



**UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICA**

PROGRAMA DE DOCTORADO:

AVANCES EN TRAUMATOLOGÍA. MEDICINA DEL DEPORTE.
CUIDADOS DE HERIDAS

**EVALUACIÓN DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA COMO FACTOR DE RIESGO
DE HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL EN EL PROGRAMA DE SCREENING
UNIVERSAL DE HIPOACUSIA INFANTIL DEL COMPLEJO HOSPITALARIO
UNIVERSITARIO INSULAR MATERNO INFANTIL DE GRAN CANARIA ENTRE
LOS AÑOS 2007 AL 2011**

TESIS DOCTORAL

**PRESENTADA POR D. CÁNDIDO CORUJO SANTANA
DIRIGIDA POR EL PROF. DR. ÁNGEL M. RAMOS MACÍAS
CODIRIGIDA POR EL DR. JUAN CARLOS FALCÓN GONZÁLEZ**

EL DIRECTOR

EL CODIRECTOR

EL DOCTORANDO

Ángel M. Ramos Macías

Juan C. Falcón González

Cándido Corujo Santana



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Anexo I

**D. ESTEBAN PÉREZ ALONSO, SECRETARIO DEL
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS DE
LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA,**

CERTIFICA,

Que el Consejo Ordinario de Departamento de Doctores en su sesión de fecha 18 de febrero de 2014, tomó el acuerdo de dar el consentimiento para su tramitación, a la tesis doctoral titulada "Evaluación de la hiperbilirrubinemia como factor de riesgo de hipoacusia neurosensorial en el Programa de Screening Universal de Hipoacusia Infantil del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria, durante el periodo 2007-2011" presentada por el/la doctorando/a, Don Cándido Gabriel Corujo Santana y dirigida por los doctores, Don Ángel Ramos Macías, Don Juan Carlos Falcón González.

Y para que así conste, y a efectos de lo previsto en el Artº 73.2 del Reglamento de Estudios de Doctorado de esta Universidad, firmo la presente en Las Palmas de Gran Canaria, a dieciocho de febrero de dos mil catorce.


UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

Al Dr. D. César Braccini Martínez, mi amigo, mi hermano, mi maestro, quién tanto me ha enseñado. Ahora está demostrándome, de forma magistral, cómo se afronta la vida con dignidad, entereza y valentía.

A él le dedico el esfuerzo que ha conllevado este trabajo. Por nuestra amistad.

AGRADECIMIENTOS

El que esta Tesis Doctoral haya llegado a confeccionarse, de seguro, ha sido posible gracias a la colaboración desinteresada de un amplio número de personas. Evidentemente, me es imposible plasmarlas a todas, pero no por ello quedan en mi olvido. No puedo sino comenzar expresando mi más profundo y sincero agradecimiento:

Al Profesor Dr. D. Ángel Ramos Macías por la dirección de esta tesis, por haberme aconsejado esta línea de trabajo, por su ayuda incondicional, porque sin su orientación y asesoramiento no hubiera sido posible este trabajo.

Al Dr. D. Juan Carlos Falcón González, por la codirección de esta tesis, por facilitar en todo momento mi labor, por su constante disposición cualquier día y en cualquier momento, por su asesoramiento y claridad de ideas.

Al Profesor Dr. D. José María Limiñana Cañal, por tomar particular interés en la interpretación y análisis estadístico de los datos.

A la Dra. D.^a Silvia Borkoski Barreiro, por su inestimable ayuda y consejo en todo momento, por su impagable colaboración en la consecución de este trabajo.

A la Dra. D.^a María Luisa Zaballos González, por su aportación y amistad.

A D.^a Rosa Romero Sagra y D. Cristo Miguel Roque Rodríguez, por ayudarme en todo cuanto les peticioné, por demostrarme el verdadero sentido del compañerismo.

A D. José Luis Pérez Bermúdez, D.^a Zoraida López Cano, D.^a Margarita Torres García de Celis y D.^a Isabel Chicharro Soria por haber hecho posible la obtención de datos.

A D.^a Graciela Corujo Bolaños y D. Carlos A. García Santana, por su colaboración en la realización de este trabajo de investigación.

A D. Juan Pablo Jiménez, responsable de la Unidad de Ilustración del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, quien ha aportado su buen criterio en el diseño de la portada de esta tesis.

