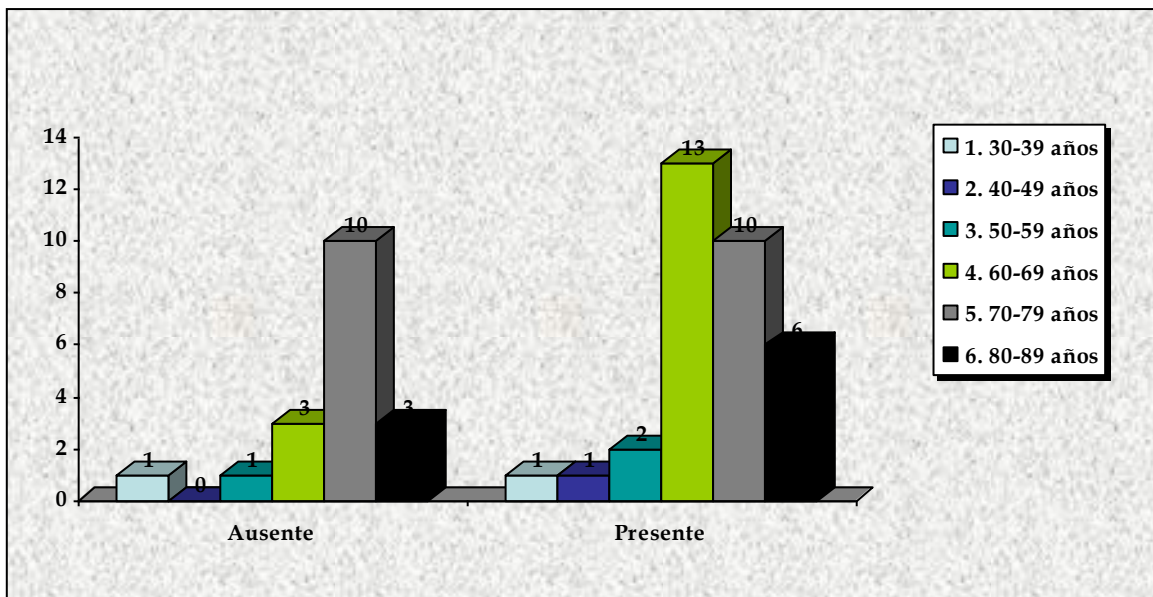
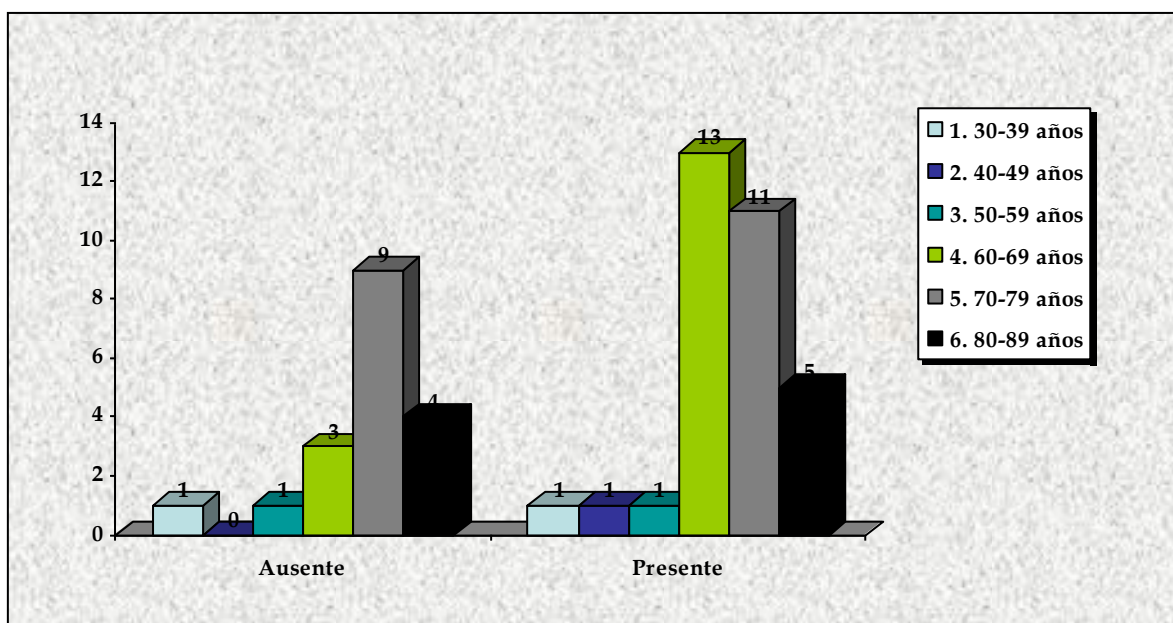


Gráfico 86. Distribución de la variable reflejo del estribo según edad. Oído izquierdo-grupo casos

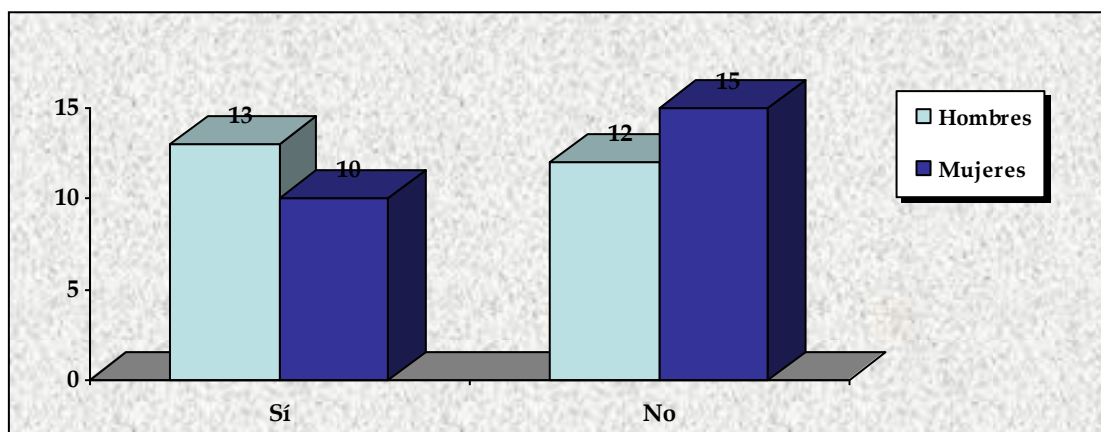


5.22 Déficit vestibular

El déficit vestibular, sólo se estudió en el grupo de pacientes con EOP.

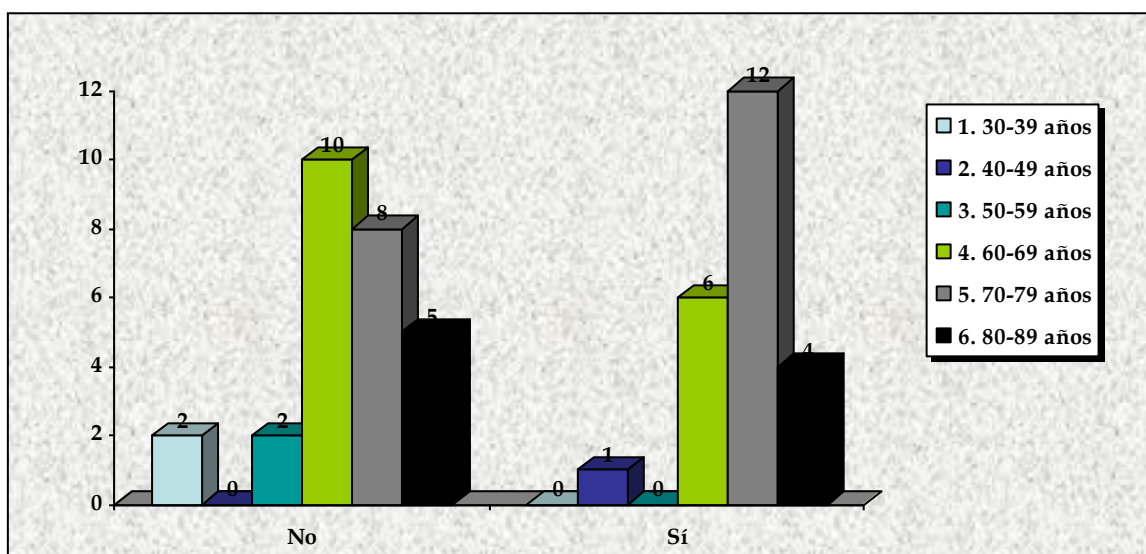
La ausencia de déficit vestibular, fue superior, y más prevalente entre las mujeres en relación 15/12 respecto a los hombres siendo la distribución por sexos la siguiente: 15/25 (60%) del sexo femenino y 12/25 (48%) del sexo masculino. La presencia de déficit vestibular fue superior en hombres en relación 13/10 respecto a las mujeres, siendo la distribución por sexos 13/25 (52%) en el sexo masculino y 10/25 (40%) en el sexo femenino.

Gráfico 87. Distribución de la variable déficit vestibular según sexo. Grupo casos



La ausencia de déficit vestibular, se distribuyó de forma heterogénea entre los distintos grupos etarios, siendo claramente superior entre los grupos de mayor edad y especialmente entre los grupos 4 y 5 donde se agruparon 18 de los 27 casos. La presencia de déficit vestibular, de la misma forma, se distribuyó de forma asimétrica entre los distintos grupos de edad siendo superior en el grupo 5 (70-79 años) donde se agruparon 12 de los 23 casos.

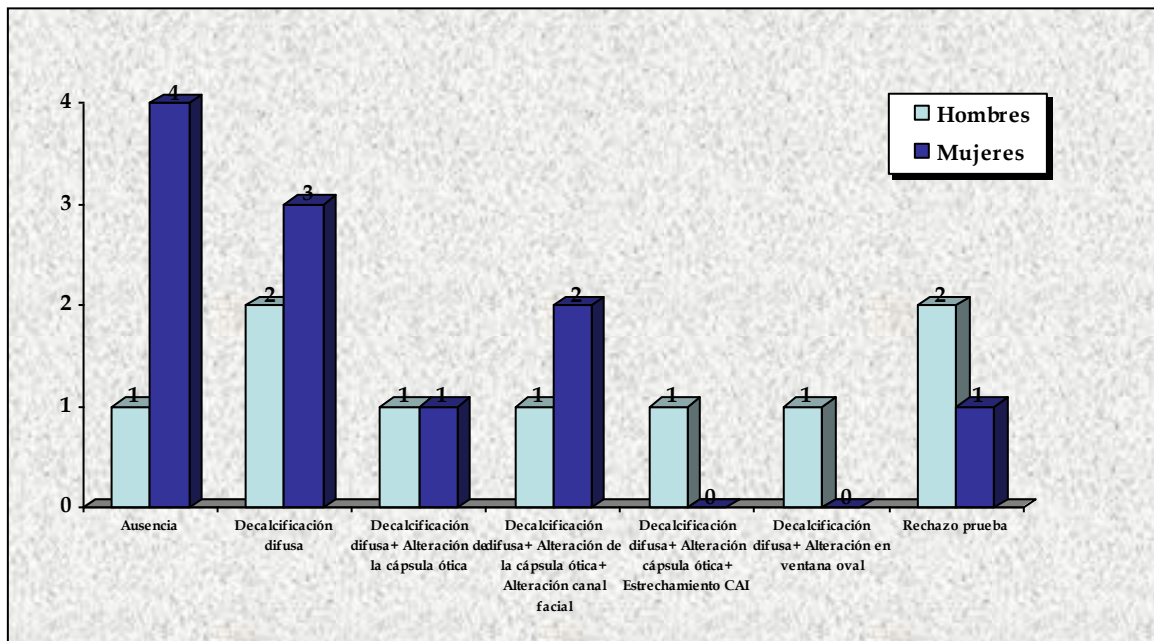
Gráfico 88. Distribución de la variable déficit vestibular según edad. Grupo casos



5.23 Alteraciones en TAC de hueso de peñasco de temporal

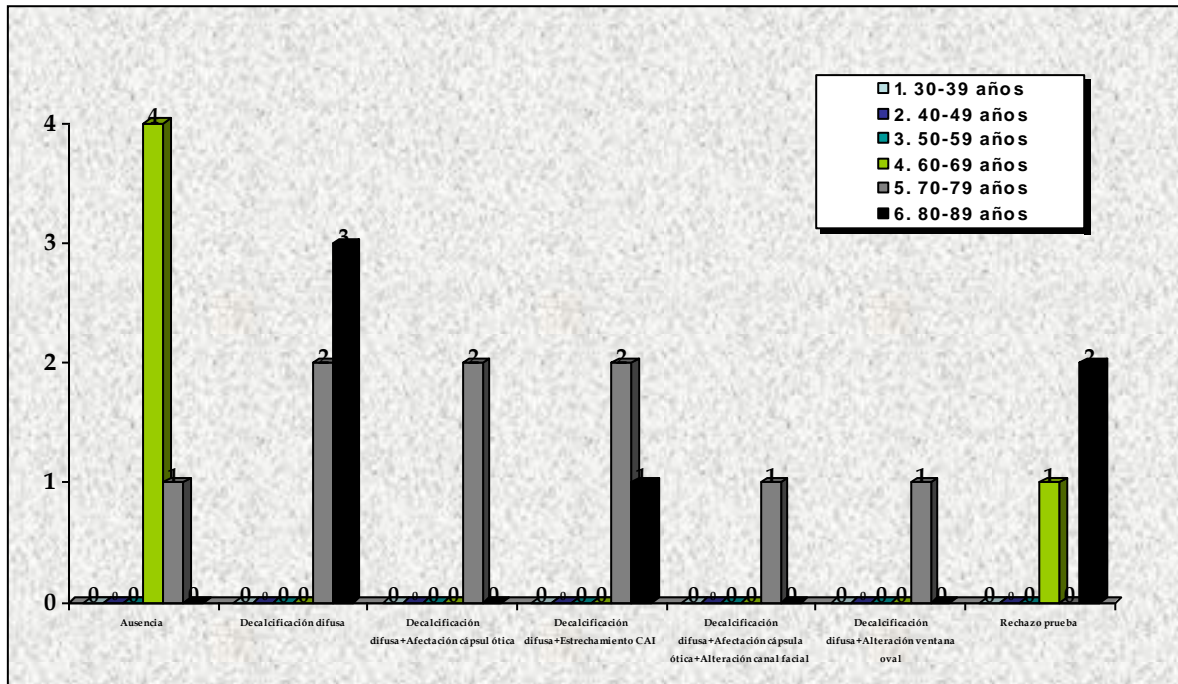
Es importante reseñar, que el TAC sólo se realizó a aquellos pacientes que presentaban enfermedad de Paget craneal con y sin afectación del peñasco del hueso temporal. La decalcificación difusa fue la alteración más frecuente y aconteció con mayor prevalencia en el sexo femenino.

Gráfico 89. Distribución de la variable alteraciones en TAC según sexo. Grupo casos



Las alteraciones en la TAC fueron más frecuentes en los grupos etarios de mayor edad, es decir, en los grupos 4, 5 y 6.

Gráfico 90. Distribución de la variable alteraciones en TAC según edad. Grupo casos



VI. DISCUSIÓN

La EOP en el hueso temporal se considera una patología de especial interés en el ámbito otorrinolaringológico, debido a la afectación de la audición y del órgano del equilibrio (*Monsell M y cols, 1999*), (*Monsell EM, 2004*), (*Zatonski y cols, 2012*), (*Ralston SH, 2013*).

En la actualidad existen posibilidades terapéuticas para controlar metabólicamente la enfermedad pero no se conoce si esto puede prevenir o disminuir las alteraciones auditivas y vestibulares. Además no existen muchos estudios recientes para conocer cuál es la fisiopatología y la clínica de esta afección. Tampoco existe mucha información sobre cuál es la evolución natural de estas alteraciones otorrinolaringológicas, tanto en pacientes tratados como en no tratados. Por otro lado la metodología aplicada al estudio de las alteraciones auditivas y vestibulares ha tenido un importante avance en los últimos años. Estos motivos justifican la realización de este trabajo con el objetivo de conocer las relaciones anatomoclínicas de estos problemas en pacientes con EOP.

6.1 Aspectos epidemiológicos

6.1.1. Incidencia y prevalencia

La incidencia de la EOP es altamente variable. Según estudios necrópsicos, la frecuencia de la enfermedad oscila desde un 3% en pacientes mayores de 40 años con antecedente de EOP (*Krame SM, 1986*) y puede alcanzar hasta un 5-10% en la década de los 90 años en este grupo de enfermos (*Schmörl G, 1932*), (*Collins DH, 1956*), (*Barry HC, 1969*).

Diversos estudios hacen referencia a que la incidencia real puede ser más alta debido al importante número de casos asintomáticos que son pasados por alto y que ocasionarían un infradiagnóstico de la EOP (*Ouslander JG y cols, 1982*), (*Frame B y cols, 1982*), (*McAfee HN y cols, 1995*).

Por otro lado, sabemos que la distribución geográfica de la EOP es muy irregular. La prevalencia de la EOP en España ha sido estimada en torno al 1 % (*Guañabens N y cols, 2008*). En la zona de influencia de nuestro hospital, en la provincia de Salamanca, existe una zona en el área de Vitigudino, cuya prevalencia se ha estimado en más de un 5% de la población susceptible (*Mirón Canelo JA y cols, 1997*). La muestra de nuestro estudio procede del área de salud de Salamanca y ha sido seleccionada en las consultas del Servicio de Reumatología de acuerdo con los criterios expuestos en el apartado Pacientes y Método.

6.1.2. Sexo

En cuanto a la prevalencia por sexos, la EOP es discretamente superior en varones con una relación 5/4 respecto a las mujeres, lo que coincide con un estudio previo realizado en el año 2003 en una cohorte de Salamanca, que estaba compuesta por 110 hombres y 101 mujeres (*Corral Gudino, 2013*).

Sin embargo, en la muestra del presente estudio, que fue seleccionada de forma secuencial, encontramos diferencias con lo expuesto anteriormente, ya que 25 eran hombres y 25 eran mujeres, siendo por tanto, una distribución similar por sexo.

6.1.3. Edad

Respecto a la edad, la EOP afecta principalmente a personas adultas y es rara antes de los 40 años. La prevalencia aumenta en las últimas décadas de la vida y en el 70 % de los casos la enfermedad es diagnosticada después de los 60 años (*Barry HC, 1969*), (*Proops D y cols, 1985*), (*Davie M y cols, 1999*). Es importante reseñar, que existe una variante de la EOP conocida como EOP juvenil o también denominada hiperfosfatasa congénita. Esta entidad es diferente y fue descrita por primera vez en 1956, se caracteriza por afectar a pacientes jóvenes como su nombre indica y solo se han comunicado aproximadamente 50 casos hasta la actualidad (*Cundy T, 2002*).

Los datos comentados en el párrafo previo son similares a los obtenidos en nuestro estudio. En la presente muestra, la edad en el grupo de pacientes con EOP osciló entre los 30 y 87 años, siendo la media de 71,18 años y la mediana 73 años.

Como era de esperar, y apoyándonos en los datos referidos con anterioridad, tan solo 2 pacientes (4%) de la muestra pertenecían al grupo etario más joven comprendido entre los 30-39 años. Este dato corrobora que la EOP es una enfermedad poco frecuente en pacientes menores de 40 años. Además el mayor número de enfermos con EOP (más de un 65%), se encontraban situados en los grupos etarios de 60-69 años y 70-79 años. Es por tanto una muestra representativa de la población de pacientes con EOP.

6.1.4. Localización

Las manifestaciones audiovestibulares se atribuyen a lesiones pagéticas localizadas en el cráneo, más concretamente en el hueso temporal. El neurocráneo se afecta más a menudo que la región facial y de los huesos de la cara. Se ha descrito que la afectación del maxilar superior es más frecuente que

la del maxilar inferior o mandíbula, en una relación 2:1 (*Bhaskar SN, 1984*). Sin embargo, en nuestro estudio comprobamos que solo 5 pacientes (25%) con afectación craneal tenían afectación del macizo facial, siendo en todos los casos la mandíbula el único hueso afecto. No existió ningún caso de afectación del maxilar superior.

La localización craneal es frecuente en la EOP. En algunas series, el cráneo y el hueso temporal se ve afectado hasta en 2/3 de los pacientes con EOP (*Collins DH, 1956*), (*Nager GT, 1975*). La participación del hueso temporal en dicha enfermedad puede acontecer bilateralmente (*Lindsay JR y cols, 1967*), (*Meng y cols, 2009*). En nuestro estudio, observamos tras la selección secuencial de la muestra y basándonos en los resultados obtenidos mediante la gammagrafía con Tc-99, que 30 de los 50 pacientes no presentaban afectación craneal y los 20 restantes sí. De estos últimos, 7 presentaban afectación del hueso temporal.