A D. Roque Sánchez Perera y D. Juan Manuel Galván Viñas, por su inestimable ayuda en la búsqueda bibliográfica.

A mis padres, a quienes se lo debo todo.

A mi esposa, mis hijos y a mi nieta Emily, por su comprensión y por perdonarme no haber compartido con ellos más tiempo.

A toda mi familia y amigos.

A todos, gracias.

ÍNDICE

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.

1.1.- Anatomía y fisiología del oído.	8
1.1.1. Oído externo.	9
1.1.2. Oído medio.	12
1.1.3. Oído interno.	20
1.2.- Vías y Centros de Audición.	34
1.2.1. Vía Auditiva Ascendente.	36
1.2.2. Vía Auditiva Descendente.	41
1.3.- Metabolismo de la Bilirrubina Neonatal.	42
1.3.1. Formación de la bilirrubina.	43
1.3.2. Transporte, conjugación y secreción de la bilirrubina.	45
1.3.3. Toxicidad de la bilirrubina.	48
1.4.- Hiperbilirrubinemia Neonatal.	48
1.4.1. Hiperbilirrubinemia Indirecta.	49
1.4.1.1. Ictericia fisiológica del recién nacido.	49
1.4.1.2. Ictericia asociada a la lactancia materna.	53
1.4.1.3. Ictericia por incompatibilidad del factor Rh.	55
1.4.1.4. Ictericia por incompatibilidad ABO.	60
1.4.1.5. Otras causas de ictericia indirecta.	61
1.4.2. Hiperbilirrubinemia directa.	62
1.4.2.1. Fibrosis quística.	62
1.4.2.2. Fructosemia.	62
1.4.2.3. Galactosemia.	62
1.4.2.4. Deficiencia de α 1-antitripsina.	62
1.4.2.5. Tirosinemia.	63
1.4.2.6. Síndrome de Dubin-Johnson.	63
1.4.2.7. Síndrome de Rotor.	63
1.4.2.8. Colestasis asociada a nutrición parenteral total.	63
1.4.2.9. Enfermedades infecciosas.	64
1.4.2.10 Atresia de vías biliares.	64

1.5. Evaluación inicial de recién nacido icterico.	65
1.5.1. Evaluación clínica.	65
1.5.1.1. Anamnesis.	65
1.5.1.2. Examen Físico.	67
1.5.1.3. Sospecha diagnóstica según la edad de aparición de la ictericia.	67
1.5.1.4. Pruebas de laboratorio	68
1.6. Tratamiento.	69
1.6.1. Generalidades.	69
1.6.2. Fototerapia.	69
1.6.2.1. Mecanismo de acción.	70
1.6.3. Exanguinotransfusión.	71
1.6.3.1. Objetivos.	71
1.6.4. Terapéutica farmacológica.	71
1.7. Consideraciones terapéuticas en las isoimmunización ABO y Rh.	72
1.7.1. Indicación de exanguinotransfusión.	72
1.7.2. Controles analíticos a la isoimmunización Rh.	73
1.7.3. Tratamiento de la anemia fetal.	74
1.7.4. Momento de terminar el embarazo.	74
1.7.5. Manejo del recién nacido.	75
1.7.6. Prevención.	76
1.7.7. Consideraciones sobre la patología del recién nacido icterico.	77
1.8. Disfunción neurológica inducida por la bilirrubina.	80
1.9. La hipoacusia.	90
1.10. Screening auditivo neonatal.	94
1.11. Otoemisiones acústicas.	113
1.11.1. Otoemisiones acústicas espontáneas.	117
1.11.2. Otoemisiones acústicas provocadas transitorias.	119
1.11.3. Otoemisiones acústicas provocadas productos distorsión.	124
1.11.4. Otoemisiones acústicas estímulo frecuencia.	127
1.12. Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral.	127
1.13. Medición de la audición en niños menores de tres años.	133