6.2 Aspectos clínicos

La EOP puede ocasionar síntomas cocleares como hipoacusia y/o acúfenos debido a la lesión del laberinto anterior, y puede acompañarse de sintomatología vestibular si se afecta el laberinto posterior. Estos cambios producen una disminución de la audición en un 30-50 % de los casos así como alteración de la función vestibular en un 25-30 % de los casos (*Clemis D y cols, 1967*), (*Nager GT, 1975*).

6.2.1.1 Hipoacusia

La complicación neurológica más común en la EOP es la hipoacusia (*Paget J, 1877*), (*Lyles KW y cols, 2001*), (*Walsh JP, 2004*), (*Young CA y cols, 2007*) y

se relaciona con la participación del hueso temporal a nivel intrapetroso debido a una lesión pagética focal (*Monsel EM y cols, 1999*).

De acuerdo con esta afirmación, observamos que la manifestación clínica más frecuente entre los pacientes con EOP de nuestro estudio, fue precisamente la hipoacusia. Durante la recogida de datos de la historia clínica, 37 de los 50 pacientes con EOP refirieron hipoacusia que se manifestó de dos formas: como síntoma aislado en 16 de los 50 pacientes y acompañado de otras manifestaciones clínicas (acúfenos y sintomatología vestibular) en los 21 pacientes restantes. Como era de esperar, era más frecuente la percepción de hipoacusia cuando existía afectación craneal, ya que aparecía en 15 de los 20 pacientes de este grupo (75 %) y más aún si la enfermedad afectaba al hueso temporal, que fue relatada en 6 de los 7 pacientes (85,71 %). No obstante, 22 de 30 pacientes con EOP sin afectación craneal (un grupo no despreciable) relataba hipoacusia (73,33 %).

Cabe hacer especial hincapié en otro dato encontrado en nuestro estudio. Tras valorar la sintomatología en función de los grupos de edad, observamos que la hipoacusia como síntoma (aislada o asociada a otro tipo de manifestaciones clínicas), se distribuyó principalmente entre los grupos etarios de mayor edad, como eran el grupo 4 (60-69 años), grupo 5 (70-79 años) y grupo 6 (80-89 años) de los pacientes con EOP. Esto es muy importante, ya que en estos pacientes además de la patología motivo de estudio, la EOP, se asocia la instauración del fenómeno fisiológico de la presbiacusia, que se inicia alrededor de los 60 años. Por lo tanto en estos pacientes de mayor edad, pensamos que existe un efecto sumatorio de la hipoacusia causada por la EOP y la presbiacusia, lo que explicaría la alta prevalencia de dicho síntoma.

Además, queremos hacer mención a la distribución de la hipoacusia dentro del grupo control del presente estudio. Utilizamos como controles un grupo de pacientes, pareados en cuanto a edad (media 73,34 años y mediana 69

años), que acudieron a consultas de ORL por problemas diferentes de la hipoacusia. En este grupo 32/50 (64%) sujetos revelaron hipoacusia como síntoma, en su mayoría (17/32) la hipoacusia fue aislada, sin otros síntomas audiovestibulares acompañantes. A pesar del elevado porcentaje de dicho síntoma en pacientes libres de EOP, observamos que la prevalencia es inferior que en los pacientes que presentaban dicha enfermedad. Probablemente atribuible a una presbiacusia sin otra afectación de las estructuras cócleo-vestibulares que se produce en la EOP.

6.2.2 Vértigo como síntoma

La EOP puede afectar al laberinto posterior y causar alteración de la función vestibular entre un 25-30 % de los casos (*Clemis JD y cols, 1967*), (*Nager GT, 1975*). Los síntomas vestibulares son comunes en la EOP, pero son fáciles de pasar por alto, por su menor intensidad y por ser más notable la pérdida auditiva (*Gutman AB y cols, 1936*), (*Fowler EP, 1937*), (*Rosenkrantz JA y cols, 1952*), (*Davis DG, 1968*), (*Lindsay JR y cols, 1967*), (*Proops D y cols, 1985*), (*Hans AW y cols, 1993*).

A diferencia de lo expuesto, observamos que la prevalencia de vértigo en nuestro estudio fue discretamente inferior, ya que apareció en 11 de los 50 pacientes con EOP, lo que suponía un 22%. Quizás este resultado pueda deberse a que solo consideramos como vértigo las crisis de mareo con giro de objetos asociadas a cortejo vegetativo (náuseas, sudoración, vómitos) y no tuvimos en cuenta a aquellos pacientes que describían desequilibrio o inestabilidad.

Además, al igual que los resultados obtenidos para la hipoacusia, concluimos que la prevalencia de vértigo como síntoma fue superior en los pacientes con EOP y afectación craneal, ya que apareció en 6 de los 20 pacientes (30%) y tan sólo en 5 de los 30 pacientes con EOP sin afectación craneal

(16,67%). Por otro lado, la prevalencia de vértigo fue muy similar en los pacientes con EOP craneal sin afectación del hueso temporal, aconteciendo en 4 de los 13 pacientes de este grupo (30,77%) y en 2 de los pacientes con EOP craneal y temporal (28,57%). No encontramos una explicación anatomoclínica ni funcional para este hallazgo.

Aunque lo discutiremos más adelante, es de destacar que todos aquellos pacientes que presentaban una afectación de la cápsula ótica en la TAC, relataron vértigo durante la realización de la anamnesis. El hueso que envuelve la cápsula ótica es más denso y presenta un mayor espesor que el recubre el laberinto posterior y por lo tanto, es más “visible” en la TAC. Por ello, pensamos que la afectación de la cápsula ótica en la TAC puede ser un signo indirecto de la afectación del laberinto posterior.

Es importante comentar que existen pocos estudios en la literatura que hagan referencia a los episodios de vértigo en la EOP. Uno de los más importantes, por ser el de mayor tamaño muestral con 16 pacientes, investigó la presencia de dicho síntoma, que apareció en 4 de los 16 pacientes de la muestra (*Khatarpal U y cols, 1990*). En este artículo y a diferencia de lo comentado de nuestros resultados, los síntomas podían manifestarse como episodio de giro de objetos, inestabilidad o desequilibrio asociado a la edad. Se realizó un examen histológico postmortem de los huesos temporales de estos pacientes y se confirmaron los siguientes hallazgos:

- La pérdida de fibras del nervio vestibular mayor de lo normal para la edad ocurrió en 9 oídos de 6 sujetos diferentes, de los cuales 3 presentaron vértigo y otros 3 no habían presentado clínica vestibular.
- En algunos pacientes existió evidencia de atelectasia parcial o total del utrículo, sáculo, ampollas y paredes ampulares.

- Finalmente se constató la presencia de microneurinomas del nervio vestibular en 4 oídos de 3 pacientes y sin embargo ninguno de ellos presentó historia de vértigo.

6.2.3 Otros síntomas

6.2.3.1 Acúfenos

Los acúfenos aparecen también como síntoma acompañante en la EOP, siendo su prevalencia en la enfermedad muy variable ya que puede oscilar entre un 20-60% (*Mackenzie I y cols, 2006*).

Nuestros resultados respecto a la prevalencia de este síntoma entre el grupo de pacientes con EOP, coinciden con lo anteriormente reseñado, ya que durante la anamnesis 21 de los 50 pacientes con dicha enfermedad (42%) refirieron padecer acúfenos (pudiendo ser de tonalidad grave o aguda). Creemos que la alta prevalencia de dicho síntoma pudo deberse a la búsqueda activa a través de la realización de una historia clínica detallada y minuciosa. Se observaron pocas diferencias cuando consideramos los pacientes sin afectación craneal, donde se relataron acúfenos en 13 de los 30 pacientes de este grupo (43,3%) respecto al grupo de pacientes con EOP craneal, donde los acúfenos aparecieron en 9 de 20 pacientes (45%). Entre los pacientes del grupo con EOP craneal y temporal, los acúfenos fueron relatados en 5 de los 7 pacientes (71,43%) siendo la prevalencia muy superior respecto al grupo de pacientes con EOP con afectación craneal sin lesión en el hueso temporal (15,38%). Creemos que este hallazgo fue debido a la afectación de las estructuras contenidas en el peñasco del temporal en el transcurso de la EOP.

Sin embargo observamos un dato curioso. La prevalencia de acúfenos fue mucho mayor en el grupo control que acontecieron en 22 de los 50 pacientes de este grupo (44%) respecto a los enfermos con EOP craneal sin afectación

temporal, que como se ha mencionado en el párrafo anterior, aparecieron en un 15,38% sin encontrar una explicación a dicho resultado.

De nuevo, al igual que lo que observado para la hipoacusia y el vértigo, pudimos concluir que los acúfenos aparecen de forma más prevalente entre los pacientes con EOP y afectación craneal, aconteciendo en 9 de los 20 pacientes de este grupo (45%) y en menor medida en el grupo de EOP sin afectación craneal, ya que fueron referidos por 12 de los 30 pacientes de dicho grupo (40%). Debemos hacer especial mención al grupo de pacientes con EOP craneal y temporal, donde la prevalencia de dicho síntoma fue muy superior al resto de grupos aconteciendo en 5 de los 7 pacientes (71,43%).

6.2.3.2 Parálisis facial

La EOP también puede causar parálisis facial periférica. Algunos autores sugirieron que el canal de Falopio era capaz de resistir la invasión y la destrucción a la que era sometido por la EOP (*Clemis JD y cols, 1967*), (*Sellars SL y cols, 1975*). Sin embargo, otro estudio reveló que el canal de Falopio podía afectarse de forma muy severa incluso llegando a producirse la extrusión del nervio a través de la dehiscencia ósea ocasionada por el mecanismo de la enfermedad (*Nager GT, 1975*). Si el nervio facial se desplaza en el interior del canal de Falopio, que ha sido previamente remodelado por el crecimiento del hueso pagético y se comprime contra la crura posterior del estribo, la presión constante puede causar una degeneración parcial del nervio.

En nuestro estudio no existió antecedente de parálisis facial periférica entre los pacientes con EOP, pero sin embargo cabe destacar la presencia de la afectación del canal de Falopio en la TAC en un paciente con EOP craneal sin afectación del hueso temporal gammagráfica, y a pesar de ello no refirió clínica de este tipo.

6.3 Aspectos funcionales

Realizamos diferentes pruebas complementarias a los pacientes que formaban la muestra de nuestro estudio. Mediante la audiometría tonal liminar pudimos conocer el umbral auditivo y el tipo de hipoacusia. El análisis de la función del oído medio, se llevó a cabo a través de la realización de la curva de timpanometría y del reflejo estapedial. Finalmente se realizó la prueba calórica para determinar la existencia de déficit vestibular.

Existen muy pocos estudios en la literatura sobre este tema, por lo que somos conscientes de que no podremos discutir estos aspectos con mayor profundidad.

6.3.1. Audiometría tonal liminar

Como hemos comentado en el párrafo anterior, en primer lugar se realizó una audiometría tonal liminar tanto a los pacientes control como al grupo de enfermos con EOP, que permitía:

- a. Establecer si el paciente era normoacústico o padecía hipoacusia.
- b. Determinar el umbral auditivo.
- c. Determinar el tipo de hipoacusia (hipoacusia transmisiva, hipoacusia mixta e hipoacusia neurosensorial).

A continuación exponemos los importantes hallazgos audiométricos tras analizar los resultados de forma independiente para el oído derecho e izquierdo.

6.3.1.1. Normoacusia

De los 100 oídos explorados, correspondientes a los pacientes con EOP, cabe destacar que se objetivó normoacusia en solo 11 de ellos, de los cuales 10 pertenecían a pacientes con EOP sin afectación craneal y 1 a un paciente con EOP craneal sin afectación del hueso temporal. Por lo que observamos, además, que la prevalencia de oídos normoacúsicos fue baja. Pero como cabía esperar, la ausencia de hipoacusia fue mucho más alta entre aquellos pacientes con EOP que no presentaron afectación craneal y también en ausencia de afectación del hueso temporal. Es lógico, ya que en estos pacientes no existe afectación del laberinto anterior que pudiese originar pérdida de audición.

6.3.1.2. Hipoacusia: Umbral auditivo

Posteriormente se analizó la hipoacusia desde el punto de vista funcional. Los pacientes control que fueron seleccionados en nuestro estudio, acudieron a consulta por referir patologías otorrinolaringológicas que no tenían relación con la hipoacusia (odinofagia, disfonía, sensación de cuerpo extraño faríngeo, etc). Sin embargo, en ausencia de EOP, observamos una alta prevalencia de pérdida auditiva ya que 84 de los 100 oídos estudiados en este grupo presentaron hipoacusia. Creemos que ello puede deberse a que la muestra elegida eran pacientes de edad avanzada ya que debían cumplirse unos requisitos para evitar sesgos de selección. Se sabe que la presbiacusia es un fenómeno fisiológico que acontece a partir de los 60 años y que puede aparecer en un 40 % de estos pacientes y que puede incrementarse hasta el 75 % en pacientes que presenten edades a partir de los 75-80 años (*Blain H y cols, 2003*). Como era de esperar, la mayor parte de los casos de hipoacusia entre los pacientes del grupo control se concentraron en los grupos más añosos, grupo 4 (60-69 años), grupo 5 (70-79 años) y grupo 6 (80-89 años).

Debemos hacer mención especial a otro hallazgo encontrado en nuestro estudio. Cuando comparamos los resultados obtenidos de la hipoacusia como síntoma con los resultados en la audiometría, pudimos observar que fueron menos los pacientes que relataron pérdida de audición en la anamnesis de lo que después se corroboró en la audiometría tonal liminar. Como era lógico, los casos en los que no se encontró concordancia, fueron pacientes que presentaban una hipoacusia leve (umbrales entre 20 y 40 dB) (*Perelló, 1992*) o afectación aislada de algunas frecuencias y no una pérdida pantonal. Finalmente, se comprobó que aquellos pacientes que presentaba EOP craneal percibían la hipoacusia de una forma mucho más clara y más aún en el caso de enfermos con EOP craneal y afectación temporal ya que ellos presentaban una mayor pérdida auditiva (52,32 dB en el oído derecho y 55,54 dB en el oído izquierdo).

Cuando analizamos la media auditiva para el oído derecho e izquierdo de forma independiente observamos que, efectivamente, al igual que lo expuesto en los artículos previos, la pérdida de audición es más acusada si existe afectación craneal en la EOP y más aún si existe afectación del hueso temporal (como se ha mencionado en los párrafos anteriores).

Al realizar el estudio estadístico para la variable "media auditiva", obtuvimos resultados con significación estadística cuando comparamos el grupo control con los distintos grupos de EOP: EOP sin afectación craneal, EOP craneal sin afectación temporal y EOP craneal y temporal. También obtuvimos resultados estadísticamente significativos al comparar el grupo de pacientes con EOP sin afectación craneal con los pacientes con EOP craneal (tengan o no afectación temporal). Pero finalmente no obtuvimos diferencias estadísticas entre los pacientes con EOP craneal sin afectación temporal y los pacientes con EOP con afectación craneal y temporal. Por lo tanto, de los resultados obtenidos, opinamos que existe una clara tendencia en padecer mayor grado de hipoacusia en los pacientes EOP con afectación craneal.

Continuando con el análisis de la variable “media auditiva” teniendo en cuenta sólo a los pacientes con EOP en sus distintos grupos, no obtuvimos resultados estadísticamente significativos entre los pacientes con EOP craneal sin afectación temporal y los pacientes con EOP craneal y temporal. Creemos que es debido al tamaño muestral, ya que en términos absolutos comprobamos que la totalidad de los pacientes con EOP craneal y temporal presentaron hipoacusia (7/7). La ausencia de significación estadística entre los pacientes con EOP craneal con y sin afectación temporal podría atribuirse al pequeño tamaño muestral de estos dos grupos de pacientes (7 y 13 respectivamente). Probablemente ampliando el número de pacientes de este grupo permitiría obtener diferencias significativas.

Sorprendentemente, no hemos encontrado relación con la localización de la lesión en el peñasco del hueso temporal. Estos datos no son fáciles de explicar. Algunos autores han descrito *shunts* o derivaciones arterio-venosas entre hueso sano y hueso pagético. El aumento del flujo sanguíneo, provocaría un estasis venoso que conllevaría una situación de anoxia en las estructuras que componen el laberinto anterior, fundamentalmente la estría vascular y el órgano espiral causando hipoacusia. No obstante, los pacientes que participaron en el estudio tenían una baja actividad de la enfermedad medida mediante marcadores de remodelado óseo. En esta situación la posible hipervascularización debida a los shunts sería menos importante que durante la fase de actividad. Aunque esto iría contra la hipótesis propuesta, no es descartable que durante las fases previas de actividad de la enfermedad podría haberse producido una lesión auditiva irreversible. Por ello, a pesar de la ausencia de lesión del hueso temporal en la gammagrafía con Tc-99, si existe afectación craneal, se justificarían, al menos en parte, dichos resultados.

Un aspecto a considerar es el efecto sumatorio entre presbiacusia y lesión ósea para la hipoacusia en los enfermos con EOP (*Bone HG, 2007*).

Por un lado es comprensible que la lesión local en la EOP se traduzca en una disminución de la audición de intensidad superior a la esperable por su edad.

Por otro lado, los pacientes que conforman la muestra de nuestro estudio son mayores de 60 años, en los que se ha instaurado el proceso de la presbiacusia. Se trata de un proceso lento y progresivo de la pérdida de la audición en la que pueden combinarse distintos tipos de lesión (*Schuknecht HF, 1992*), (*Schuknecht HF, 1993*), de las que las más típicas, contantes e importantes son las de la *presbiacusia sensorial* o tipo 1, caracterizada por una degeneración y posterior desaparición de las células cilíadas y en la que la pérdida auditiva afecta inicialmente más a las frecuencias agudas (4 y 8 kHz), al igual que lo observado en el presente estudio. Los otros tres tipos de presbiacusia son menos frecuentes. La *presbiacusia neuronal* o tipo 2 se caracteriza por la degeneración y desaparición de neuronas en el ganglio espiral de Corti, VIII par craneal, en el resto de la vía auditiva y en el área auditiva de la corteza cerebral, lo que conlleva una pérdida de audición que afecta a la comprensión de la palabra. En la audiometría tonal liminar encontraremos una pérdida gradual de la audición con una afectación levemente mayor de las frecuencias agudas. Además, la *presbiacusia estriaal* o tipo 3, está desencadenada por la atrofia de la estria vascular y produce un déficit auditivo familiar en edades avanzadas, con una pérdida de audición que es igual para todas las frecuencias. Por último, en la *presbiacusia conductiva coclear* o tipo 4 ocurre por disminución de la elasticidad de la membrana basilar y rigidez en el ligamento espiral. La audiometría de este tipo de pacientes presenta una hipoacusia neurosensorial bilateral con caída en frecuencias agudas.

Además, la EOP conlleva la afectación craneal y como ya comentamos se han observado la presencia de *shunts* arterio-venosos que pueden justificar una situación de anoxia, anteriormente mencionada.

Finalmente, si además de los puntos comentados con anterioridad, señalamos que un importante porcentaje de pacientes con EOP pueden presentar lesión en el hueso temporal y por lo tanto producirse la afectación de las distintas estructuras contenidas en él (CAI, cápsula ótica, estría vascular, ligamento espiral, cadena osicular etc...), ello no sólo se traduciría en la presencia de hipoacusia como sintomatología en los pacientes con EOP, sino que además el nivel de pérdida de audición sería mayor de lo que cabría esperar si lo comparásemos con individuos sanos de su misma edad.

En nuestro estudio, 1/7 (14,3%) pacientes con EOP y afectación craneal y temporal, presentó afectación gammagráfica de ambos huesos temporales. El resto presentaron lesiones unilaterales, pero todos los enfermos presentaban hipoacusia bilateral constatada por audiometría tonal liminar.

6.3.1.3. Tipo de hipoacusia

La afectación auditiva en la EOP puede ser neurosensorial y transmisiva. Se describe más a menudo el patrón de hipoacusia mixta, que aparece en más de un 50 % de los pacientes con EOP (*Sparrow NL y cols, 1967*), (*Clemis JD y cols, 1967*), (*Lindsay JR y cols, 1967*), (*Bone HG, 2007*), (*Dimitriadis PA y cols, 2012*). Se trata de una hipoacusia transmisiva en frecuencias graves cuyo máximo gap vía aérea-vía ósea se encuentra en la frecuencia de 500 Hz (*Nager GT, 1975*) combinada con una hipoacusia neurosensorial en frecuencias agudas simulando una presbiacusia (*Clemis JD y cols, 1967*), (*Davis DG, 1968*), (*Davies D, 1970*), (*Proops D y cols, 1985*) (Tabla 5).

Tabla 5. Estudios sobre la hipoacusia en la EOP

Tipo de hipoacusia en la EOP	Autor/es	Año
Hipoacusia Neurosensorial	Lindsay JR y cols	1936
	Fowler EP	1937
	Clemis JD y cols	1967
	Davis DG	1968
	Nager GT	1975
	Harner SG	1978
	Khetarpal U y cols	1990
	Schucknet HF	1990
	De la Fuente y cols	2014
Hipoacusia Transmisiva	Tamari	1942
Hipoacusia Mixta	Jenkins GJ	1928
	Barth H	1934
	Clemis JD y cols	1967
	Davis DG	1968
	Petasnick JP	1969
	Davis D	1970
	Proops D y cols	1985

Están publicados numerosos estudios clínicos e histológicos pero ninguno ha identificado claramente una base anatomopatológica para la pérdida de audición en la EOP. En muchos de ellos la relación es especulativa y pobremente documentada (Tabla 6).

Tabla 6. Estudios clínicos e histológicos sobre la hipoacusia en la EOP

Tipo de estudio sobre hipoacusia en la EOP	Autor/es	Año
Estudio Clínico	Mayer O	1917
	Jenkins GJ	1928
	Nager FR	1932
	Rosenkrantz JA y cols	1952
	Sparrow NL y cols	1967
	Clemis JD y cols	1967
	Davis DG	1968
	Harner SG y cols	1978
Estudio Histológico	Mayer O	1917
	Jenkins GJ	1928
	Nager FR	1932
	Wilson GJ y cols	1936
	Tamari M	1942
	Griffey LE	1960
	Kornfeld M	1967
	Ruedi L	1968
	Davis DG	1968
	Nager GT	1975
Proops D y cols	1985	

Cuando analizamos el tipo de hipoacusia entre los pacientes control, libres de EOP, el patrón más frecuente, como era de esperar, fue la hipoacusia neurosensorial que aconteció en 68 de 100 oídos, seguidos en frecuencia por la hipoacusia mixta y mucho menos prevalente la hipoacusia transmisiva.

Sin embargo debemos hacer especial hincapié en los resultados obtenidos de los pacientes con EOP. La hipoacusia neurosensorial fue el tipo de hipoacusia más frecuente entre los pacientes con EOP sin afectación craneal, ya que apareció en 41 de los 60 oídos estudiados en este grupo (68,33%), seguidos en frecuencia por la hipoacusia mixta y mucho menos frecuente la hipoacusia transmisiva. Como podemos observar, el comportamiento en el grupo de pacientes con EOP sin afectación craneal en cuanto al tipo de hipoacusia encontrado en la audiometría tonal liminar fue igual que en el grupo control. A diferencia de lo que cabría esperar para el grupo de pacientes con EOP craneal, de nuevo el patrón de hipoacusia más prevalente en estos pacientes fue la hipoacusia neurosensorial que aconteció en 30 de los 40 oídos estudiados (75%) y fue seguido por la hipoacusia mixta y finalmente la hipoacusia transmisiva. Pero cuando analizamos en último lugar a los pacientes con EOP craneal y temporal observamos que los hallazgos fueron similares ya que 11 de 14 oídos se vieron afectados por una hipoacusia neurosensorial (78,57%).

Es importante destacar que no existen estudios en la literatura que valoren el tipo de hipoacusia en los distintos grupos de pacientes con EOP dependiendo de si existe afectación craneal (temporal o no temporal) o no presenten lesión en esta localización y tampoco que estos enfermos sean comparados con un grupo control para dicha variable. Aunque no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas para la variable "tipo de hipoacusia" tras comparar todos los grupos de EOP entre sí ni tampoco con el grupo control, la hipoacusia ha de considerarse un rasgo característico en los pacientes con EOP y afectación craneal y ello es demostrado debido alto porcentaje de hipoacusia que se presenta en los distintos grupos de EOP.

Con los resultados obtenidos no pudimos relacionar el tipo de hipoacusia presente con la localización en la afectación gammagráfica, probablemente debido al tamaño muestral de los grupos, pero creemos que el aumento en el tamaño muestral favorecería la obtención de resultados estadísticamente significativos.

Tras lo expuesto anteriormente debemos considerar que no hay un patrón que distinga por el tipo de hipoacusia los pacientes con EOP de larga evolución y de localización temporal del resto de pacientes sin localización temporal, ni de los controles. Nuestros hallazgos no coinciden con lo descrito en la literatura, donde se menciona a la hipoacusia mixta como el tipo más frecuente. Una posible explicación es una inicial hipoacusia mixta, con hipoacusia transmisiva en frecuencias graves, se haya transformado en una hipoacusia neurosensorial por afectación de la vía ósea en dichas frecuencias debido a un efecto fisiológico que ocurre por la edad. Pero esta hipótesis no puede sostenerse por sí sola, ya que la edad de los pacientes de otros estudios sobre este problema es similar a la de nuestros pacientes. En futuras investigaciones trataremos de establecer un seguimiento a largo plazo de los pacientes, comenzando a estudiar su audición desde el momento del diagnóstico de la enfermedad para poder confirmar este punto.

En relación con lo señalado respecto a la hipoacusia, debe ser considerada como un rasgo característico en los pacientes con EOP y afectación craneal. Ocurre en el 100% de los pacientes con localización temporal y es de mayor intensidad. Pero también es frecuente en los pacientes con enfermedad craneal sin afectación temporal. Incluso es también de mayor intensidad que en relación con los pacientes asintomáticos y los pacientes con EOP sin afectación craneal. En relación con el tipo de hipoacusia no podemos estar de acuerdo con los resultados previos que señalan la hipoacusia mixta como la más frecuente.

6.3.2. Timpanometría

Tras realizar el análisis de los resultados de la curva de timpanometría, de forma independiente para el oído derecho e izquierdo en los grupos control y entre los pacientes con EOP, obtuvimos hallazgos muy relevantes.

Como cabía esperar, en el grupo control, la curva de timpanometría más prevalente fue la tipo A, que apareció en 86 de los 100 oídos estudiados en este grupo (86%) de los cuales 42 eran oídos derechos y 44 oídos izquierdos. Ello pone de manifiesto la ausencia de rigidez a nivel del sistema tímpanoosicular.

Por otro lado, analizamos los resultados obtenidos en el grupo de los pacientes con EOP. La tendencia fue muy distinta dependiendo de la ausencia o presencia de afectación craneal.

En el grupo de pacientes con EOP sin afectación craneal, la curva de timpanometría tipo A fue la más frecuente, mostrándose en 29 de los 60 oídos, de los cuales 15 de 30 eran oídos derechos (50%) y 14 de 30 eran oídos izquierdos (46,67%). El comportamiento es muy similar a los pacientes control, algo que parece lógico dado la ausencia de afectación craneal.

Sin embargo, en el grupo de pacientes con EOP y afectación craneal (tuvieran o no afectación del hueso temporal) los datos fueron muy diferentes. En este grupo la curva más prevalente fue la tipo As, que se encontró en 26 de los 40 oídos estudiados (65%). Resultó interesante ver la similitud de los resultados en los pacientes con EOP craneal independientemente de que hubiera o no afectación del hueso temporal, ya que 17 de los 26 oídos (65,38%) en los primeros frente a los 9 de 14 oídos (64,29%) en el segundo grupo tuvieron curva timpanometría tipo As. Era esperable encontrarnos con los resultados obtenidos, es decir, cuando la localización de la EOP sea craneal, la curva de timpanometría más prevalente será la tipo As. Curiosamente no se obtuvo

significación estadística cuando comparamos a estos 2 grupos de pacientes con EOP, probablemente debido al pequeño tamaño muestral de los pacientes con EOP craneal y afectación temporal.

Ello habla a favor de una disminución de la complianza y un aumento de la rigidez timpanoosicular que puede afectar secundariamente al umbral auditivo y al tipo de hipoacusia que presenten. Esta falta de diferencias no es fácil de explicar; sólo en uno de nuestros pacientes pudo justificarse la curva de tipo As, ya que presentó una alteración en la ventana oval, observada en la TAC. Debemos recordar, que la fijación del estribo se produce en un 10 % de los pacientes con EOP en etapas avanzadas de la enfermedad. La literatura hace referencia a 3 posibles mecanismos de afectación de la función estapedial: participación pagética de la platina causando distorsión con o sin fijación, participación de la ventana oval que produzca distorsión y finalmente la participación de ambos con interferencia funcional o anquilosis ósea (*Altmann F, 1967*). En el resto de pacientes con presencia de curva tipo As, desconocemos cual pudo ser el mecanismo fisiopatológico causante puesto que no se observaron alteraciones de la membrana timpánica ni afectación de la cadena osicular. Hasta el momento, en lo que hemos podido revisar, no hemos encontrado estudios que muestren las alteraciones radiológicas que pueden acontecer en el transcurso de la EOP. Tan sólo algunos estudios histológicos postmortem describen algunas alteraciones estructurales. Como se comentó en el apartado de introducción, el espacio del oído medio puede estrecharse debido a la remodelación ósea y sus recesos pueden estar restringidos. Se ha descrito el descenso del *tegmen* como causa de obstrucción de la cadena osicular (*Nager GT, 1975*). La neoformación ósea en la pared medial y lateral de la cavidad epitimpánica en la EOP puede bloquear los huesecillos pero es necesario realizar mención especial a la unión mediante fibrosis de los osículos, ya que ésta es más frecuente en la EOP (*Belal A y cols, 1974*). Es frecuente encontrarse una espícula de hueso pagético en el epitímpano anterior que puede incidir directamente sobre la cadena o ser el lugar de origen del tejido

fibroso que fija la cabeza del martillo. El efecto de la EOP sobre las propiedades de transmisión en los huesecillos es incierto. Sin embargo, si los cambios fibróticos acontecen en las articulaciones de los huesos de la cadena, los efectos son más notables (*Schucknecht HF, 1992*).

Mucho menos frecuentes fueron las curvas tipo B y C que aparecieron en 6 de los 100 oídos estudiados entre los pacientes con EOP. 5 de estos oídos presentaron curva tipo B y en todos los casos la otomicroscopia reveló la inexistencia de derrame seromucoso retrotimpánico y la presencia de placas de miringoesclerosis que dificultaban la movilidad de la membrana timpánica y cadena osicular, causando hipoacusia de transmisión. La presencia de curva tipo C, indicadora de presiones negativas a nivel de la caja del tímpano, aconteció en 1 de los 100 oídos estudiados entre los pacientes con EOP. Pensamos que ello pudo deberse a una obstrucción de la trompa de Eustaquio secundaria a vasodilatación. En la literatura, se hace referencia a la obstrucción de la trompa de Eustaquio en la EOP debido al crecimiento óseo concéntrico (*Nager GT, 1975*), pero esto no fue detectado mediante la TAC en este paciente.

6.3.3. Reflejo estapedial

Como señalamos en la metodología, estudiamos el reflejo del estribo de forma independiente para el oído derecho e izquierdo en el grupo control y los distintos grupos de pacientes con EOP.

En el grupo control, como era esperable, 85 de los 100 oídos que fueron estudiados tenían reflejo del estribo presente.

Sin embargo los resultados fueron muy diferentes entre los pacientes con EOP. Cabe destacar que en el grupo de pacientes con EOP, la ausencia de reflejo estapedial aconteció en 13 de los 60 oídos estudiados que pertenecían al grupo de pacientes con EOP sin afectación craneal (21,67%).

Cuando analizamos el grupo de pacientes con EOP craneal sin afectación del hueso temporal, comprobamos la ausencia de reflejo estapedial en 13 de los 26 oídos estudiados (50%). Y finalmente, en el grupo de pacientes con EOP craneal y temporal la ausencia de reflejo se constató en 9 de 14 oídos (64,29%).

De los datos expuestos anteriormente podemos deducir que el comportamiento del reflejo del estribo en el grupo de enfermos con EOP sin afectación craneal es muy similar al grupo control, dato lógico debido a la ausencia de participación del cráneo en la enfermedad. Sin embargo, existe una clara tendencia a presentar ausencia de reflejo del estribo en los pacientes con EOP y afectación craneal, pero particularmente en aquellos que presentan afectación del hueso temporal. Las diferencias fueron significativas cuando comparamos el grupo control con los distintos grupos de EOP, al igual que lo fueron entre los EOP sin afectación craneal y EOP craneal. Por el contrario no tuvieron significación estadística las diferencias entre los pacientes con EOP craneal sin afectación temporal y EOP craneal y temporal. En resumen, existe una clara tendencia entre los EOP con afectación craneal a la ausencia de reflejo estapedial y proporcionalmente más aún en los EOP con afectación craneal y temporal. Por ello, opinamos que sería interesante en estudios posteriores ampliar la muestra para intentar encontrar diferencias.

Ambos factores, tanto el resultado en la curva de timpanometría como el reflejo estapedial, demuestran que existe rigidez en el sistema tímpanoosicular en los pacientes de nuestro estudio y ello influye en los resultados de la hipoacusia en la EOP, aunque en la actualidad desconocemos cual puede ser su mecanismo fisiopatológico. En próximos estudios, intentaremos determinar cual es su relación causal.

Existe sólo un artículo que hace referencia al análisis de las curvas de timpanometría y del reflejo del estribo en la EOP. En él se observó el comportamiento de ambas variables en una muestra de pacientes (*Henkin R y*

cols, 1972). En 5 oídos la complianza fue inferior al límite de la normalidad (*Brooks, 1969*) y por tanto la complianza tenía un valor inferior a 0,7 cc (curva tipo As). La presión en el oído medio fue negativa en 8 oídos (Curva tipo C). En 5 oídos, la presión en el oído medio fue de -50 mm Hg (límite de la normalidad, valor inferior) (*Alberti y cols, 1970*). 8 oídos tenían ausencia de reflejo estapedial. En uno de los casos se debió a una estapedectomía previa. En los casos en los que se encontraron presiones negativas en 5 oídos, se sugirió que hay una obstrucción en la trompa de Eustaquio, que podría ser debido al crecimiento óseo anormal en la trompa de Eustaquio o a vasos sanguíneos dilatados. La colocación de un drenaje transtimpánico podría hacer un intento de corregir la posible causa de la hipoacusia transmisiva. El hallazgo de las complanzas reducidas y un reflejo estapedial negativo reflejan una rigidez en el sistema tímpano-osicular.

Los resultados de nuestro estudio son similares a los que hemos reseñado en el párrafo anterior, lo que determina que existe una rigidez tímpanoosicular en los pacientes con EOP craneal.

6.3.4. Prueba calórica

El laberinto posterior puede afectarse de dos maneras diferentes y provocar sintomatología vestibular de las siguientes formas:

- **6.3.4.1. Directa:** En este caso, la cápsula ótica se ve directamente afectada por la EOP.

a. El crecimiento óseo que se produce en esta enfermedad, implicaría la compresión del acueducto vestibular y la disminución de la capacidad reabsortiva ocasionando una situación de hidrops endolinfático (*Teufert KB y cols, 2005*). Kornfeld, en el año 1967, demostró signos de incremento de la

presión endolinfática en 3 de 4 huesos temporales, estando en todos los casos afectada la capa endóstica de la cápsula ótica (siendo ésta la capa más profunda de dicha estructura), que había sido alcanzada por hueso pagético. En este mismo estudio, se comprobó la existencia de un hidrops menor que causó una dilatación parcial del acueducto coclear, afectándose solo la parte apical. Por otro lado, en otros 2 huesos temporales, el hidrops fue severo causando la dilatación completa del acueducto coclear. Además, en uno de los huesos afectados de EOP, la dilatación del acueducto coclear estaba acompañada del colapso del sáculo. El aumento de la presión endolinfática puede causar la ruptura del laberinto membranoso (*Kornfeld M, 1967*). En el año 1931, fue publicado un caso clínico de un paciente con EOP en el que se encontró como hallazgo la dilatación del conducto coclear y del sáculo (*Brunner, 1931*).

b. Por otro lado, el mecanismo de afectación directa se corresponde también con la invasión de las tres capas de la cápsula ótica, desde la más externa a la más interna (perióstica-endocondral-endóstica), pudiendo modificarse las características químicas de los líquidos del oído interno. Como se comentó en el apartado de la introducción, los osteoclastos de un foco pagético avanzado, pueden liberar lisozimas, enzimas que pueden resultar tóxicas para la perilinfa y endolinfa (*Lindsay JR y cols, 1967*), (*Lithincum FH y cols, 1975*).

- **6.3.4.2. Indirecta:** Se denomina así a la forma en la que no se visualiza participación del peñasco del hueso temporal en las pruebas de imagen.

a. Los cambios vasculares producidos por los *shunts* vasculares hacia los focos pagéticos, pueden causar isquemia debido a la hipoperfusión generada por la redistribución del flujo sanguíneo hacia el hueso dañado. También sabemos que se ocasiona una situación de congestión venosa que se produce porque cada foco afecto por la EOP desarrolla su propio sistema vascular más o menos independiente que aparece en distintos lugares desde los capilares

arteriales de la cápsula ótica normal que drenan a nuevos capilares venosos que provienen de un foco avanzado (*Ruedi L, 1968*).

Es importante reseñar que la literatura no es clara sobre los resultados de las pruebas calóricas, ya que se han obtenido datos contradictorios. Algunos estudios concluyeron que los pacientes con EOP con historia clínica de vértigo, presentaron pruebas calóricas normales y según dichos artículos, parece existir una baja incidencia de disfunción vestibular (*Clemis JD y cols, 1967*), (*Davies DG, 1968*). Sin embargo, otro estudio reveló que la disminución en la respuesta calórica es frecuentemente observada en estos pacientes (*Davis DG, 1968*). Ninguno de los artículos expuestos en la literatura realizó un estudio comparativo de los resultados de la prueba calórica en los distintos grupos de EOP, observando las diferencias dependiendo de la ausencia o presencia de afectación craneal y del hueso temporal.

En cuanto a los resultados obtenidos en nuestra tesis, comprobamos que 23 de los 50 pacientes con EOP (46%), presentaron una hiporreflexia canalicular demostrable en la prueba calórica (consideramos como valor patológico un déficit vestibular superior al 20%), existiendo coincidencia entre el oído hiporrefléxico en la prueba calórica con el oído alterado en la gammagrafía, en todos los pacientes con EOP y afectación craneal y temporal.

Sin embargo, debemos reseñar un dato. A pesar del elevado porcentaje de pacientes con disfunción vestibular, sólo 11 de los 50 pacientes con EOP (22%) presentaron clínica vestibular en algún momento, en forma de crisis de mareo con giro de objetos en asociación de cortejo vegetativo (náuseas, vómitos y sudoración profusa). La teoría que hemos expuesto para dar explicación a dicho resultado fue la siguiente: el hueso pagético, formado tras la fase resortiva de la EOP, se caracteriza por tener una vascularización aumentada y unas fibras de colágeno que se disponen de una forma desorganizada. Este tejido es menos resistente, con una ductilidad aumentada que el hueso maduro.

Si este neohueso puede actuar alterando la conducción de la temperatura del agua en la prueba calórica a nivel del canal semicircular horizontal es una posibilidad que debe investigarse. Estos hallazgos no están descritos y no disponemos de datos para poder explicarlos, sin embargo una posible, y parcial, explicación podría estar relacionada con las características biofísicas, no estudiadas, del hueso pagético.

Nos resulta más fácil explicar el origen de un trastorno vestibular, en aquellos pacientes con localización temporal diagnosticada por gammagrafía con Tc-99. En esta situación, es muy probable que el mecanismo sea la afectación directa del vestíbulo bien por compresión directa del mismo, debido al crecimiento óseo sobre el acueducto vestibular que redujera la capacidad reabsortiva, o bien porque el crecimiento óseo de un foco pagético afectara la capa endóstica y con ello se alteraran las propiedades químicas de la endolinfa y perilinfa. Las alteraciones en la TAC son visibles cuando existe una decalcificación ósea superior al 70 %. Esta situación es similar a lo acontecido en la cóclea. La posibilidad de implicación del laberinto anterior ante la liberación de citocinas o lisozimas desde el hueso enfermo puede alterar la homeostasis coclear. Tal vez esta teoría podría aplicarse a la afectación del laberinto posterior en nuestro estudio.

Por otro lado, en los pacientes con EOP sin afectación craneal o en el grupo de enfermos con EOP craneal sin afectación temporal, parecía más lógico pensar que en ellos existió una afectación de tipo indirecto en el vestíbulo, explicable, en parte, por una redistribución del flujo sanguíneo a las áreas de hueso con afectación extracraneal o extratemporal que podría ocasionar una hipoperfusión del laberinto posterior y por lo tanto un cambio en la prueba calórica.

Además queremos hacer hincapié en otro aspecto. Como cabía esperar, la presencia de déficit vestibular fue superior en el grupo de pacientes con EOP y

afectación craneal, afectándose 11 de los 20 pacientes (55%), sobre los enfermos con EOP sin afectación craneal, donde 12 de los 30 (40%) presentaban hiporreflexia vestibular en la prueba calórica. Pero la disfunción vestibular fue aún muy superior entre los pacientes con EOP craneal y afectación temporal, donde 5 de los 7 pacientes que componían este grupo (71,43%), presentaron una prueba calórica patológica. A pesar de este porcentaje tan elevado, no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en el estudio estadístico. Pensamos que sería importante ampliar el tamaño muestral en estudios posteriores para intentar confirmar la importancia de estas diferencias.