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.	
2.1. Justificación.	143
2.2. Hipótesis.	145
2.3. Objetivos.	145
III. MATERIAL Y MÉTODO	
3.1.- Población y muestra.	149
3.2.- Criterios de inclusión.	149
3.3.- Recogida de datos y variables analizadas.	150
3.4.- Análisis estadístico de los datos.	158
IV. RESULTADOS.	
4.1. Análisis y resultados.	161
V. DISCUSIÓN.	179
VI. CONCLUSIONES.	189
VII. BIBLIOGRAFÍA.	193
VIII. RELACIÓN DE ABREVIATURAS.	223
IX. ÍNDICE DE TABLAS.	229
X. ÍNDICE DE GRÁFICOS.	233
XI. ÍNDICE DE FIGURAS Y CUADROS.	237
XII. ANEXOS.	241



I. INTRODUCCIÓN

La audición normal es esencial para el desarrollo psicológico y social del niño y, en particular, para la adquisición de esa cualidad exclusivamente humana que es el lenguaje. La ausencia de una audición normal, no corregida tempranamente, producirá una alteración en el desarrollo normal del lenguaje y en la vida familiar, educativa, social y laboral del individuo. En los recién nacidos, si consideramos todos los grados de hipoacusia, ésta tiene una prevalencia de 5/1000⁽¹⁾.

Desde la década de los 60 del siglo pasado, para los profesionales relacionados con la hipoacusia infantil existía el convencimiento de la eficacia de un diagnóstico precoz y de que si éste no se realizaba, las secuelas de la sordera serían irreversibles.

Se reconoce que el diagnóstico de la hipoacusia, así como el inicio del tratamiento y de la rehabilitación, debe llevarse a cabo antes de los 6 meses de edad, para que el proceso de rehabilitación auditiva aproveche la plasticidad del sistema sensorial en desarrollo y así evitar la consecuencia más importante de la hipoacusia infantil: crecer sin lenguaje, comprometiendo su futura integración familiar, educativa y laboral, en una sociedad eminentemente oralista.

En la actualidad, debido a la suficiente evidencia científica existente en relación al alto beneficio para la salud al aplicar pruebas de detección del déficit auditivo en los recién nacidos, se tiende a la instauración de Programas de Detección Precoz de la Hipoacusia Infantil Universales, es decir, que lleguen a todos los recién nacidos con un abordaje global de la sordera, en donde se contemplan la detección, el diagnóstico precoz y la intervención temprana.

El *Joint Committee on Infant Hearing*, en 1994, establece la lista de patologías en las que la incidencia de hipoacusia es mayor que las de la población general. En España, la *Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia* (CODEPEH) se constituyó en 1995 con objeto de promover la detección neonatal de la hipoacusia en el país ⁽²⁾.

La CODEPEH presentó en el año 2000, ante el Consejo Nacional de Salud (Ministerio de Sanidad y Consumo y Comunidades Autónomas), su primera propuesta de protocolo para la detección y el diagnóstico precoz de las sorderas infantiles. Con este fin y tras diversas iniciativas puestas en marcha desde su constitución, se logró, en abril de 2003, la aprobación del consenso sobre los contenidos básicos y mínimos para el establecimiento de programas de detección precoz de la sordera a nivel nacional por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo, junto con las Comunidades Autónomas (CCAA). En noviembre de este mismo año se aprobó, en el contexto del Consejo Interterritorial de Salud, el Registro Mínimo de Datos que recoge los indicadores de cobertura, proceso y resultado de los programas de Detección Precoz de la Sordera⁽³⁾.

Los criterios de riesgo de padecer hipoacusia fueron revisados en los años 2000, y 2007 por el propio *Joint Committee on Infant Hearing (JCIH)*^(4, 5).

La CODEPEH hizo una actualización de los factores de riesgo de Hipoacusia Infantil adaptados del JCIH 2007⁽⁶⁾:

1. Sospecha por parte del cuidador acerca de retrasos en el habla, desarrollo y audición anormal.
2. Historia familiar de hipoacusia permanente en la infancia.
3. Estancia en Cuidados Intensivos Neonatales durante más de 5 días, incluidos los reingresos en la Unidad dentro del primer mes de vida.
4. Haber sido sometido a oxigenación por membrana extracorpórea, ventilación asistida, antibióticos ototóxicos, diuréticos del asa (furosemida). Hiperbilirrubinemia que precisó exanguinotransfusión.
5. Infecciones intrauterinas grupo TORCHS (citomegalovirus, herpes, rubeola, sífilis y toxoplasmosis).
6. Anomalías craneofaciales incluyendo las del pabellón auricular, conducto auditivo, apéndices o fositas preauriculares, labio leporino o

paladar hendido y anomalías del hueso temporal y asimetría o hipoplasia de las estructuras faciales.