Finalmente, dentro de este apartado, queremos hacer mención a otro dato que pudiera ser relevante. De los 23 de los pacientes que presentaron un resultado patológico en la prueba calórica, 18 (78,26%) no habían necesitado tratamiento con bifosfonatos en el momento de la realización de la anamnesis, siendo 4 de ellos pacientes con EOP craneal y temporal, 5 con EOP craneal sin afectación del hueso temporal y 9 pacientes con EOP sin afectación craneal. Por otro lado, de los 27 pacientes restantes que no presentaron déficit vestibular en la prueba, 17 (62,69%) habían recibido tratamiento con bifosfonatos. Teniendo en cuenta que los bisfosfonatos son potentes antiangiogénicos, podría haber alguna diferencia en relación con la hipervascularización entre los tratados y no tratados a pesar de la inactividad metabólica. Otra posibilidad es que el bisfosfonato, depositado en el tejido óseo durante largo tiempo, podría modificar las alteraciones biofísicas del hueso en la transmisión de calor y otro tipo de ondas.

Las alteraciones en la TAC que pueden influir directamente en la alteración de la prueba calórica es la afectación de la cápsula ótica. Recordemos que la prueba calórica consiste en instilar agua fría y agua caliente en el conducto auditivo externo cuya temperatura se transmitirá hacia el canal semicircular horizontal (que forma parte de la cápsula ótica).

La afectación de la cápsula ótica en la TAC apareció en 6 pacientes con EOP, de los cuales 4 presentaban afectación craneal y temporal y 2 de ellos presentaban solo afectación craneal. Todos los pacientes con afectación de la cápsula ótica en la TAC presentaron alteración de la prueba calórica. Sin embargo, de los 23 pacientes con EOP que mostraron alteración en la prueba calórica, en 17 no se encontró alteraciones en la TAC. En ausencia de alteración estructural, la hiporreflexia vestibular sería más fácilmente explicable por la presencia de *shunts* vasculares.

6.4. Aspectos radiológicos

6.4.1 Pruebas de imagen utilizadas

Es frecuente, entre las manifestaciones radiográficas, la coexistencia de áreas de osteoporosis (radiolucencia) con esclerosis ósea (radiodensidad) en el cráneo de los enfermos con EOP (*Gutman AB y cols, 1936*), (*Britton BH, 1974*) que le confiere un aspecto algodonoso, apolillado (*Lee WR, 1967*) en sacabocados, sobre todo en la región frontal y fronto-parietal. La tabla externa y díploe son las primeras áreas afectadas.

El crecimiento óseo craneal puede producir una rotación del peñasco del hueso temporal. Cuando la EOP afecta el cráneo, en general ambos huesos temporales están afectos y se produce una distribución centrífuga del hueso pagético alrededor del oído interno (*Sune Land B y cols,, 2014*). La fase osteolítica inicial se caracteriza por un aumento en la distinción de la cápsula laberíntica, con una difuminación de la cóclea y de los canales semicirculares. Sin embargo, con la afectación pagética, el reconocimiento de la cápsula del oído interno decrece. En los estadios avanzados existe una obliteración completa de la cápsula coclear y vestibular y puede llegar a ser imposible visualizar las dimensiones del CAI. Es importante destacar que tiene que existir un déficit

considerable de la cantidad de calcio en un área (30-50%) para que los cambios radiológicos en la EOP sean visibles.

No se realizó radiografía simple a los pacientes del presente estudio. Esta prueba permitiría constatar la existencia del aumento del tamaño y la deformidad (*Dickson DD y cols, 1945*), ambas características importantes para el diagnóstico. Sin embargo, tiene escaso poder de resolución para mostrarnos alteraciones que afectan a las estructuras del laberinto anterior y posterior, por lo que fue necesario recurrir a otras pruebas de imagen como la TAC.

6.4.1.1. TAC

La valoración de la EOP mediante TC o RMN en la literatura, es escasa (*Petasnick JP, 1969*), (*Oesterreich FU y cols, 1988*), (*Flynn MJ y cols, 1993*). La TC es indispensable para conocer la afectación de las estructuras contenidas en el peñasco del hueso temporal con mayor definición y su relación con las partes blandas circundantes. Además nos permite establecer el diagnóstico diferencial con otras entidades patológicas cuya presentación clínica es similar. El inconveniente de esta prueba es que es necesaria una alta desmineralización para que se observen las lesiones en los pacientes con EOP, siendo más sensible la gammagrafía, pero ésta última no permite distinguir las estructuras del peñasco, tan sólo nos habla de una afectación global del mismo. Es importante mencionar que con la TC se puede visualizar la pérdida de médula ósea grasa en las fases activas de la EOP de la misma forma que en la enfermedad de Gaucher y la osteonecrosis (*Trumble TE y cols, 1990*). La complicación más importante de la EOP es la degeneración sarcomatosa. Es frecuente en el fémur, pelvis y rara vez multifocal (*Seret P y cols, 1987*), (*Fransen P y cols, 1998*).

En nuestro estudio, se solicitó TAC a aquellos pacientes que mostraron captación craneal gammagráfica con Tc-99 para visualizar el peñasco del temporal.

6.4.1.2. Gammagrafía ósea

La gammagrafía ósea en la EOP permite la visualización del conjunto del esqueleto y la valoración de la extensión y localización de la enfermedad. La apariencia gammagráfica en dicha enfermedad es característica con aspecto de “sacabocados” (Lozano JA, 2007). El trazador que se utiliza normalmente es el Tecnecio-99 metil difosfonato. Se distribuye según la actividad del metabolismo óseo y refleja la actividad y severidad de la enfermedad y es sensible para detectar cambios en la evolución de la enfermedad (Jesserer H y cols, 1977), (Fogelman I y cols, 1981), (Vellenga CJ y cols, 1988). Por lo tanto, se usa también como método complementario a los marcadores bioquímicos, como la fosfatasa alcalina, para la valoración del recambio óseo (Álvarez L y cols, 2004). La gammagrafía ósea es más sensible que los Rx para la detección de lesiones que son metabólicamente activas (Fogelman I y cols, 1980).

Sin embargo, las lesiones inactivas, pueden ser sólo detectadas por Rx. La gammagrafía ósea se utiliza también para valorar la respuesta al tratamiento de la EOP, particularmente de los bifosfonatos (Pons F y cols, 1999), (Álvarez L y cols, 2004), (Peris P y cols, 2007). De hecho, la gammagrafía puede revelar actividad de la enfermedad en presencia de valores normales de fosfatasa alcalina (Ang G y cols, 2003).

6.4.2. Alteraciones más frecuentes encontradas en la TAC

6.4.2.1. Decalcificación difusa

La alteración más frecuente encontrada en la muestra de nuestro estudio, fue la decalcificación difusa del peñasco del hueso temporal, que apareció en igual frecuencia entre los pacientes con EOP craneal sin afectación temporal y EOP con afectación craneal y temporal.

El mecanismo propuesto para explicar dicha alteración son los *shunts* vasculares entre los vasos y los focos de hueso enfermo, pudiendo causar congestión venosa (Ruedi L, 1964), (Ruedi L, 1966), (Ruedi L, 1968). Ruedi, en el año 1969, comprobó la existencia de *shunts* entre la circulación del foco pagético y los vasos cocleares, siempre en la espira basal, en la escala timpani, en una región muy cercana al acueducto coclear. Anson BJ y cols, en 1949, demostraron que no existe una conexión normal de los vasos de la cápsula ótica y el flujo sanguíneo del laberinto membranoso en la EOP. Sin embargo Rhodes BA y cols, en 1972, demostraron que el incremento del flujo a través del hueso pagético no era debido a *shunts* arterio-venosos. Otros trabajos no fueron capaces de demostrar la presencia de *shunts* arterio-venosos (Lindsay JR y cols, 1967), (Lithincum FH, 1975), (Nager GT, 1975).

Monsell y cols, en 1995, realizaron un estudio de tipo casos-contróles e intentaron buscar una correlación entre los datos obtenidos mediante la realización de audiometrías tonales liminares (se calculó la media aritmética de la vía aérea para las frecuencias de 1,2 y 4 kHz y el gap vía aérea-vía ósea en frecuencias de 0,5 y 1 kHz) y la densidad de la cóclea medida a través de una técnica modificada empleada en su origen en la medición de la densidad ósea de los cuerpos vertebrales humanos. Demostraron una fuerte relación entre la densidad mineral ósea de la cápsula coclear con la vía aérea en frecuencias agudas y el gap vía aérea-vía ósea en los pacientes con EOP craneal, y apoyaron

que el gap no fue causado por patología de la cadena osicular. Sugirieron que el efecto de la EOP en la audición puede ser continuo.

El hueso de la cápsula coclear es laminar con pocos canales de Havers y elementos vasculares, por lo que se compara al hueso compacto. La lisis ósea en la EOP se traduciría en valores inferiores de la densidad coclear con respecto a la normalidad, mientras que la esclerosis ósea puede espesar la cápsula coclear sin aumentar la densidad mineral. De acuerdo con este principio, encontraron que la participación craneal en la EOP se asocia a una disminución de la densidad de la cápsula coclear según el grado de afectación pagético. Los hallazgos en este estudio sugirieron la presencia de un mecanismo general que justifique en la EOP, la pérdida de audición. Según lo sugerido por Khetarpal y Schucknet la cuestión es si la reducción de la densidad de la cápsula coclear en la EOP es sólo una marca del efecto de la enfermedad o un fenómeno estrechamente ligado a la pérdida de audición. En cápsulas cocleares afectadas se produce la distorsión del sonido debido a un defecto muy extendido en el hueso circundante.

6.4.2.2. Afectación de la cápsula ótica

Se conoce que la EOP se inicia en zonas del peñasco del temporal que presentan tejido medular (*Petasnick JP, 1969*). La cápsula ótica, es el hueso que recubre la cóclea y sistema vestibular y presenta unas características especiales distintas a otros huesos del cuerpo (*Gussen R, 1970*). Es un hueso altamente denso, duro y resistente, con escaso tejido medular, por lo que es menos susceptible a la EOP y es más frecuente su afectación en etapas avanzadas de la enfermedad y no en su inicio, afectándose en primer lugar la capa más externa y en últimos estadios su capa interna (*Davis DG, 1968*), (*Lindsay JR y cols, 1967*), (*Gussen R, 1970*), (*Nager GT, 1975*), (*Proops D y cols, 1985*), pudiendo alterarse el laberinto membranoso. Las microfisuras en la cápsula ótica se han sugerido

como causa de hipoacusia neurosensorial durante muchos años (*Mayer O, 1928*), (*Fowler EP, 1937*), (*Lindsay JR y cols, 1969*), (*Gussen R, 1970*), (*Belal A y cols, 1974*), (*Khetarpal U y cols, 1990*), que son el resultado del estrés que se produce por los cambios óseos de masa y densidad en esta enfermedad pudiendo ser localizadas en el fondo del meato auditivo, pared coclear, ventana oval, porción descendiente del canal de Falopio y en el canal semicircular superior (*Harada T y cols, 1981*). Por otro lado, las fracturas cocleares pueden ser periféricas cuando envuelven la capa más externa, o pueden ser internas (*Mayer O, 1917*), (*Fowler EP, 1937*), (*Lindsay JR y cols, 1967*), (*Nager GT, 1975*). Kornfeild anotó que cuando se afecta la parte interna, se producen cambios severos (*Mayer O, 1913*), (*Lindsay JR y cols, 1976*), (*Keleman G, 1977*). La existencia de una fisura en la cápsula coclear favorece que el hueso pagético alcance la capa endóstica.

La razón exacta de la hipoacusia es incierta y se han postulado diversos números de causas. La participación de la cápsula ótica puede causar distorsión de la cóclea, lo que interfiere con la onda sonora que atraviesa y pasa al órgano de Corti. La brecha en la capa endóstica puede ser seguida de una invasión del espacio perilinfático por neohueso provocando una obliteración del espacio (*Lindsay JR y cols, 1967*), (*Lindsay JR y cols, 1976*). Además, ello provocaría una aparente pérdida de células del ganglio espiral, atrofia de la estría vascular, pérdida de las células del órgano de Corti e incluso la liberación de sustancias tóxicas desde un foco pagetoide que puede dañar el oído interno.

Existe acuerdo en que la hipoacusia neurosensorial más severa en la EOP es la causada por la participación de la cápsula ótica cuando se afecta la capa endóstica (*Kornfeld M, 1967*), (*Lindsay JR, 1969*), (*Lithincum FH y cols, 1975*), (*Lindsay JR y cols, 1976*).

En nuestro estudio la afectación de la cápsula ótica (desconocemos cuál es el tipo de afectación que se produjo), apareció en 6/17 (35,29%) pacientes a los que se realizó TAC, siendo la alteración localizada más frecuente.

Es importante destacar, que a pesar de ser una localización que se afecta de forma infrecuente, como se mencionó con anterioridad, no sucede lo mismo en el caso de nuestra muestra. Reseñamos que en todos los casos en los que aconteció la afectación de la cápsula ótica, los pacientes tenían edades comprendidas entre 70-89 años, por lo que es posible que la enfermedad en estos casos tuviese un curso más avanzado y por eso estuviese afectada dicha estructura. Otro dato a tener en cuenta, y como cabía esperar, es que la afectación de la capsula ótica fue mas prevalente entre los pacientes con EOP y afectación temporal, apareciendo en 4 de los 7 pacientes que formaban este grupo.

6.4.2.3. Estrechamiento del conducto auditivo interno

Se ha sugerido el estrechamiento del CAI como otra posible causa de hipoacusia neurosensorial en la EOP (*Fowler EP, 1937*), (*Griffey LE, 1960*), (*Davies DG, 1968*),(*Ruedi, 1968*), (*Davies, 1970*), (*Nager GT, 1975*), (*Applebaum y cols, 1977*), (*Kanis, 1991*), (*Nager, 1993*). Pero un leve estrechamiento del CAI por aposición de hueso anormal no es suficiente para aumentar la presión craneal o la presión de los vasos sanguíneos contenidos en él. En el caso de una severa afectación craneal por EOP produce platibasia. El hueso temporal puede rotarse y el meato auditivo interno puede verticalizarse. En este caso las fibras del VIII par craneal podrían sufrir una elongación significativa (*Fowler EP, 1937*), (*Tamari M, 1942*), (*Griffey LE, 1960*), (*Petasnick JP, 1969*), (*Nager GT, 1975*).

En nuestro estudio, el estrechamiento del CAI fue la segunda alteración localizada más frecuente, que apareció en 3/17 (17,65%). Es muy importante mencionar que en todos los casos donde la TAC evidenció un estrechamiento de CAI se evidenció hipoacusia neurosensorial.

Por otro lado, se menciona en la literatura la concurrencia del neurinoma del acústico y la EOP (Page LK, 1972), (Nager GT, 1975), (Proops D y cols, 1985). La incidencia de schwannoma vestibular en la enfermedad de Paget es de un 0,9% en series de 517 individuos (Stewart TJ y cols, 1975), mucho mayor que en la población general cuya incidencia es del 0,002%. Al comprobarse una incidencia muy superior en la EOP de presencia de neurinoma del acústico requería una explicación. Si la mácula cribosa de los nervios vestibular superior e inferior se afecta por hueso pagético, los haces nerviosos son separados. Se ha sugerido que la separación de los haces nerviosos sea la causa. Algunos otros estudios no han encontrado evidencia de pérdida de audición retrococlear en las audiometrías, así que la mayor parte de los enfermos presentaban una hipoacusia neurosensorial coclear (Clemis JD y cols, 1967).

En el presente estudio no se constataron la presencia de neurinomas del acústico.

Tras realizar la revisión a los resultados obtenidos en las alteraciones de la TAC, observamos, que las alteraciones en el peñasco del temporal eran más prevalentes en el grupo de pacientes con EOP craneal y temporal, 6 de 7, que en aquellos pacientes que no presentaban afectación del hueso temporal, 6 de 10. Sin embargo, a pesar de la clara tendencia a sufrir mas alteraciones en el TAC en el grupo de pacientes con EOP craneal y afectación del hueso temporal, no encontramos diferencias estadísticamente significativas, muy probablemente debido al pequeño tamaño muestral.

6.4.3. Correlación clínico radiológica

Tras realizar la revisión a las alteraciones que se encontraron en la TAC, encontramos datos muy llamativos. Lo esperable, según los resultados de las imágenes, hubiese sido encontrar menor prevalencia de síntomas entre aquellos

pacientes que presentaron ausencia de alteraciones en la TAC o decalcificación difusa del peñasco del hueso temporal. Pero curiosamente, en ambos casos encontramos a los pacientes con mayor número de síntomas asociados, hipoacusia más acúfenos más vértigo.

Aquellos pacientes que presentaron alteraciones focales en el peñasco del hueso temporal, como alteración en la capsula ótica, estrechamiento del CAI o afectación de la ventana oval, presentaron menos sintomatología, pero tenemos que reseñar que 4 de estos 6 pacientes relataron en la anamnesis hipoacusia y acúfenos.

Como ya se comentó en apartados anteriores, solo hubo un caso de un paciente con afectación del canal de Falopio, pero el paciente no refirió entre sus antecedentes personales patológicos la existencia de parálisis facial periférica.

Es importante reseñar que encontramos correlación en los 6 casos en los que existió afectación de la capsula ótica en la TAC ya que hubo antecedente de clínica vestibular aguda, definida como presencia de episodios de mareo con giro de objetos acompañada de cortejo vegetativo.

Finalmente, otro dato encontrado fue que el único paciente en el que se encontró afectación de la ventana oval, sí existió antecedente de clínica vestibular aguda.

Observamos por tanto que la correlación clínico radiológica fue importante en los casos en los que se afectaron estructuras del laberinto posterior. Quizás este dato sea poco representativo debido al pequeño tamaño de la muestra.

6.4.4. Correlación radiológico-funcional

Tras valorar los resultados obtenidos en las pruebas funcionales como fueron audiometría tonal liminar, curvas de timpanometría, reflejo estapedial y la prueba calórica, intentamos encontrar con los hallazgos obtenidos en la TAC.

Cuando analizamos las alteraciones de la TAC y los resultados de la audiometría tonal liminar comprobamos que la distribución del tipo de hipoacusia no siguió un patrón determinado según las alteraciones encontradas en la prueba de imagen. En todos los grupos existió una distribución homogénea de los tipos de hipoacusia y no se comprobó que un tipo predominase sobre otro, salvo en el grupo de pacientes con decalcificación difusa, en el que hubo una mayor prevalencia de pacientes con hipoacusia neurosensorial.

En el caso de las curvas de timpanometría y las alteraciones de la TAC no se constató una mayor frecuencia de la curva As asociada a un tipo de alteración radiológica. Observamos además, que en el grupo de pacientes sin alteraciones en la TAC, lo esperable hubiese sido encontrar una mayor prevalencia de curva de timpanometría tipo A. Pero comprobamos que en este grupo hubo el mismo número de oídos con curva tipo A que curva tipo As. Sospechamos, por tanto, que la rigidez timpanoosicular que se asocia a la curva As puede deberse en parte a alteraciones en el sistema muscular y ligamentoso de la caja timpánica que no se visualizan en la TAC.

Muy importante es mencionar que en el caso del reflejo estapedial y de los resultados de la TAC observamos los siguientes hechos. Como era previsible en el grupo de pacientes sin alteraciones en la TAC la prevalencia de reflejos estapediales presentes fue claramente superior a la ausencia del reflejo del estribo. En el resto de grupos, donde existieron alteraciones en las pruebas de imagen fue muy superior la ausencia de reflejo estapedial.

Finalmente observamos que todos aquellos pacientes que presentaron una alteración de la cápsula ótica en la TAC mostraron una prueba calórica patológica con un déficit superior al 20 %. En este caso, parece que la existencia de una alteración de este tipo en la TAC si esta asociada a una hiporreflexia vestibular.

6.4.5. Correlación entre pruebas de imagen

Haremos hincapié en otro dato interesante encontrado tras la evaluación de los resultados obtenidos en cuanto a las alteraciones en el TAC.

La gammagrafía determinó la presencia de 13 pacientes con afectación exclusivamente craneal. Tres de ellos rechazaron realizarse la TAC, por lo que finalmente fueron estudiados 10 pacientes de este grupo. Sólo 6 de estos 10 pacientes presentaron afectación craneal en la TAC.

Por otro lado, la gammagrafía ósea con Tecnecio 99 evidenció una alteración a nivel del hueso temporal en 7 pacientes, sin embargo en la TAC solo apreciamos afectación del hueso temporal en 6 de ellos.

De los resultados obtenidos de ambos grupos, concluimos que la gammagrafía visualiza alteraciones que posteriormente no se encuentran en la TAC. Ello indicaría que la gammagrafía es una prueba de elevada sensibilidad, mayor que la TAC, pero no debemos olvidar un hecho importante y es que ambas pruebas se utilizan con fines diferentes y evalúan datos distintos.