7. Hallazgos físicos relacionados con síndromes asociados a pérdida auditiva neurosensorial o de conducción como un mechón de pelo blanco, heterocromía del iris, hipertelorismo, telecantus o pigmentación anormal de la piel.
8. Síndromes asociados con pérdida auditiva o pérdida auditiva progresiva o de comienzo tardío como neurofibromatosis, osteopetrosis y los síndromes de Usher, Waardenburg, Alport, Pendred, Jervell and Lange-Nielsen entre otros.
9. Enfermedades neurodegenerativas como el síndrome de Hunter y neuropatías sensorio-motrices como la ataxia de Friedrich y el síndrome de Charcot-Marie-Tooth.
10. Infecciones posnatales con cultivos positivos asociadas a pérdida auditiva, entre las que se incluyen las meningitis víricas (especialmente varicela y herpes) y bacterianas (especialmente Hib y neumocócica).
11. Traumatismo craneoencefálico, especialmente fracturas del hueso temporal y base de cráneo que requiera hospitalización.
12. Quimioterapia.
13. Enfermedades endocrinas. Hipotiroidismo.

Como se aprecia, entre ellos se encuentra la hiperbilirrubinemia grave, no en función de una cifra determinada, sino en cuanto a que sea subsidiaria de exanguinotransfusión por la edad o la patología de base del paciente.

La hiperbilirrubinemia es un factor de riesgo neonatal que está claramente asociado con la hipoacusia neurosensorial. La ictericia severa que precisa exanguinotransfusión se ha convertido en una situación relativamente rara en la actualidad, sin embargo, la hiperbilirrubinemia moderada se observa en

aproximadamente el 60 % de los neonatos a término y en el 80 % de los neonatos pretérmino durante la primera semana de vida debido a una menor vida media de las células rojas de la sangre y a la inmadurez de la función hepática⁽⁷⁾.

La bilirrubina se forma de la degradación de las células rojas sanguíneas para después metabolizarse en el hígado. En el suero, la bilirrubina se presenta en dos formas: bilirrubina indirecta o no conjugada y bilirrubina directa que, tras ser conjugada con el ácido glucurónico, se excreta rápidamente⁽⁸⁾.

La bilirrubina no conjugada puede atravesar la barrera hematoencefálica y depositarse en las vías auditivas troncoencefálicas, por lo que las concentraciones elevadas de bilirrubina indirecta que se aproximen o excedan de 20 mg/dl, ponen al neonato en situación de riesgo de sus efectos tóxicos, incluida la hipoacusia. Este riesgo se incrementa si se asocian otros factores como la hipoxia perinatal y la prematuridad, que incrementan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y la membrana celular a la bilirrubina⁽⁹⁾.

El daño a las vías auditivas consiste en neuropatía o disincronía auditiva y otros problemas de procesamiento audiológico que pueden presentarse en niños con o sin otros signos asociados del clásico kernicterus, cuadro originado por la fijación de la bilirrubina a los ganglios basales del sistema nervioso central que cursa con parálisis cerebral, atetosis, hipoacusia y retraso mental⁽⁷⁾.

Los niños que presentan factores de riesgo de neuropatía auditiva, como antecedentes familiares, hipoxia-isquemia perinatal e hiperbilirrubinemia, son siempre estudiados mediante Otoemisiones Acústicas Provocadas Transitorias (OEAPT) seguida de Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (PEATC), con el fin de asegurar al máximo que no quede sin detectar una hipoacusia retrococlear.

Dada la localización del daño neurológico de la bilirrubina, los programas de cribado neonatal de la hipoacusia basados en otoemisiones acústicas deben contemplar la posibilidad de falsos negativos.

Como las otoemisiones reflejan el estado de la función de las células ciliadas externas, un niño con una neuropatía auditiva puede tener respuestas normales en la prueba de otoemisiones acústicas, mientras que si se le somete a unos potenciales evocados auditivos de tronco cerebral, se encontrará que la función del nervio auditivo no aparece o está alterada. Así, la lesión retrococlear causada por la hiperbilirrubinemia, que deja la cóclea intacta, hace imposible detectarla en un protocolo de cribado basado únicamente en las otoemisiones.

Presentamos una revisión retrospectiva, del 2007 al 2011, de los resultados del cribado neonatal de niños con el diagnóstico de hiperbilirrubinemia como único o principal factor de riesgo de hipoacusia neurosensorial, dentro del Programa de Screening Universal de Hipoacusia Infantil llevado a cabo por el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI), basado en el uso combinado de OEAPT y PEATC.

Con este trabajo se pretende:

- a) Conocer el grado de hipoacusia en los recién nacidos (RN) estudiados en el Programa de Screening Universal de Hipoacusia Infantil del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria que presentaron como factor de riesgo para hipoacusia hiperbilirrubinemia perinatal.
- b) Conocer la presencia de hipoacusia neurosensorial en los RN estudiados en el Programa de Screening Universal de Hipoacusia Infantil del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria que presentaron como factor de riesgo para hipoacusia hiperbilirrubinemia perinatal.
- c) Conocer la asociación a otro factor de riesgo en los RN estudiados en el Programa de Screening Universal de Hipoacusia Infantil del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria que presentaron como factor de riesgo para hipoacusia hiperbilirrubinemia perinatal.

1.1.- ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL OÍDO

El sonido es un fenómeno que involucra la propagación de ondas elásticas generadas por el movimiento vibratorio de un cuerpo, a través de un medio fluido u otro medio elástico, generalmente el aire. El proceso biológico específico que permite al ser vivo captar e interpretar las vibraciones de las moléculas del medio externo dentro de un rango determinado, es la audición ⁽¹⁰⁾.

En el ser humano la audición tiene un gran significado, ya que gracias a él se ha desarrollado el lenguaje, una de las características principales en la evolución de nuestra especie.

La estimulación sonora del sistema auditivo permite la recepción del sonido procedente del entorno, para su análisis e integración de la información percibida junto a otras procedentes de los demás sentidos.

En este proceso intervienen el oído externo (pabellón auditivo y conducto auditivo externo), el oído medio (caja del tímpano: membrana timpánica y huesecillos), el oído interno (cóclea), nervio auditivo y sistema nervioso central ⁽¹¹⁾. (Figura 1)

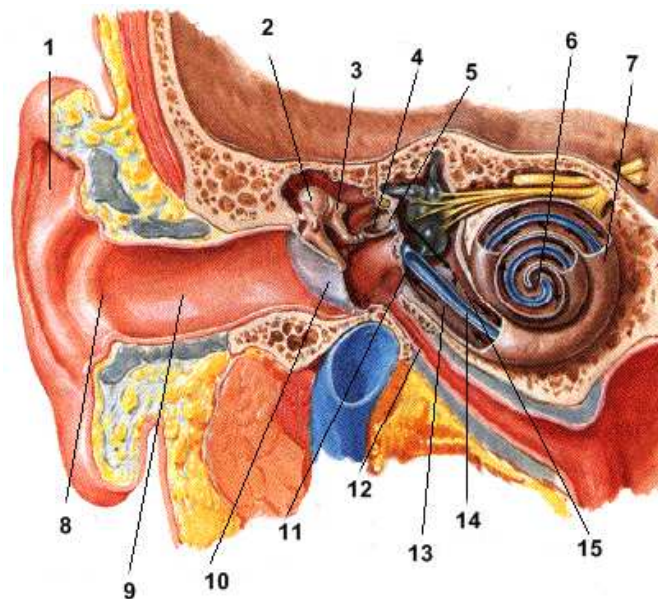


Figura 1: Anatomía del oído humano: 1. Pabellón Auricular; 2. Martillo; 3. Yunque; 4. Estribo; 5. Ventana Oval; 6. Helicotrema; 7. Caracol; 8. Orificio Auditivo; 9. Conducto Auditivo; 10. Tímpano; 11. Ventana Redonda; 12. Trompa de Eustaquio; 13. Escala Vestibular; 14. Escala Media; 15. Escala Timpánica. ⁽¹¹⁾

El oído está formado por tres partes que tienen diferente origen, pero funcionan como una unidad. El oído interno se desprende del ectodermo superficial, el oído medio (endodermo) de la primera hendidura faríngea, el conducto auditivo externo (CAE) de la primera bolsa faríngea y el pabellón auricular del primer y segundo arcos faríngeos ⁽¹²⁾.