La gammagrafía detecta anomalías debidas a alteraciones fisiológicas, antes de que se produzcan alteraciones anatómicas que serán detectadas posteriormente por las técnicas morfológicas de imagen, fundamentalmente TAC y RMN. La gammagrafía nos habla de una actividad

metabólica alterada a nivel óseo, pero no permite definir con precisión que estructuras se encuentran alteradas. Sin embargo, la TAC determina alteraciones estructurales y morfológicas muy precisas que de ninguna manera pueden ser visualizadas con pruebas como la gammagrafía ósea.

Pensamos que a pesar de que la gammagrafía tenga una mayor sensibilidad respecto a la TAC en la EOP, es necesario realizar esta última en todos aquellos pacientes que presenten una EOP con afectación gammagráfica del hueso temporal, debido a la alta prevalencia de manifestaciones clínicas audiovestibulares y a los resultados patológicos obtenidos en las pruebas funcionales como audiometría tonal liminar, timpanometría, reflejo estapedial y prueba calórica, que se han comprobado en este grupo de pacientes a lo largo de nuestro estudio. Ello nos permitirá explicar la fisiopatología y los mecanismos por los que se producen dichas alteraciones.

Este estudio tiene, como es natural, fortalezas y algunas limitaciones. Entre las fortalezas hay que destacar que es un estudio que trata de profundizar en uno de los rasgos clínicos más descritos de la EOP y aún no estudiados, las manifestaciones audiovestibulares. Este tema ha sido abordado previamente por otros autores, pero los estudios son escasos e incompletos, dejando sin esclarecer muchas de las cuestiones que surgen ante el paciente. Hemos analizado algunos aspectos poco estudiados hasta el momento como son la relación de la timpanometría, reflejo del estribo y la prueba calórica en la EOP.

Otra fortaleza destacable de nuestro estudio es que no solo hemos estudiado el aparato audiovestibular en los pacientes con lesión localizada en el hueso temporal, sino que además hemos analizado las diferencias con otros pacientes con localización craneal no temporal y pacientes con solo localización extracraneal. Esta metodología nos permite conocer si las alteraciones encontradas pueden atribuirse, total o parcialmente, a la lesión ótica pagética.

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio es necesario hablar del escaso tamaño muestral. Esta limitación es solo aparente pues no es fácil conseguir una muestra mucho mayor. Hay que tener en cuenta que los pacientes fueron seleccionados en una unidad con una cohorte de más de 200 pacientes recogidos a lo largo de 25 años. Por otro lado, se trata de un estudio transversal. Un estudio longitudinal permitiría aportar datos sobre la génesis de las alteraciones auditivas, pero este objetivo está fuera de las posibilidades de nuestro estudio.

Creemos, tras los resultados obtenidos, que es necesario realizar un estudio audiovestibular a los pacientes con EOP con afectación craneal y temporal, dado las múltiples alteraciones que se producen en este grupo, a nivel del laberinto anterior y posterior.

Además, será preciso solicitar una TAC de peñascos a los pacientes con afectación craneal, y así detectar las alteraciones y prever cuáles serán los casos de mayor hipoacusia. Dependiendo del umbral auditivo, podremos ofrecerle al paciente distintas opciones para mejorar su audición, desde audífono, implantes osteointegrados como el BAHA o finalmente un implante coclear. Consideramos que sería difícil llegar a este punto, puesto que la hipoacusia que hemos observado, incluso en los pacientes con EOP craneal y temporal que eran el grupo con mayor grado de hipoacusia, nunca llegaron a reunir los criterios de implantación coclear.

En próximos estudios, intentaremos encontrar el mecanismo fisiopatológico que causa la hipoacusia y su relación causal, mediante la ampliación del tamaño de la muestra.

VII. CONCLUSIONES

Las conclusiones obtenidas tras la realización del presente estudio son:

1. La hipoacusia es el síntoma otorrinolaringológico más frecuente en los pacientes con EOP, independientemente del grupo al que pertenezcan. La pérdida auditiva es mayor en los enfermos con EOP craneal y aún más en los pacientes con EOP craneal y temporal. La hipoacusia en la enfermedad de Paget se debe a múltiples factores y no un único mecanismo. El tipo de hipoacusia más frecuente es la hipoacusia neurosensorial. Pensamos que aquellos pacientes que pudieron presentar inicialmente una hipoacusia mixta, se han transformado en una hipoacusia neurosensorial debido a fenómenos fisiológicos como la presbiacusia. La hipoacusia transmisiva pura no es típica de la EOP. Además de encontrar muy pocos casos en nuestra muestra, no observamos mediante TAC alteraciones en la cadena osicular ni en la caja timpánica.
2. El comportamiento de los pacientes EOP sin afectación craneal en cuanto a la curva de timpanometría es similar a los pacientes control en los que la curva más frecuente según la clasificación de Jerger es la curva tipo A. Sin embargo los pacientes con EOP craneal y EOP craneal y temporal presentan más frecuentemente la curva de timpanometría As, lo que indica que en ellos existe una alteración del sistema tímpanoosicular que provoca un aumento de las impedancias.
3. El comportamiento de los pacientes EOP sin afectación craneal en cuanto al reflejo del estribo es similar a los pacientes control, siendo en ellos el hallazgo más frecuente la presencia de reflejo del estribo. Sin embargo en los pacientes con EOP craneal y temporal es proporcionalmente superior la ausencia de reflejo del estribo, también indicativo de rigidez en el sistema tímpanoosicular.

4. La hiporreflexia vestibular, que se objetivó mediante prueba calórica, fue muy superior en los pacientes con EOP craneal con afectación temporal. Es importante destacar que pacientes que presentaron la prueba calórica alterada no habían manifestado clínica vestibular. Pensamos que ello es debido a que el nuevo hueso formado, es menos resistente y con las propiedades biofísicas alteradas con una mayor ductilidad, lo que alteraría la conducción de la temperatura del agua hacia el canal semicircular horizontal. Este dato no está estudiado y no disponemos de datos pero permitiría una posible explicación a los resultados. La afectación del sistema vestibular en algunos de los pacientes que presentaron hiporreflexia en la prueba calórica, creemos pudo ser debido a la afectación de la cápsula laberíntica. En otros pacientes en los que se evidenció alteración de la prueba calórica sin afectación anatómica, lo explicamos mediante un mecanismo indirecto, mediante el cual el flujo sanguíneo se redistribuiría a zonas activas de enfermedad, produciendo hipoxia o anoxia del aparato vestibular.
5. La alteración *no focalizada* más frecuente que encontramos en el TAC fue la descalcificación difusa, superior en los pacientes con EOP craneal sin afectación temporal. Creemos que la génesis de esta alteración es debida a la presencia de *shunts* arterio-venosos.
6. La alteración *focalizada* más común en una estructura del peñasco del temporal, encontrada en el TAC, fue la afectación de la cápsula ótica seguida del estrechamiento del conducto auditivo interno, ambas más frecuentes en pacientes con EOP craneal y temporal.
7. Es importante mencionar que a pesar de tratarse de una estructura muy resistente, la cápsula ótica se afectó en un importante porcentaje

de pacientes en la muestra del estudio. Los pacientes que presentaron afectación de la cápsula ótica tuvieron una mayor afectación auditiva, por lo que en los casos con mayor deterioro auditivo, la realización de la TAC puede ser de ayuda en la identificación de la patología patológica en el oído.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Abe S, Ohno T, Park P et al. Viral behaviour of paracrystalline inclusions in osteoclasts of Paget's disease of bone. *Ultrastruct Pathol* 1995;19:455-61.
- 2.- Albagha OM, Wani S, Visconti MR, Alonso N, Goodman K, Cundy T, Brandi ML, Chung PY, Dargie R, Devogelaer JP, Falchetti A, Fraser WD, Gennari L, Gianfrancesco F, Hooper MJ, Van Hul W, Isaia G, Nicholson GC, Nuti R, Del Pino MJ, Ratajczak T, Rea SL, Rendina D, Gonzalez-Sarmiento R, Di SM, Ward L, Walsh JP, Ralston SH. Genome-wide association identifies three new susceptibility loci for Paget's disease of bone. *Nat Genet* 2011; 43: 685-689.
3. - Albagha OM, Visconti MR, Alonso N, Langston AL, Cundy T, Dargie R, Dunlop MG, Fraser WD, Hooper MJ, Isaia G, Nicholson GC, Del Pino MJ, Gonzalez-Sarmiento R, Di Stefano M, Tenesa A, Walsh JP, Ralston SH. Genome-wide association study identifies variants at CSF1, OPTN and TNFRSF11A as genetic risk factors for Paget's disease of bone. *Nat Genet* 2010; 42: 520-524.
- 4.- Allam AF. Pathology of the human spiral ligament. *The Journal of Laryngology and Otology* 1970; 8: 765-779.
- 5.- Altman RD. Musculoskeletal manifestations of Paget's Diseases of Bone. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1121-1127.
- 6.- Altmann F: in discussion of Clemis, et al. *Trans. Amer. Otol. Soc, Inc* 1967; 55: 201.
- 7.- Alvarez L, Peris P, Guanabens N, et al. Long-term biochemical response after bisphosphonate therapy in Paget's disease of bone. Proposed intervals for monitoring treatment. *Reumatology (Oxford)* 2004; 43: 869-874.
- 8.- Ang G, Feiglin D and Moses AM. Sintomatic and scintigraphic improvement after intravenous pamidronate treatment of Paget's disease of bone in patient

with normal serum alkaline phosphatase levels. *Endocrin Practice* 2003; 9: 280-283.

9. - Anson BJ, Bast TH: *The temporal bone and the ear*. Charles C Thomas, Publisher Springfield 1949; 95-96.

10. - Arai F, Miyamoto T, Ohneda O, Inada T, Sudo T, Brasel K, et al. Commitment and differentiation of osteoclast precursor cells by the sequential expression of c-Fms and receptor activator of nuclear factor kappaB (RANK) receptors. *J Exp Med* 1999; 190: 1741-54.

11.- Arias-Paciencia M, Ochoa-Sagrado C, Portero-Sánchez JA, Fernández-Clemente JJ, de Diego-Gómez JM. Epidemiología de la enfermedad de Paget. Peculiaridades de la provincia de Zamora. *Rev Clin Esp* 1998; 198: 66-73.

12.- Ashley-Mongtague MF: Paget's disease (osteitis deformans) and heredity. *A J Hum Genet* 1947; 1: 94-95.

13. - Aubin Je, Bonnelye E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for the regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteopor int* 2000; 11: 905-913.

14. - Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12: 1260-1268.

15. - Barker DJP, Clough PWL, Guyer PB, Gardner MJ. Paget's disease of bone in 14 British towns. *Br Med J* 1977; 1181-1183.

16. - Barker DJP, Chamberlain AT, Guyer PB, Gardner MJ. Paget's disease of bone: the Lancashire focus. *Br Med J* 1980; 280: 1105-1107.

17. - Barker DJP, Detheridge FM. Dogs and Paget's disease. *The Lancet* 1984; 2: 1245.
- 18.- Barth H. Klinische befunde am hor-und Gleichgewitch tsapparatbei den metapoetischen knockenerkrankungen. *Zcitsschr. F. Hals, Nasen u, ohrenheilk*, 1934; 35: 305.
19. - Belal A, Stewart TJ: Pathological changes in the middle ear joints. *Ann Otol* 1974; 83: 159-167.
20. - Beyens G, Van Hul E, Van Driessche K, Fransen E, Devogelaer JP, Vanhoenacker F, et al. Evaluation of the Role of the SQSTM1 gene in Sporadic Belgian Patients with Paget disease of Bone. *Calcif Tissue Int* 2004; 75: 144-152.
21. - Bjorkoy G, Lamark T, Brech A, Outzen H, Perander M, Overvatn A, Stenmark H, Johansen T. p62/SQSTM1 forms protein aggregates degraded by autophagy and has a protective effect on huntingtin-induced cell death. *J Cell Biol* 2005; 171:603–614.
- 22.- Bohrer SP. Osteitis deformans in Nigerians. *Afr. J. Med. Sci* 1970; 1: 109-113.
23. - Bolland MJ, Tong PC, Naot D, Callon KE, Wattie DJ, Gamble GD, Cundy T. Delayed development of Paget's disease in offspring inheriting SQSTM1 mutations. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 411–415.
- 24.- Bone HG, Cody DD and Monsell EM. Application of quantitative computed tomography to Paget's disease of bone. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1994; 4: 244-247.
25. - Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337-342.

- 26.- Britton BH. Radiologic aspects in differential diagnosis of neural and sensory deafness. *Ann Otol* 1974; 83: 286-293.
- 27.- Brunner H: Die beteiligung der knoekernen Innenohrkapsel bel Erkrankungen des Skelettes un des Knoekenmarkes. *Zeitschr. F. Hals, Nasen u. Ohrenheilk* 1931; 29: 128.
- 28.- Buckler HM, Cantrill JA, Klimiuk PS, et al: Paget's disease of the orbit: Before and after APD. *BMJ* 1987; 295: 1655.
- 29.- Cartwright EJ, MT Gordon, AJ Freemont, DC Anderson, PT Sharpe Paramyxoviruses and Paget's disease. *J Med Virol* 1993; 40: 133-141
- 30.- Cavey JR, Ralston SH, Sheppard PW, Ciani B, Gallagher TR, Long JE, Searle MS, Layfield R. Loss of ubiquitin binding is a unifying mechanism by which mutations of SQSTM1 cause Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int* 2009; 78: 271-277.
31. - Chamoux E, Couture J, BissonM, Morissette J, Brown JP, Roux S. The p62 P392L mutation linked to Paget's disease induces activation of human osteoclasts. *Mol Endocrinol* 2009; 23:1668-1680.
- 32.- Charamis J, Prosalentis A, Tsamparlakis J. Osteitis deformans cranio-orbitalis in a young patient: operation and clinic-pathological study. *Klin Mbl Augenheilk* 1997; 171: 2-6.
33. - Chien W, Ravicz ME, Merchant SN, Rosowski JJ. Measurements of human middle and inner ear mechanics with dehiscence of the superior semicircular canal. *Otol Neurotol* 2007; 28: 250-257.

- 34.- Clemis JD, Boyles J, Harford ER, Petasnick JP: The clinical diagnosis of Paget's disease of the temporal bone. *Ann Otol* 1967; 76: 611-623.
- 35.- Cody DD, Flynn MJ, Vickers DS: A technique for measuring regional bone mineral density in human lumbar vertebral bodies. *Med Phys* 1989; 16: 766-772.
36. - Collet C, Michou L, Audran M, Chasseigneaux S, Hilliquin P, Bardin T, Lemaire I, Cornelis F, Launay JM, Orcel P, Laplanche JL. Paget's disease of bone in the French population: novel SQSTM1 mutations, functional analysis, and genotype- phenotype correlations. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 310-317.
- 37.- Collins DH, Winn JM: Focal Paget's disease of the skull. *J Pathol* 1955; 69: 1-9.
38. - Collins DH. Paget's disease of bone. Incidence and subclinical forms. *The Lancet* 1956; 2: 51.
39. - Collin-Osdoby P, Rothe L, Anderson F, Nelson M, Maloney W, Osdoby P. Receptor activator of NF-kappa B and osteoprotegerin expression by human microvascular endothelial cells, regulation by inflammatory cytokines and role in human osteoclastogenesis. *J Biol chem* 2001; 276: 20659-20672.
40. - Cone SM. The pathology of osteitis deformans, Paget's disease. *J Bone Joint Surg* 1922; 4: 751.
41. - Cooper C, Dennison E, Schafheutle K, Kellingray S, Guyer P, Barker D. Epidemiology of Paget's disease of bone. *Bone* 1999; 24 (Suppl):3S-5S.

- 42.- Corral-Gudino L, Borao-Cengotita-Bengoa M, Del Pino-Montes J, Ralston S. Epidemiology of Paget's disease of bone: a systematic review and meta-analysis of secular changes. *Bone*. 2013; 55: 347-52.
43. - Coutris G, Cayla J, Rondier J, Talbot JN, Bonvarlet JP, Milhaud G. Analyse des perturbations des voies principales du métabolisme calcique dans la maladie de Paget. Effets de l'administration de calcitonine. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1975; 42: 759-767.
44. - Da Costa JC, Funk EH, Bergeim O, Hawk PB. Osteitis deformans: a report of five cases, with complete metabolism studies in two instances and a review of the literature. *Publs Jefferson Med Coll Hosp* 1915; 6: 1-16.
- 45.- Daroszewska A, van't Hof RJ, Rojas JA et al. A point mutation in the ubiquitin-associated domain of SQSMT1 is sufficient to cause a Paget's disease-like disorder in mice. *Hum Mol Genet*. 2011; 20: 2734-2744.
- 46.- Davies B. Malleus fixation. *J Laryng* 1968; 82: 331.
- 47.- Davies DG: Paget's disease of the temporal bone. A clinical and histopathological study. *Acta Otolaryngol (suppl)* 1948; 242: 1-47.
- 48.- Davies DG. Paget's disease of the temporal bone: a clinical and histopathological survey. *Acta Oto-laryngol (suppl)* 1968; 242: 9-19.
- 49.- Davie M, Davies M, Francis R, Fraser W, Hosking D, Tansley R. Paget's disease of bone: a review of 889 patients. *Bone* 1999; 24:11S-12S.
- 50.- Dawes JD. Fixation of the malleus. *Acta Oto Rhinol Laryngol Belgica* 1974; 28: 4-5.

- 51.- Desaulty A, Thill C, Lanciaux V y Queval P. Les ankyloses isolées du marteau. *Ann Otol Laryngol* 1990; 107: 7-14.
- 52.- Detheridge FM, Guyer PB, Barker DJP. European distribution of Paget's Disease of Bone. *Br Med J* 1982; 285: 1005-1008.
- 53.- Dickinson CJ. The possible role of osteoclastogenic oral bacterial products in etiology of Paget's Disease. *Bone* 2000; 26: 101-102.
- 54.- Dickson DD, Camp JD and Ghormley RK. Osteitis deformans; Paget's disease of bone. *Radiology* 1945; 44: 449-470.
- 55.- Dimitriadis PA, Bamiou DE, Bibas AG. Hearing loss in Paget's disease: a temporal bone histopathology study. *Otol Neurotol* 2012; 33: 142-146.
- 56.- Donáth J, Krasznai M, Fornet B, Gergely P Jr, Poór G. Effect of bisphosphonate treatment in patients with Paget's disease of the skull. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 89-94.
- 57.- Donáth J, Poor G. Paget's disease. Clinical update. *Orv Hetil* 2011;152:1337-46.
- 58.- Drake W, Kendler D, Brown J. Consensus Statement on the modern therapy of Paget's Disease of bone from a Western Osteoporosis Alliance Symposium. *Clin Ther.* 2001; 23: 620-626.
- 59.- Edholm OG, Horwarth S, Mc Michael J: Heart failure and blood flow in osteitis deformans. *Clin Sci* 1945; 5: 249-260.
- 60.- Edholm OG, Horwarth S: Studies on the peripheral circulation in osteitis deformans. *Clin Sci* 1953; 12: 277-285.

- 61.- Eekhoff M, van der Klift M, Kroon H, Cooper C, Hofman A. "Paget's Disease of Bone in The Netherlands: A Population-Based Radiological and Biochemical Survey. The Rotterdam Study". *J Bone Miner Res* 2004; 4: 566-570.
- 62.- Evens RG y Henkin RL. Otolological mineral content of ossicles in otosclerosis. *Arch Otolaryng* 1975; 90: 265-270.
- 63.- Epley KD, Lasky JB, Karesh JW. Osteosarcoma of the orbit associated with Paget disease. *Ophtal Plast Reconstr Surg* 1998; 14; 62-66.
- 64.- Fleury P, Bocquet L, Basset JM, Compère JF, Vissuzaine C. Akylose stapédo-vestibulaire associée à une ostéopathie du promontoire. *Ann. Oto-Laryng* 1979; 96: 509-518.
- 65.- Flynn MJ, Cody DD: The assessment of vertebral bone macroarchitecture with x-ray computed tomography. *Calcif tissue int* 1993; 53: s170-s175.
- 66.- Fogelman I and Carr D. A comparison of bone scanning and radiology in the assessment of patients with sintomatic Paget disease. *European Journal of nuclear medicine* 1980; 5: 417-421.
- 67.- Fogelman I, Carr D and Boyle IT. The role of bone scanning in Paget's disease. *Metabolic bone disease and related research* 1981; 3: 243-254.
- 68.- Fowler EP. Etiological and clinical types of so called nerve deafness. *Laryngoscope* 1937; 47: 586-593.
- 69.- Frank WA, Bress NM, Singer FR, Krane SM. Rheumatic manifestations of Paget's Disease of Bone. *Am J Med* 1974; 56: 592-603.

- 70.- Fransen P, Mestdagh C and Dardenne G. Pagetic sarcoma of the calvarium: report of two cases. *Acta Neurologica Belgica* 1998; 98: 352-355.
- 71.- Fraser WD, Stamp TC, Creek RA, Sawyer JP, Picot C. A double-blind, multicentre, placebo-controlled study of tiludronate in Paget's Disease of Bone. *Postgrad Med J* 1997; 73: 496-502.
- 72.- Friedmann I. Pathology of the ear. Blackwell, Oxford. 1974 a; 502-504.
- 73.- Friedmann I. Pathology of the ear. Blackwell, Oxford. 1974 b; 452.
74. - Friedrichs WE, Reddy SV, Bruder JM, Cundy T, Cornish J, Singer FR et al. Sequence analysis of measles virus nucleocapside transcripts in patients with Paget's disease. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 145-151.
- 75.- Galdino E, Valvassori. Imaging of otosclerosis. *Otolaryngologic of North America* 1993; 3: 359-371.
76. - Gardner M, Guyer PB, Barker DJP. Radiological prevalence of Paget's Disease of Bone in British migrants to Australia. *Br Med J* 1978; 1: 1655-1657.
- 77.- Gates GA, Avery C, Cooper JC, Hearne EM, Holt GR. Predictive value of tympanometry in middle ear effusion. *Ann Otorhinolaryngol* 1986; 95: 46-50.
- 78.- Ginsberg LE, Elster AD, Moody DM. MRI of Paget disease with temporal bone involvement presenting with sensorineural hearing loss. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16: 314-316.
79. - Gold DT, Boisture J, Shipp KM, Pieper CF, Lyles KW. Paget's Disease of Bone and quality of life. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1987-1994.

- 80.- Goldberg S, Slamovits TL, Dorfman HD et al. Sarcomatous transformation of the orbit in a patient with Paget's disease. *Ophthalmology* 2000; 107: 1464-1467.
- 81.- Goodhill V. Pseudo-otosclerosis. *The Laryngoscope* 1960; 70: 722-757.
- 82.- Goodhill V. In discussion: Clemis JD, Boyles J, Harford ER, Petasnick JP. The clinical diagnosis of Paget's disease of temporal bone. *Trans Am Otol Soc Inc* 1967; 55: 188-203.
- 83.- Goode A, Layfield R. Recent advances in understanding the molecular basis of Paget disease of bone. *J Clin Pathol* 2010; 63: 199-203.
- 84.- Grabscheid E. Zur Kenntnis der osteitis deformans Paget der schadelbasis. *Virchow's Arch* 1932; 298: 194.
- 85.- Griffey LE: The temporal bone in Paget's disease. *Ann Otol* 1960; 69: 178-183.
- 86.- Guañabens N, Garrido J, Gobbo M, Morales-Piga A, Del Pino J, Torrijos A y cols. Prevalence of Paget's disease of bone in Spain. *Bone* 2008; 43:1006-1009.
- 87.- Guillain G and Aubry M. Le labyrinthe dans la maladie de Paget. *Presse medicale* 1936; 44: 889-891.
- 88.- Guma M, Rotes D, Holgado S, Monfort J, Olive A, Carbonell J, Tena X. Enfermedad ósea de Paget: Estudio de 314 pacientes. *Med Clin* 2002; 119: 537-540.
- 89.- Gussen R: Early Paget's disease of the labyrinthine capsule. *Arch Otol Laryngol* 1970; 91: 341-145.

- 90.- Guyer PB, Chamberlain AT. Paget's Disease of Bone in two American cities. *Br Med J* 1980; 1: 985.
- 91.- Hadjipavlou A, Lander P, Srolovitz H, Enker IP. Malignant transformation in Paget disease of bone. *Cancer* 1992; 70: 2802-2808.
- 92.- Hall S and Ogilvie RF. The healing process in otosclerosis. *Acta Oto-laryng* 1964; 57: 246-250.
- 93.- Harada T, Sands I, Myers GN. Microfissure in the oval window area. *Ann Otol* 1981; 90: 174-180.
- 94.- Hardy TG and McNab AA. Bilateral exophthalmos associated with Paget disease of the skull. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery* 2002; 18: 388-390.
- 95.- Harris JP, Mehta RP, Nadol JB. Malleus fixation: clinical and histopathologic findings. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002; 111: 246-54.
- 96.- Harvey L, Gray T, Beneton MNC, Douglas DL, Kanis JA, Russell RGG. Ultrastructural features of the osteoclasts from Paget's disease of bone in relation to a viral aetiology. *J Clin Pathol* 1982; 35: 771-779.
- 97.- Helfrich MH, Hobson RP, Grabowski PS, Zurbriggen A, Cosby SL, Dickson GR et al. A negative search for a paramyxoviral etiology of Paget's disease of bone: molecular, immunological and ultrastructural studies in UK patients. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2315-2329.
- 98.- Helfrich MH. Osteoclast Diseases. *Microsc Res Tech* 2003; 61 : 514-532.

- 99.- Henkin R, Lifschitz M, Larson A. Hearing loss in patients with osteoporosis and Paget's disease of bone. *Am J of the Med Sciences* 1972 ; 5 : 383-392.
- 100.- Hocking L, Slee F, Haslam SI, Cundy T, Nicholson G, van Hul W, Ralston SH. Familial Paget's disease of bone: patterns of inheritance and frequency of linkage to chromosome 18q. *Bone* 2000; 26: 577-580.
- 101.- Hocking L, Herbert CA, Nicholls RK, Williams F, Bennett ST, Cundy T, et al. Genome wide search in familial Paget disease of bone shows evidence of genetic heterogeneity with candidate loci on chromosome 2q36, 10p13 and 5q35. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1055-1061.
- 102.- Hocking L, Luca GJ, Daroszewska A, Mangion J, Olavesen M, Cundy T, et al. Domain-specific mutations in sequestosome 1 (SQSTM1) cause familial and sporadic Paget's disease. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 2735-2739.
- 103.- Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2-12.
- 104.- Holdaway IM, Ibbertson HK, Wattie D, Scragg R, Graham P. Previous pet ownership and Paget's disease. *Bone Miner* 1990; 8: 53-58.
- 105.- Hughes AE, Shearman AM, Weber JL, Barr RJ, Wallace RGH, Osterberg PH et al. Genetic linkage of familial expansive osteolysis to chromosome 18q. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 359-361.
- 106.- Hughes AE, Ralston SH, Marken J, Bell C, Mac Pherson, Wallace RG, et al. Mutations in TNFRSF11A, affecting the signal peptide of RANK, cause familial expansive osteolysis. *Nat Genet* 2000; 24: 45-48.

- 107.- Jaffe HL. Paget's disease of bone. Arch Path 1933; 15: 83-131.
- 108.- Jenkins GJ: Osteitis deformans and otosclerosis. A pathological and clinical comparison. J. Laryngol Otol 1923; 38: 344-353.
- 109.- Jenkins GJ. A pathological and clinical comparison. Otosclerosis. J Laryngol Otol 1928; 43: 1-14
- 110.- Jesserer H, Zita G and Drexler H. Bone scintigraphy in osteodystrophia deformans (Paget's disease). Fortschritte der Medizin 1977; 95: 2451-2458.
- 111.- Jin W, Chang M, Paul EM, Babu G, Lee AJ, Reiley W, Wright A, Zhang M, You J, Sun SC. Deubiquitinating enzyme CYLD negatively regulates RANK signaling and osteoclastogenesis in mice. J Clin Invest 2008; 118:1858-1866.
- 112.- Ju JS, Fuentealba RA, Miller SE, Jackson E, Piwnicka-Worms D, Baloh RH, Weihl CC. Valosin-containing protein (VCP) is required for autophagy and is disrupted in VCP disease. J Cell Biol 2009; 187:875-888.
- 113.- Kanis JA. Treatment response in Paget's disease. Ann Rheum Dis. 1995; 54: 783-784.
- 114.- Kanis JA. Pathophysiology and Treatment of Paget's Disease of Bone, Second edition. MartinDunitz 1998; 110-138.
- 115.- Kasabach HH and Gutman AB. Osteoporosis circumspecta of skull and Paget's disease: 15 new cases and review of literature. Am J Roentgenol and Rad Therapy 1937; 37: 577-602.
- 116.- Keittunen K. Roentgen demonstration of the semicircular canals in Paget's disease Amer J Roentgenol 1953; 4: 564-565.

- 117.- Kelemen G. Temporal bone showing otoesclerosis, Paget's disease and adenocarcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977; 86: 381-385.
- 118.- Kennedy DW, El- Sirsy HH and Nager GT. The jugular bulb in otologic surgery: anatomic, clinical and surgical considerations. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 8: 8.
- 119.- Khan SA, McCloskey EV, Eyres KS, Nakatsuka K, Sirtori P, Orgee J, Coombes G, Kanis JA. Comparison of three intravenous regimens of clodronate in Paget disease of bone.
- 120.- Khetarpal U, Schukecht HF. In search of pathologic correlates for hearing loss and vertigo in Pagets disease. A clinical and histopathologic study of 26 temporal bones. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1990; 145: 1-16.
- 121.- Kim PK, Hailey DW, Mullen RT, Lippincott-Schwartz J. Ubiquitin signals autophagic degradation of cytosolic proteins and peroxisomes. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 5: 20567-20574.
- 122.- Kluyskens P and Geldof H. La sordite hereditaire. *Acta Oto-Rhino-Laryngologica Belg* 1965; 19, 519-743.
- 123.- Koller F: Über die Heredität der ostitis deformans Paget. *Helv Med Acta* 1946; 13: 389-400.
- 124.- Konigsmark BW. Hereditary deafness in man (Third of three parts). *The new England Journal of Medicine* 1969; 15: 829.
- 125.- Kornfeld M: Pathological changes in stria vascularis in Paget's disease. *Pract Otolaryngol* 1967; 29: 406-432.

- 126.- Krame SM. Enfermedad de Paget. Harrison, Principios de Medicina Interna, 10^a Ed. Mexico 1986; 2738-2742.
- 127.- Kurihara N, Reddy SV, Menea C, Anderson D, Roodman GD. Osteoclasts expressing the measles virus nucleocapsid gene display a pagetic phenotype. *J Clin Invest* 2000;105:607-14.
- 128.- Kurihara N, Zhou H, Reddy SV, García Palacios V, Subler MA, Dempster DW, Windle JJ, Roodman GD. Expression of measles virus nucleocapsid protein in osteoclasts induces Paget's disease like bone lesions in mice. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 446-50.
- 129.- Kurihara N, Hiruma Y, Yamana K, Michou L, Rousseau C, Morissette J, Galson DL, Teramachi J, Zhou H, Dempster DW, Windle JJ, Brown JP, Roodman GD. Contributions of the **measles virus** nucleocapsid gene and the SQSTM1/p62(P392L) mutation to Paget's disease. *Cell Metab.* 2011 5; 13: 23-34.
- 130.- Lacey DL, Tan HL, Lu J, Kaufman S, Van G, Qui W, et al. Osteoprotegerin ligand modulates murine osteoclast survival in vitro and in vivo. *Am J Pathol* 2000; 157: 435-438.
- 131.- Lagundoye SB and Ogan O. Tomography of petrous bone in deafness associated with Paget's disease. *Afr. J. Med. Med Sci* 1977; 6: 115-118.
- 132.- Laurin N, Brown JP, Lemainque A, Duchesne A, Huot D, Lacourciere Y, Drapeau G, Verreault J, Raymond V, Morissette J. Paget disease of bone: mapping of two loci at 5q35-qter and 5q31. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 528-543.
- 133.- Laurin N, Brown JP, Morissette J, Raymond W. Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (SQSTM1/p62) in Paget disease of bone. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1582-1588.

- 134.- Layfield R, Hocking LJ. SQSTM1 and Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int* 2004; 75: 347-357.
- 135.- Leach RJ, Singer FR, Roodman GD. The genetic of Paget's disease of the bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 24-28.
- 136.- Lee WR. Bone formation in Paget's disease. A quantitative microscopic study using tetracycline markers. *J of bone and Jt Surg* 1967; 1: 146-153.
- 137.- Lenarz T, Hoth S, Frank K, Ziegler R- Hearing disorders in Paget's disease. *Laryngol Rhinol Otol* 1986; 65: 213-217.
- 138.- Lever JH. Paget's disease of bone in Lancashire and arsenic pesticide in cotton mill wastewater: a speculative hypothesis. *Bone* 2002; 31: 434-436.
- 139.- Li J, Sarosi I, Yan XQ, Morony S, Capparelli C, Tan HL, McCabe S, Elliott R, Scully S, Van G, Kaufman S, Juan SC, Sun Y, Tarpley J, Martin L, Christensen K, McCabe J, Kostenuik P, Hsu H, Fletcher F, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:1566-1571.
- 140.- Lindsay JR and Lehmann RH. Histopathology of the temporal bone in advanced Paget's disease. *The Laryngoscope* 1967; 79: 213-227.
- 141.- Lindsay J.R. and Perlmann H.B: Paget's disease and deafness. *Arch Otol laryngol* 1936; 23: 581-587.
- 142.- Lindsay JR, Suga F: Paget's disease and sensorineural deafness: temporal bone histopathology of Paget's disease. *Laryngoscope* 1976; 86: 1029-1041.

- 143.- Liston SK, Paparella M, Mancini F y Anderson JH. Otoesclerosis and endolymphatic hydrops. *Laryngoscope* 1984; 94: 1003-1007.
- 144.- Lithincum FH: Correlation of sensorineural hearing impairment and otosclerosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1966; 75: 512-524.
- 145.- Lopez-Abente G, Morales-Piga A, Bachiller-Corral FJ, Illera-Martin O, Martin-Domenech R, Abraira V. Identification of possible areas of high prevalence of Paget's disease of bone in Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 635-638.
- 146.- Luxton RW. Paget's disease of bone associated with Hashimoto's struma lymphomatosa. A clue to the pathogenesis of Paget's disease. *Lancet* 1957; 1: 441-443.
- 147.- Lyles K, Siris E, Singer F, Meunier P. A clinical approach to diagnosis and management of Paget's Disease of Bone. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1379-1387.
- 148.- Mackenzie I, Young C, Fraser WD. Tinnitus and Paget's disease of bone. *J Laryngol Otol* 2006; 120: 899-902.
- 149.- Marcus RE. Recognition and diagnosis of hereditary deafness with tomographic correlations. *Am Acad Ophth and Otol* 1969; 409-419.
- 150.- Matthews BG, Naot D, Bava U, Callon KE, Pitto RP, McCowan SA, Wattie D, Cundy T, Cornish J, Reid IR. Absence of somatic SQSTM1 mutations in Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 691-694.
- 151.- Mayer O: demonstriert die mikrophotogramme von zwei fallen von otosklerose mit vier schläfenbeinen. *ZBL Ohrenheilk* 1913; 11: 530-531.

- 152.- Mayer O. The pathology of otosclerosis. *J Laryngol Otol* 1928; 49: 843-851.
- 153.- Mc Afee MF, Valvassori GE, Deitch RL, Norouzi P, Henrikson GC, Capek V, Applebaum EL. Use of TC in the evaluation of cochlear otosclerosis. *Radiology* 1985; 156: 703-8.
- 154.-McBride DI, Williams S. Audiometric notch as a sign of noise induced hearing loss. *Occup Environ Med.* 2001; 58: 46-51.
- 155.- Mc Kinna RJ, Schwinn CP, Soong KY, et al: Osteogenic sarcoma arising in Paget's disease. *Cancer* 1964; 17: 42-66.
- 156.- McKusick VA: Heritable disorders of Connective tissues. St. Louis, C.V. Mosby 1972; 718-723.
- 157.- Mee AP, Dixon JA, Hoyland JA, Davies M, Selby PL, Mawer EB. Detection of Canine distemper virus in 100% of Paget's disease samples by in situ-reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Bone* 1998; 23: 171-175.
- 158.- Mehta R, Harris J y Nadol J. Malleus fixation: Clinical and histopathologic findings. *Ann Otol Rhinol, Laryngol* 2002; 111: 246-254.
- 159.- Melcher JR, Knudson IM, Fullerton BC, Guinain JJ, Norris BE, Klang NY. Generators of the brainstem auditory evoked potential in cat. An experimental approach to their identification. *Hear Res* 1996; 93: 1-27.
- 160.- Mena C, Reddy SV, Kurihara N, Maeda H, Anderson D, Cundy T, et al. Enhanced RANK ligand expression and responsivity of bone marrow cells in Paget's disease of bone. *J Clin Invest* 2000; 105: 1833-1838.

161.- Menzies MA, Grennberg PB, Joplin GF. Otolological studies in patients with deafness due to Paget's disease before and after treatment with synthetic human calcitonin. *Acta Otolaryngol.* 1975; 79: 378-83.

162.- Merchant A, Smielewska M, Patel N, Akunowicz JD, Saria EA, Delaney JD, Leach RJ, Seton M, Hansen MF. Somatic mutations in SQSTM1 detected in affected tissues from patients with sporadic Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2009; 24:484-494.

163.- Merchant SN and Rosowski JJ. Conductive hearing loss caused by third-window lesions of the inner ear. *Otol Neurotol* 2008; 29: 282-289.

164.- Meunier P. The pagetic lesion. *Clin Rev in Bone and Mineral Metabolism* 2002; 1: 103-108.

165. - Mikulec AA, McKenna MJ, Ramsey MJ, et al. Superior semicircular canal dehiscence presenting as conductive hearing loss without vertigo. *Otol Neurotol* 2004; 25: 121-129.

166.- Mikulec AA, Poe DS, McKenna MJ. Operative management of superior semicircular canal dehiscence. *Laryngoscope* 2005; 115: 501-507.

167.- Miller PD, Brown JP, Siris ES, Hoseyni MS, Axelrod DW, Bekker PJ for the Paget's Risedronate/Etidronate Study Group. A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Am J Med* 1999; 106: 513-520.

168.- Mills BG, Singer FR. Nuclear inclusions in Paget's disease of bone. *Science* 1976; 194: 201-202.

- 169.- Mills BG, Singer FR, Weiner LP, Suffin SC, Stabile E, Holst P. Evidence for both respiratory syncytial virus and measles virus antigens in the osteoclasts of patients with Paget's disease of bone. *Clin Orthop Rel Res* 1984; 183: 303-311.
- 170.- Mills BC, Frausto A. Cytokines expressed in multinucleated cells: Paget's disease and Giant Cell Tumors versus normal Bone. *Calcif Tissue Int* 1997; 61: 16-21.
- 171.- Milroy CM and Michaels L. Pathology of the otic capsule. *The Journal of Laryngology and Otology* 1990; 104: 83-90.
- 172.- Mirón-Canelo JA, del Pino-Montes J, Vicente-Arroyo M, Sáenz-González MC, the Paget's Disease of Bone study group of Salamanca. Epidemiological study of Paget's disease of bone in a zone of the province of Salamanca (Spain). *Eur J Epidemiol* 1997; 13: 801-805.
- 173.- Monsell EM, Cody DD, Bone HG: Regional bone mineral density: a new technique for the evaluation of the temporal bone: *Am J Otol* 1993; 14: 455-459.
- 174.- Monsell EM, Cody DD, Bone HG et al. Hearing loss in Paget's disease of bone: The relationship between pure-tone thresholds and mineral density of the cochlear capsule. *Hearing Research* 1995; 83: 114-120.
- 175.- Monsell EM, Cody DD, Bone HG, Divine GW. Hearing loss as a complication of Paget's Disease of Bone. *J Bone Miner Dis* 1999; 14: 92-95.
- 176.- Monsell EM. The mechanism of hearing loss in Paget's disease of bone. *Laryngoscope* 2009; 4: 598-606.

- 177.- Morales-Piga A, López-Abente G, Elena A, García A, González-Lanza M, Monge V. Risk factors for Paget's Disease: a new hypothesis. *Int J Epidemiol* 1988; 17: 198-201.
- 178.- Morales-Piga A, López-Abente G, García-Vadillo A, Elena-Ibáñez A, González-Lanza M. Características de la enfermedad de Paget del hueso en un foco de elevada prevalencia. *Med Clin* 1990; 95: 169-174.
- 179.- Morales-Piga A, Rey-Rey JS, Corres-González J, García-Sagredo JM, López-Abente G. Frequency and characteristic of familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 663-670.
- 180.- Morales-Piga M, del Pino J, Rapado A, Díaz-Curiel M, Pallares M, González-Macias J. Comparison of the efficacy and bioequivalence of two oral formulations of tiludronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Clin Ther* 1997; 19: 963-974.
- 181.- Morissette J, Laurin N, Brown JP. Sequestosome 1: mutation frequencies, haplotypes, and phenotypes in familial Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 38-44.
- 182.- Muñoz-Torres M, Higuera M, Fernández D. Avances en el conocimiento de la biología del osteoclasto: el sistema osteoprotegerina-ligando del RANK. *Med Clin* 2004; 122: 75-77.
- 183.- Nagabhushana A, Bansal M, Swarup G. Optineurin is required for CYLD-dependent inhibition of TNF α -induced NF- κ B activation. *PLoS ONE* 2011; 6: 17477

- 184.- Neale SD, Smith R, Wass JA, Athanasou NA. Osteoclast differentiation from circulating mononuclear precursors in Paget's disease is hypersensitive to 1,25-dihydroxyvitamin D(3) and RANKL. *Bone*. 2000; 27: 409-16.
- 185.- Newman EB and Rechtshaffen JS. Roentgenologic visualization of the semicircular canals in a case of Paget's disease. *Amer. J. Roentgenol* 1950; 63: 210.
- 186.- Noor M, Shoback D. Paget's disease of bone: diagnosis and treatment update. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2; 67-73.
- 187.- Noriyoshi Kurihara¹, Sakamuri V. Reddy¹, Cheikh Mena¹, Dirk Anderson² and G. David Roodman. Osteoclasts expressing the measles virus nucleocapsid gene display a pagetic phenotype. *J Clin Invest* 2000; 105: 607-614.
- 188.- O'Driscoll JB, Anderson DC. Past pets and Paget's disease. *The Lancet* 1985; 2: 919-921.
- 189.- Oesterreich FU, Heller M, Triebel HJ AND Kruse HP. Morphology of Paget's osteodystrophia deformans in the computed tomogram. *Rofo* 1988; 149: 603-608.
- 190.- Page LK: The concurrence of osteitis deformans and acoustic neurinoma. *Am J Med* 1972; 53: 697-700.
- 191.- Paget J. "On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans)". *Medico-Chirurg Trans* 1877; 60: 37-63.
- 192.- Paget J. "Additional cases of osteitis deformans". *Medico-Chirurg Trans* 1882; 65: 225-236.

- 193.- Pankiv S, Clausen TH, Lamark T, Brech A, Bruun JA, Outzen H, Overvatn A, Bjorkoy G, Johansen T .p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy. *J Biol Chem* 2007; 282: 24131-24145.
- 194.- Papapoulos S. Pharmacological management of Paget's Disease of Bone. *Clin Rev in Bone and Mineral Metabolism* 2002; 1: 149-157.
- 195.- Pecorella I, Ciardi A, Amadeo G, et al. Orbital osteoclastoma of apparent extraskeletal origin in a pagetic patient: a case report. *Hum Pathol* 2000; 31: 1527-1531.
- 196.- Perelló J. Sordera profunda bilateral prelocutiva. *Edit Masson* 1992, 37-70.
- 197.- Peris P, Alvarez L, Vidal S et al. Treatment with tiludronate has a similar effect to risedronate on Paget's disease activity assessed by bone markers and bone scintigraphy. *Clinical and experimental reumatology* 2007; 25: 206-210.
- 198.- Petasnick JP. Tomography of the temporal bone in Paget's disease. *Amer. J Roentgenol* 1969; 105: 838-843.
- 199.- Pons F, Alvarez L, Peris P et al. Quantitative evaluation of bone scintigraphy in the assessment of Paget disease activity. *Nuclear medicine communications* 1999; 20: 525-528.
- 200.- Porretta CA, Dahlin DC, James JM: Sarcoma in Paget's disease of bone. *J Bone Joint Surg* 1957; 39: 1314-1329.
- 201.- Proops D, Bayley D, Hawke M. Paget's disease and the temporal bone: a clinical and histopathological review of six temporal bones. *J Otolaryngol* 1985; 14: 20-29.

- 202.- Ralston SH, Hoey SA, Gallacher SJ, Adamson BB, Boyle IT. Cytokine and growth factor expression in Paget's disease: analysis by reverse transcription/polymerase chain reaction. *Br J Rheumatol* 1993; 33: 620-625.
- 203.- Ralston SH, Helfrich MH, Hobson RP, Pennington TH. Does Paget's disease really have a viral aetiology? *J Bone Miner Res* 1997; 12: 863-864.
- 204.- Ralston SH. Pathogenesis of Paget's disease of Bone. *Clin Rev in Bone and Mineral Metabolism* 2002; 1: 109-114.
- 205.- Ralston SH. Pathogenesis of Paget's disease of bone. *Bone* 2008; 43: 819-825.
- 206.- Ralston SH. Mutations of SQSTM1 are associated with severity and clinical outcome in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2368-2373.
- 207.- Ralston SH, Layfield R. Pathogenesis of Paget disease of bone. *Calcif Tissue Int.* 2012; 91: 97-113.
- 208.- Ramsay HA and Lithincum FH. Cochlear histopathology in Paget's disease. *American Journal of Otolaryngology* 1993; 1: 60-61.
- 209.- Rapado A, Jimenez J, Morales A, Carbonell J, Del Pino J. Patterns of diagnosis of Paget's disease in Spain. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 96-98.
- 210.- Rasmussen H, Bordier P. The cellular basis of metabolic bone disease. *N Eng J Med* 1973; 289: 25-32.
- 211.- Ravikumar B, Sarkar S, Davies JE, Futter M, Garcia-Arencibia M, Green-Thompson ZW, Jimenez-Sanchez M, Korolchuk VI, Lichtenberg M, Luo S, Massey DC, Menzies FM, Moreau K, Narayanan U, Renna M, Siddiqi FH,

Underwood BR, Winslow AR, Rubinsztein DC. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2010; 90: 1383-1435.

212.- Reasbeck JC, Gouldin A, Campbell DR, Beale LR, Stewart RDH. Radiological prevalence of Paget's disease in Dunedin, New Zealand. *Br Med J* 1937; 1983: 28.

213.- Rebel A, Malkani K, Basle M, Bregeon C. Particularités ultrastructurales des osteoclasts de la maladie de Paget. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1974; 41: 767-711.

214.- Reddy S, Mena C, Singer FR, Cundy T, Cornish J, Whyte MP, et al. Measles virus nucleocapsid transcript expression is not restricted to the osteoclast lineage in patients with Paget's disease of bone. *Exp Hematol* 1999; 27: 1528-1532.

215.- Reddy S, Kurihara N, Mena C, Roodman D. Paget's Disease of Bone: A disease of the Osteoclast. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2: 195-201.

216.- Reddy S, Kurihara N, Mena C, Landucci G, Frotahl K, Koop BA, et al. Osteoclasts formed by measles virus infected osteoclast precursors from hCD46 transgenic mice express characteristics of Paget's osteoclasts. *Endocrinology* 2001; 142: 2898-2905.

217.- Reginster JY, Colson F, Morlock G, Combe B, Ethgen D, Geusens P. Evaluation of the efficacy and safety of oral tiludronate in Paget's disease of bone. A double-blind, multiple-dosage, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 967-74.

- 218.- Rendina D, Gennari L, Filipo G, Merlotti D, Campora E, Fazioli F et al. Evidence for increased clinical severity of familial and sporadic Paget's disease of bone in Campania, Southern Italy. *Journal of Bone and Mineral Research* 2006; 21: 1828-1835.
- 219.- Resnick D, Niwayama G. *Diagnosis of bone and Joint disorders*. Philadelphia, Saunders 1998; 2127-2169.
- 220.- Rhodes BA, Greyson ND, Hamilton CR, White RI, Giagiana FA, Wagner HN: Absence of anatomic arteriovenous shunts in Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 1972; 287: 686-689.
- 221.- Richly H, Rape M, Braun S, Rumpf S, Hoege C, Jentsch S. A series of ubiquitin binding factors connects CDC48/ p97 to substrate multiubiquitylation and proteasomal targeting. *Cell* 2005; 120: 73-84.
222. - Rima BK, Gassen U, Helfrich MH, Ralston SH. The pro and con of measles virus in Paget's disease. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 2290-2292.
- 223.- Rose K, Ralston SH. A point mutation in the ubiquitin associated domain of SQSMT1 is sufficient to cause a Paget's disease like disorder in mice. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 2734-2744.
- 224.- Rosenkrantz JA, Wolf J and Kaicher JJ. Paget's disease: review 11 cases. *A.M.A. Arch. Int. Med* 1952; 90: 601-611.
- 225.- Rosowski JJ, Songer JE, Nakajima HH, Brinsko KM, Merchant SN. Clinical, experimental and theoretical investigations of the effect of superior semicircular canal dehiscence on hearing mechanisms. *Otol Neurotol* 2004; 25: 323-332.

- 226.- Roux C, Gennari C, Farrerons J. Comparative prospective, double-blind, multicenter study of the efficacy of tiludronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 851-858.
- 227.- Ruedi L: Are there cochlear shunts in Paget's disease and Recklinghausen's disease? *Acta Otolaryngol* 1968; 65, 13-24.
- 228.- Santa Cruz S, Muñoz A, Pérez A, Aguirre F, Guillén V y Figueroa T. Manifestaciones laberínticas en la enfermedad de Paget craneal: *Anales ORL. Iber- Amer: XXVI* 1999; 6: 549-556.
- 229.- Schmörl G. Über ostitis deformans Paget. *Arch Path Anat* 1932; 283: 694.
- 230.- Schucknecht HF. Myths in Neurotology. *The American Journal of Otolaryngology* 1992; 2: 125.
- 231.- Schucknecht HF. Disorders of bone. Pathology of the ear. Philadelphia PA: Lea and Febiger 1993: 365-414.
- 232.- Sellars SL and Fine GS. Stapedectomy in the deafness of Paget's disease. *S Afr Med J* 1975; 49: 1256.
- 233.- Seret P, Basle MF, Revel A et al. Sarcomatous degeneration in Paget bone disease. *Journal of cancer research and clinical oncology* 1987; 113: 392-399.
- 234.- Seton M, Choi HK, Hansen MF, Sebaldt RJ, Cooper C. Analysis of environmental factors in familial versus sporadic Paget's disease of bone--the New England Registry for Paget's Disease of Bone. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1519-1524.

- 235.- Sieradzan KA, Mechan AO, Tones L, Wanker EE, Nukina N, Marin DM. Huntington's disease intranuclear inclusions contain truncated unquaternized huntingtin protein. *Exp Neurol* 1999; 156: 92-9.
- 236.- Singer FR. Paget disease: when to treat and when not to treat. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 483-489.
- 237.- Siris ES, Kelsey JL, Flaster E, Parker S. Paget's disease of bone and previous pet ownership in the United States: dogs exonerated. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 455-458.
- 238.- Siris ES, Ottman R, Flaster E, Kelsey JL. Familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 495-500.
- 239.- Siris ES. Epidemiological aspects of Paget's disease: Family history and relationship to other medical conditions. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 222-225.
- 240.- Siris E, Weinstein RS, Altman R, Conte JM, Favus M, Lombardi A, Lyles K, McIlwain H, Murphy WA Jr, Reda C, Rude R, Seton M, Tiegs R, Thompson D, Tucci JR, Yates AJ, Zimering M. Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 961-967.
- 241.- Siris ES, Chines AA, Altman RD, Brown JP, Johnston CC Jr, Lang R, McClung MR, Mallette LE, Miller PD, Ryan WG, Singer FR, Tucci JR, Eusebio RA, Bekker PJ. Risedronate in the treatment of Paget's disease of bone: an open label, multicenter study. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1032-1038.
- 242.- Sorensen MS, Frisch T, Bretlau P. Dynamic bone studies of the labyrinthine capsule in relation to otosclerosis. *Adv Otorhinolaryngol* 2007; 65: 53-58.

- 243.- Sparrow N L and Duvall A J. Hearing Loss and Paget's disease. *Jour Laryngol* 1967; 81: 601-611.
- 244.- Stewart TJ, Liland J, Schucknet H: Occult schwannomas of the vestibular nerve. *Arch Otolaryngol* 1975; 101: 91-95.
- 245.- Strauss M and Towfighi J. Modiolar microexostoses with neural impingement and hearing loss in guinea pigs. *Am J Otolaryngol* 1987; 8: 381-386.
246. Sune Land B and Mads Solvsten S. Unbiased Stereologic Estimation of the Spatial Distribution of Paget's Disease in the Human Temporal Bone. *Otol and Neurotol* 2014; 35: 1-6.
- 247.- Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, Chiba T, Murata S, Sato K, et al. T-cell mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN-gamma. *Nature* 2000; 408: 600-605.
- 248.- Tamari M: Histopathological changes of the temporal bone in Paget's disease. *Ann Otol* 1942; 51: 170-208.
- 249.- Tan JM, Wong ES, Dawson VL, Dawson TM, Lim KL. Lysine 63-linked polyubiquitin potentially partners with p62 to promote the clearance of protein inclusions by autophagy. *Autophagy* 2007; 4: 251-253.
- 250.- Tanaka S, Takahashi N, Udagawa N, Tamura T, Akatsu T, Stanley ER, Kurokawa T, Suda T. Macrophage colonystimulating factor is indispensable for both proliferation and differentiation of osteoclast progenitors. *J Clin Invest* 1993; 91: 257-263

- 251.- Teufert KB, Lithincum F. Paget disease and sensorineural hearing loss associated with spiral ligament degeneration. *Otol Neurotol* 2005; 26: 387-391.
- 252.- Tiegs RD, Lohse CM, Wollan PC, Melton LJ. Long-term trends in the incidence of Paget's disease of bone. *Bone* 2000; 27: 423-427.
- 253.- Trainor D, Lewis G, Hughes AE. Analysis of the genes encoding RANK, RANK ligand and osteoprotegerin in Paget's disease of Bone. *Calcif Tissue Int* 2001; 67: 489.
- 254.- Tresse E, Salomons FA, Vesa J, Bott LC, Kimonis V, Yao TP, DantumaNP, Taylor JP. VCP/p97 is essential for maturation of ubiquitin-containing autophagosomes and this function is impaired by mutations that cause IBMPFD. *Autophagy* 2010; 6: 217-227.
- 255.- Trumble TE, Wu RK and Ruwe PA. Paget's disease in the hand: correlation of magnetic resonance imaging with histology. *The journal of hand surgery (AM)* 1990; 15: 504-507.
- 256.- Van Hul W. Paget's Disease from a Genetic perspective. *Bone*. 1999; 24: S29-S30.
- 257.- Van Hul W. The genetics of Paget's disease. *Calcif Tissue Int* 2003; 72: 770.
- 258.- Van Staa TP, Selby P, Leufkens HGM, Lyles K, Sprafka JM, Cooper C. Incidence and natural history of Paget's Disease of Bone in England and Wales. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 465-471.
- 259.- Vellenga CJ, Bijvoet OL and Pauwels EK. Bone scintigraphy and radiology in Paget's disease of bone: review. *American Journal of Physiologic Imaging* 1988; 3: 154-168.

- 260.- Visconti MR, Langston AL, Alonso N et al. Bone 2011; 48: 241.
- 261.- Vuillimin Bodagui V, Parlier- Cuau, Cywiner-Golenzer C et al. Multifocal osteogenic sarcoma in Paget's disease. Skeletal Radiology 2000; 29: 349-353.
- 262.- Wahab AA and Fayad JN. Presence of the otosclerosis and Paget lesions in the same temporal bone. Otol Neurotol 2009; 1-2.
- 263.- Wallace RG, Barr RJ, Osterberg PH, Mollan RA. Familial expansile osteolysis. Clin Orthop 1989; 248:265-277.
264. Walsh JP. Paget's disease of bone. Med J Aust 2004; 181: 262-265.
- 265.- Waltner J. Stapedectomy in Paget's disease. Histological and clinical studies. Arch Otolaryngol 1965; 82: 355-358.
- 266.- Watts GD, Wymer J, Kovach M, Mehta SG, Mumm S, Darvish D et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and Frontotemporal dementia is caused by mutant valosin containing protein. Nat Gen 2004; 36: 377-381.
- 267.- Weber, M: Otosclerosis in its histogenic relations to osteodystrophia fibrosa. Arch Otolaryngol 1930; 11: 1.
- 268.- Wilson JG, Anson BJ. Histologic changes in the temporal bone in osteitis deformans (Paget's disease). Arch Otol 1936; 23: 57-77.
- 269.- Wolfovitz A, Shihada R, Shpak T, Braun J, Luntz M. Cochlear implantation in a patient with Paget's disease. Laryngoscope 2011; 121: 358-360.

- 270.- Wyllie WG: The occurrence in osteitis deformans of lesions of the central nervous system, with a report of four cases. *Brain* 1923; 46: 336-351.
- 271.- Wuyts W, Van Wesenbeeck L, Morales-Piga A, Ralston S, Hocking L, Vanhoenacker F et al. Evaluation of the role of RANK and OPG genes in Paget's disease of bone. *Bone* 2001; 28: 104-107.
- 272.- Yoshida H, Hayashi S, Kunisada T, Ogawa M, Nishikawa S, Okamura H, Sudo T, Shultz LD, Nishikawa S. The murine mutation osteopetrosis is in the coding region of the macrophage colony stimulating factor gene. *Nature* 1990; 345: 442-444.
- 273.- Young CA, Fraser WD, Mackenzie IJ. Detection of hearing impairment and handicap in Paget's disease of bone using a simple scoring system: a case control study. *Bone* 2007; 40: 189-193.
- 274.- Zatonski T, Temporale H, Krecicki T. Hearing and balance in metabolic bone diseases. *Pol Merkur Lekarski*.2012; 32: 198-201.
- 275.- Zhu G, Wu CJ, Zhao Y, Ashwell JD. Optineurin negatively regulates TNF alpha- induced NF-kappaB activation by competing with NEMO for ubiquitinated RIP. *Curr Biol* 2007; 17: 1438-1443.
- 276.- Zhender AF, Kristiansen AG, Adas JC, et al. Osteoprotegerin in the inner ear may inhibit bone remodelling in the otic capsule. *Laryngoscope* 2005; 115: 172-177.

**VIII. PUBLICACIONES DE LOS RESULTADOS
DE LA TESIS**

Revista de la Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja

ISSN 2171-9381

Revista de Otorrinolaringología y disciplinas relacionadas dirigida a profesionales sanitarios.
Órgano de difusión de la Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja
Periodicidad continuada
Edita: Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja
Correspondencia: revistaorl@revistaorl.com
web: www.revistaorl.com

Artículo original

Resultados de la prueba calórica en la enfermedad ósea de Paget

Caloric test results in Paget's disease of bone

Rebeca de la Fuente-Cañibano (1), Ángel Batuecas-Caletrío (1), Juan Luis Gómez-González (1), Javier Pino-Montes (2) y Agustín Díaz-Álvarez (3).

1. Servicio de Otorrinolaringología y Patología cérvico-facial. 2. Servicio de Reumatología. 3. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Hospital Virgen Vega de Salamanca. España.

rbkfue@yahoo.es

Recibido: 07/03/2013

Aceptado: 08/04/2013

Publicado: 16/04/2013

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Referencia del artículo:

De la Fuente-Cañibano R, Batuecas-Caletrío A, Gómez-González JL, Pino-Montes J, Díaz-Álvarez A. Resultados de la prueba calórica en la enfermedad ósea de Paget Rev Soc Otorrinolaringol Castilla Leon Cantab La Rioja. 2013. 4 (7): 38-46.

Resumen	Introducción: En la enfermedad de Paget (EP), la complicación neurológica más frecuente se relaciona con la afectación del hueso temporal a nivel intrapetroso. Los síntomas vestibulares son comunes en la enfermedad de Paget, pero se pueden pasar fácilmente por alto, por su leve intensidad. La literatura no está clara en relación con el resultado de las pruebas calóricas. El objetivo del presente estudio, es conocer si existe una mayor incidencia de alteraciones vestibulares en el grupo de pacientes con EP craneal comparándolos con pacientes con EP sin afectación craneal, así como una mayor alteración en el resultado de la prueba calórica. Material y métodos: Se trata de un estudio tipo casos-contrroles. La selección de pacientes se realizó de forma aleatoria. El tamaño muestral fue de 50 pacientes, 30 de ellos con EP sin afectación craneal, 13 con EP craneal sin afectación temporal y 7 con EP craneal y temporal en la gammagrafía. Resultados: Un 22% de los pacientes de la muestra presentaron historia crisis vertiginosas y sin embargo un 46 % presentaron déficit vestibular en el resultado de la prueba calórica. Conclusiones: Un elevado porcentaje de pacientes no presentó historia clínica de crisis vertiginosas, sin embargo, fue mayor el porcentaje de pacientes que presentaron alteraciones en la prueba calórica de la videonistagmografía. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con EP en el análisis del déficit vestibular.
Palabras clave	Enfermedad ósea de Paget; osteítis deformante; vértigo; prueba calórica.
Summary	In Paget's disease, the most common neurological complication relates to the temporal bone involvement intrapetrous level. Vestibular symptoms are common in Paget's disease, but you can pass easily overlooked for its mild intensity. The literature is not clear regarding the result of caloric testing. Methods: The study comprised 50 patients, 30 patients with PD without skull involvement, 13 patients with skull involvement and without temporal involvement and 7 patients with PD with skull and temporal involvement in scintigraphy. Results: 22% of patients in the sample had history crises dizzying and yet 46% had deficits in vestibular caloric test result. Conclusions: We found no statistically significant differences between the groups in the analysis of EP vestibular deficit.
Keywords	Paget's disease of bone; osteitis deformans; dizziness; caloric test

Introducción

La enfermedad ósea de Paget (EOP), es un trastorno focal que afecta de forma segmentaria al esqueleto [1,2]. Se caracteriza por un incremento de la resorción ósea, seguido de una formación excesiva, que altera el remodelado óseo. Por tanto, se produce un hueso de estructura abigarrada y anárquica con propiedades mecánicas alteradas [1,3-5].

Las complicaciones neurológicas en la enfermedad de Paget, se deben a la compresión directa de estructuras neurológicas o a insuficiencia vascular secundaria a crecimiento óseo y a fenómenos de robo vascular por la hipervascularización ósea. La afectación craneal, conlleva la deformidad y el aumento de tamaño de éste, pudiendo afectarse el hueso temporal y las estructuras contenidas en el mismo, originando manifestaciones audiovestibulares [1,6-10].

El objetivo de nuestro estudio es conocer si existe mayor incidencia de alteraciones vestibulares en el grupo de enfermos de Paget que presentan afectación craneal que en aquellos enfermos de Paget, que no presentan afectación craneal, demostrados mediante la realización de una historia clínica

completa, exploración otoneurológica y videonistagmografía (VNG).

Material y método

Se llevó a cabo un estudio descriptivo retrospectivo de tipo casos y controles. El grupo de los casos estaba constituido por aquellos pacientes que presentaban enfermedad de Paget craneal en la gammagrafía con TC-99 y los controles eran enfermos de Paget sin afectación craneal gammagráfica.

Pacientes: Se estudiaron 50 pacientes con enfermedad de Paget, durante el año 2010 y hasta el primer trimestre del año 2011 en el Servicio de Otorrinolaringología, que habían sido previamente diagnosticados de enfermedad de Paget en Servicio de Reumatología.

Datos demográficos: El tamaño de la muestra fue de 50 pacientes. Un 50 % de los pacientes fueron mujeres y un 50 % fueron hombres. El rango de edad de los pacientes de nuestra muestra fue de 30 a 87 años con una media de edad de 71,18 años y la mediana fue 73 años. Un 60 % (30/50) fueron pacientes sin afectación craneal y un 40 % (20/50) presentaban afectación craneal. Dentro del grupo de enfermos con Paget craneal, un 35 % (7/20) presentaron afectación temporal y el 65 % (13/20) restante no presentaron afectación temporal.

Método: Se llevó a cabo una anamnesis detallada con una exploración otorrinolaringológica completa haciendo especial hincapié en la exploración vestibular (exploración de nistagmo espontáneo, Romberg, Barany, Unterberger, maniobras óculo-cefálica y de agitación cefálica y finalmente maniobras de Dix-Hallpike, Mc Clure e hiperextensión cefálica para exploración los canales semicirculares). Posteriormente, se realizó a todos ellos una prueba de videonistagmografía (VNG modelo Ulmer, Synapsys, 2007) considerándose para el déficit vestibular el resultado de la prueba calórica que se consideró patológica con un valor superior al 20 % [10].

Estadística: Se realizó un estudio descriptivo de los datos, tanto de las variables cualitativas como cuantitativas. El análisis estadístico se realizó mediante una prueba T-student para las variables métricas y Chi cuadrado para las variables no métricas, utilizando el software IBM SPSS 19. Se consideró como nivel de significación $P < 0.05$.

Consideraciones éticas: El estudio se ha realizado según los principios de la Declaración de Helsinki (1975,1983).

Resultados

Como consideración previa a nuestro estudio se analizan las variables de edad y sexo como posibles factores condicionantes de los resultados. Ambas ($p=0.223$ para la edad y $p=0.502$ para el sexo) no influyen en el resto de los resultados del estudio.

Un 22% (11/50) de los pacientes referían entre sus antecedentes haber presentado crisis vertiginosas típicas (aisladas o acompañadas de síntomas cocleares, Figura 1). 5/30 en el grupo de EP sin afectación craneal, 4/13 en el

grupo de EP con afectación craneal sin afectación temporal y 2/7 en el grupo de los pacientes con EP craneal y temporal (Figura 2). Sin embargo, hasta el 46% de los pacientes (23/50) presentaron una hiporreflexia canalicular considerada como patológica en la prueba calórica del VNG (Déficit superior al 20%) (Figura 3).

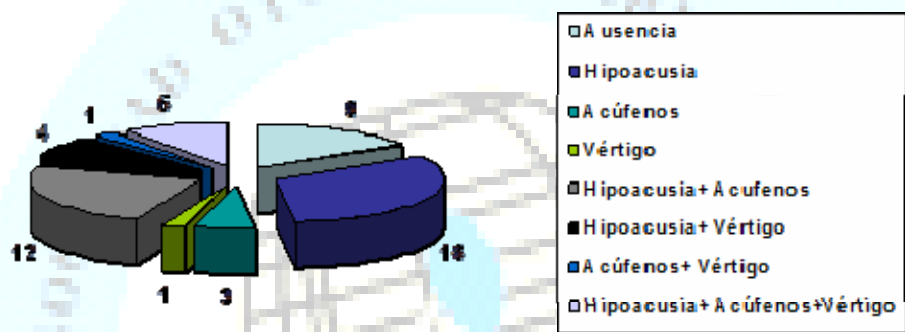


Figura 1. Distribución total crisis vertiginosas

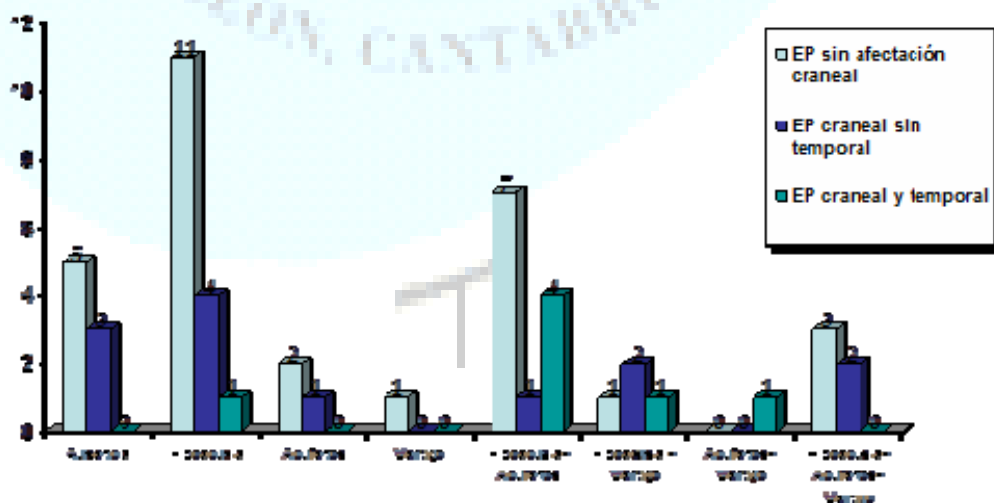


Figura 2. Distribución por grupos con EP de las crisis vertiginosas

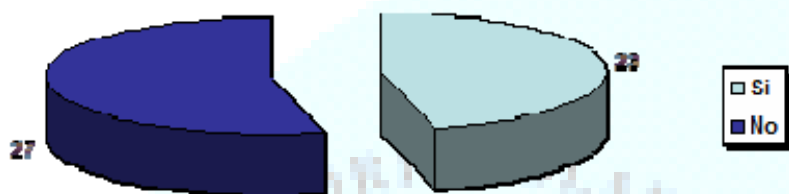


Figura 3. Distribución del déficit vestibular

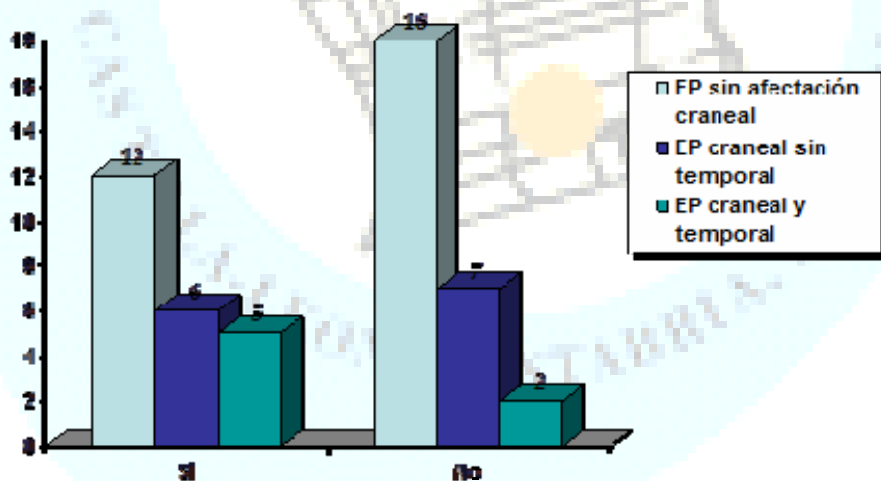


Figura 4. Distribución por grupos EP del déficit vestibular

Analizando el resultado de la prueba calórica en función del grupo se objetiva que el 40% (12/30) de los pacientes con EP sin afectación craneal tenían un resultado patológico, Un 46,1% (6/13) de los pacientes con EP con afectación craneal sin afectación temporal y un 71,4% (5/7) de los pacientes con EP craneal y afectación temporal (Fig. 4). Sin embargo, las diferencias entre los

grupos no son estadísticamente significativas ($\chi^2= 0,297$ entre el grupo de EP sin afectación craneal y EP con afectación craneal, y $\chi^2=0,279$ entre el grupo de EP con afectación craneal sin afectación temporal y el grupo de EP con afectación craneal y temporal).

Discusión

La característica fundamental en la enfermedad de Paget es el aumento en la remodelación ósea [10]. Inicialmente se produce una fase osteolítica, en la que existe una proliferación e hiperactividad funcional de los osteoclastos sobre los osteoblastos [10-12]. Posteriormente se lleva a cabo una activación de los osteoblastos que sintetizan una nueva matriz. Finalmente, en la fase esclerótica, se genera nuevo hueso. Las fibras de colágeno se disponen de forma desordenada, originando un tejido óseo de tipo plexiforme que contiene abundante vascularización y que se caracteriza por ser menos resistente que el hueso laminar de un adulto normal. Por este motivo, a pesar del aumento de densidad radiológica que se evidencia en la fase de formación ósea, existe un aumento en la incidencia de aparición de fracturas. De la misma forma, también son más blandos, y tienden a deformarse. El exceso de formación de hueso produce un incremento en el tamaño del hueso y compresión de las estructuras vecinas [13]. Los continuos fenómenos de reabsorción y formación de hueso confieren al hueso pagético una estructura "en mosaico" o imagen en "sacabocados" [14].

En la enfermedad de Paget, la complicación neurológica más frecuente se relaciona con la afectación del hueso temporal a nivel intrapetroso. Se puede producir afectación temporal de forma bilateral, produciendo sintomatología coclear por afectación del laberinto anterior (hipoacusia y acúfenos) y sintomatología vestibular por afectación del laberinto posterior (vértigo) [12-16]. Según diferentes estudios histopatológicos parece más frecuente la afectación inicial de la audición, por afectación del CAI generalmente. Sin embargo parece que tanto la cápsula ótica como la cápsula laberíntica son más resistentes y algunos estudios apoyan que la función vestibular se mantiene dentro de la normalidad durante más tiempo [6,16-18]. Sin embargo, éstos mismos estudios también han concluido que no existe relación entre la afectación radiológicas y hallazgos vestibulares [19].

La enfermedad de Paget, al igual que la otoesclerosis, puede afectar al órgano del laberinto de dos formas [6,20,21] : *directa*, cuando la zona de la cápsula ótica se ve afectada por la enfermedad de Paget. Las zonas de hueso afecto pueden envolver el acueducto del vestíbulo y comprimirlo, disminuyendo su capacidad reabsortiva o bien puede invadir el endostio, alterando las características químicas de la perilinfa y endolinfa y afectar así el flujo endolinfático; *indirecta*: debido a los cambios vasculares que producen los focos del Paget craneal, que pueden repercutir en el laberinto causándole una hipoperfusión o bien comprometiendo el retorno venoso endocraneal. Es conocido como el fenómeno del "hurto pagético", que genera isquemia por redistribución del flujo hacia el hueso dañado. Este último caso se constata

debido a la ausencia de afectación del peñasco del temporal en las pruebas de imagen.

Por tanto podemos deducir de los resultados obtenidos en nuestro estudio, que el hecho de que exista un elevado porcentaje de los pacientes (46%) muestren una hiporreflexia canalicular, y sin embargo sólo un 22 % han presentado vértigo, puede deberse a que el hueso pagético, presenta una estructura anárquica con imagen en mosaico o sacabocados. En la fase de osteogénesis, que ocurre tras la osteoclastogénesis, se forma un neohueso que contiene fibras de colágeno dispuestas de forma desorganizada y con gran vascularización, que hacen que éste sea muchos más blando de lo normal, y por tanto sus propiedades biofísicas se encuentran alteradas. Debido a ello provocaría que en la realización de las pruebas calóricas, el neohueso actuaría como un sobreconductor para el agua, que actuaría secundariamente sobre el canal semicircular lateral (CSL).

Por otro lado, parece más fácil explicar la causa que origina las alteraciones vestibulares cuando existe una alteración en la gammagrafía con Tc-99. Se trataría de una afectación directa del vestíbulo, bien por compresión sobre el acueducto que disminuiría su capacidad reabsortiva, o por crecimiento del endosito que generaría cambios en las características químicas de la perilinfa y endolinfa.

Finalmente podríamos explicar que en los pacientes de EP que no presentaban afectación craneal o aquellos con EP craneal no temporal, parecía más lógico pensar que en ellos existía una afectación indirecta, debido a la cual, por la redistribución del flujo sanguíneo hacia zonas de hueso afecta extracraneal y/o extratemporal, conllevaría a una hipoperfusión del laberinto y por tanto una alteración de la prueba calórica. Se ha planteado como hipótesis en artículos previos [22], la posibilidad de afectación del laberinto anterior por la liberación de citoquinas desde el hueso enfermo que alteraría la homeostasis de la cóclea. Quizás este mismo planteamiento podría aplicarse al laberinto posterior.

Conclusiones

- 1.- Un elevado porcentaje de pacientes sin antecedente de clínica vestibular presentaron una alteración en la prueba calórica. Proponemos como causa en los pacientes con EOP craneal la alteración biofísica del hueso en la EP. El agua actuaría como un superconductor sobre el CSL. En los casos de pacientes sin EP craneal o EP craneal sin afectación temporal se propone como hipótesis la hipoperfusión del laberinto debido a las derivaciones vasculares que actuarían aumentando el flujo sanguíneo a otras regiones donde existiese un foco pagético.
- 2.- No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el déficit vestibular para los grupos Paget no craneal, Paget craneal no temporal

y Paget craneal temporal determinados por VNG Ulmer Synapsys 2007.

Bibliografía

1. Pino Montes JM. Manual SER de las enfermedades reumatológicas. 5ª edición. Madrid. Edit. Medica Panamericana. 2008.
2. Monsell MD. The Mechanism of hearing loss in Paget's disease of bone. *Laryngoscope*, 2004; 114: 598-606.
3. Bahmad F Jr, Merchant S N. Paget disease of the temporal bone. *Otol Neurotol* 2007; 28:1157-1158.
4. Shonka DC Jr, Kesser BW. Paget's disease of the temporal bone. *Otol Neurotol*. 2006; 27:1199-1200.
5. Van der Stappen A, Degryse H, Van den Hauwe L. Paget disease of the skull and temporal bone. *JBR-BTR* 2005; 88: 156-157.
6. Santa Cruz Ruiz S, Muñoz Herrera A, Pérez Plasencia D, Aguirre F, Guillén Guerrero V, Figuero García T. Labyrinth aspects of cranial Paget's disease. *An Otorrinolaringol Ibero Am*. 1999; 26:549-556.
7. Lindsay JR, Lehman RH. Histopathology of the temporal bone in advanced Paget's disease. *Laryngoscope* 1969; 79:213-227.
8. Khetarpal U, Schuknet HF. In search of pathologic correlates for hearing loss and vertigo in Paget's disease. A clinical and histopatologic study of 26 temporal bones. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1990; 145:1-16.
9. A- Wahab Hamed A, Fayad JN. Presence of otosclerosis and Paget Lesions in the same temporal bone. *Otol and Neurotol*. 2009; 30: 1232-1233.
10. Pérez Fernández N. Atlas de pruebas vestibulares para especialistas en Otorrinolaringología. Madrid. 1ª Edición. Edit. Profármaco 2. 2009.
11. Pilch BZ. *Head and Neck Surgical Pathology*. Edit. Lippincot Williams and Wilkins. Philadelphia. 1ª Edición. 2001.
12. Ralston S. Pathogenesis of Paget's disease of bone. *Bone* 2008; 43: 819-825.
13. Ralston S, Langton A, Reid I. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone. *The Lancet* 2008; 362: 155-163.
14. Lozano JA. Enfermedad de Paget ósea: Manifestaciones clínicas diagnóstico y tratamiento. *Offarm: Farmacia y Sociedad*. 2007; 26: 64-69.
15. Guzmán JE, Navarro AC. Osteopetrosis in temporal bone: case report. *Acta de Otorrinolaringología y Cirugía de cabeza y cuello*. 2008; 36:133-144.
16. Applebaum E, Clemis J. Temporal bone histopathology of Paget's disease with sensorineural hearing loss and narrowing of the internal auditory canal. *Laryngoscope* 1977; 87: 1753-1759
17. Monsell EM, Cody DD, Bone HG, Divine GW, Windham JP, Jacobson GP, et al., Hearing loss in Paget's disease of bone: the relationship between pure tone thresholds and mineral density of the cochlear capsule. *Hear Res* 1995; 85:114-120
18. Wilson JG and Anson BJ. Histologic changes in temporal bone in osteitis deformans (Paget's disease). *Arch Otolaryngol* 1936; 23: 57-77
19. Petasnick JP. Tomography of the temporal bone in Paget's disease. *AJR Am J Roentgenol* 1969; 4: 838-844.
20. Belal A. Jr y Antúnez JC. Pathology of endolymphatic hydrops. *J. Laryngol*

Otol.1980 ; 94: 1231-1240.

21. Liston SK, Paparella MM, Mancini F y Anderson JH. Otosclerosis and endolymphatic hydrops. Laryngoscope 1984; 94: 1003-1007.

22. Adams JC. Clinical implications of inflammatory cytokines in the cochlea: a technical note: Otol Neurotol. 2002; 23: 316-322.





La Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM), certifica que el trabajo

Estudio de la hipoacusia en la enfermedad de paget. Un estudio de casos-contrroles

*de los Dres.: De La Fuente Cañibano, R.; Batuecas Caletrio, A.; Jañez Moral, M.;
Díaz Álvarez, A.; Gomez Gonzalez, J.L.; Pino Montes, J.*

ha sido presentado como Comunicación Oral en el XVII Congreso SEIOMM
celebrado en Cuenca del 24 al 26 de octubre de 2012

Presidente del Comité Organizador
Dr. Antonio Torrijos Eslava

Presidente de la SEIOMM
Dr. Javier del Pino Montes

Secretaria de la SEIOMM
Dra. M.º Jesús Moro Álvarez



La Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM), certifica que el trabajo

Estudio del reflejo estapedial en la enfermedad de paget. Un estudio casos-contrroles

*de los Dres.: De la Fuente Cañibano, R.; Batuecas Caletrio, A.; Jañez Moral, M.;
Díaz Álvarez, A.; Gómez González, J.L.; Pino Montes, J.*

ha sido presentado como Sesión de Póster en el XVII Congreso SEIOMM
celebrado en Cuenca del 24 al 26 de octubre de 2012

Presidente del Comité Organizador
Dr. Antonio Torrijos Eslava

Presidente de la SEIOMM
Dr. Javier del Pino Montes

Secretaria de la SEIOMM
Dra. M.º Jesús Moro Álvarez



La Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM), certifica que el trabajo

Manifestaciones vestibulares en la enfermedad de paget. Un estudio casos-contrroles

*de los Dres.: De la Fuente Cañibano, R.; Batuecas Caletrio, A.; Jañez Moral, M.;
Díaz Álvarez, A.; Gómez González, J.L.; Pino Montes, J.*

ha sido presentado como Sesión de Póster en el XVII Congreso SEIOMM
celebrado en Cuenca del 24 al 26 de octubre de 2012

Presidente del Comité Organizador
Dr. Antonio Torrijos Eslava

Presidente de la SEIOMM
Dr. Javier del Pino Montes

Secretaria de la SEIOMM
Dra. M.º Jesús Moro Álvarez