El oído interno se origina de la vesícula auditiva la cual, en la cuarta semana de desarrollo del feto, se desprende del ectodermo superficial. Esta vesícula se divide a su vez en un componente ventral que da lugar al sáculo y al conducto coclear y otro dorsal que da origen al utrículo, conductos semicirculares y conducto endolinfático.

El conducto coclear se introduce en el mesénquima circundante en forma de espiral que tiene dos vueltas y media a la octava semana. En la décima semana, el mesénquima se diferencia en cartílago y forma dos espacios perilinfáticos; las rampas vestibular y timpánica. El conducto coclear queda separado de la rampa vestibular por la membrana vestibular y de la rampa timpánica por la membrana basilar ⁽¹²⁾.

Las células epiteliales del conducto coclear forman dos crestas; interna y externa. Esta última va a formar las células sensitivas del sistema auditivo, las células ciliadas que forman, junto con la membrana tectoria, el Órgano de Corti. Los impulsos sonoros que reciben estas células se transmiten en forma de impulso eléctrico al ganglio espiral formado por neuronas bipolares, una de cuyas prolongaciones hace sinapsis en la base de las células ciliadas y la otra transmite la información a los ganglios cocleares y de ellos a la vía auditiva central.

1.1.1.- Oído externo

El oído externo está compuesto por el pabellón auricular u oreja y el conducto auditivo externo, estructuras que derivan de los dos primeros arcos branquiales y de la primera hendidura branquial ⁽¹³⁾.

El pabellón auricular u oreja es la parte más externa del oído, está formado por un conjunto de elementos fibrocartilagosos, ligamentos y músculos, recubierto de tejido célula-adiposo y piel. Implantada a cada lado del cráneo, por debajo de la región temporal, detrás del región parótido-maseterina y por encima y delante de la inserción superior del esternocleidomastoideo. De forma y tamaño variable aunque tiene unas medidas medias de entre 60-65 mm de eje vertical; 35-39 mm de eje transversal.

El CAE es una estructura tubular que se extiende desde la concha hasta la membrana timpánica, su delimitación con el pabellón auricular se denomina *meato auditivo externo*. En su morfología general no es rectilíneo, sino que aparece curvado a modo de S itálica, posee una longitud total de entre 20 y 30 mm.

El tercio externo es fibroso en su parte superior y cartilaginoso en el resto. Éste esqueleto fibrocartilaginoso está cubierto por piel, rico en folículos pilosos y en las glándulas ceruminosas; presentando dos fisuras con pérdida de sustancia denominadas de Santorini o de Duverney en su parte anteroinferior relacionada con la glándula parótida.

Los dos tercios internos poseen un esqueleto óseo que se abre en la cara externa del temporal, formado a expensas del hueso timpanal en su parte anteroinferior, mientras que las paredes superior y posterior están formadas por el hueso escamoso. La espina de Henle o *spina suprameatica*, se encuentra en el orificio externo del conducto óseo constituyendo una importante referencia quirúrgica.

Está cubierto por piel desprovista de anejos y que se continúa con el revestimiento externo de la membrana timpánica, siendo esta última el límite interno del conducto auditivo externo. Mediante esta membrana queda separado el oído externo del oído medio.

El aporte arterial del pabellón procede de la arteria temporal superficial y de la auricular posterior, estas mismas arterias irrigan la parte externa del CAE. La

parte profunda está irrigada por ramas de la arteria timpánica. El drenaje venoso es paralelo al arterial y termina en la vena temporal superficial anteriormente, por detrás en la vena auricular posterior y en la vena emisaria mastoidea.

El drenaje linfático del pabellón discurre por tres grupos de vasos; el anterior que drenan en el ganglio preauricular, los posteriores en los ganglios mastoideos y los inferiores en los de la cadena yugular interna. En el CAE, la trama linfática es muy abundante presentando múltiples anastomosis. Termina en los ganglios parotídeos superiores, inferiores, superficiales y profundos, en los ganglios de la yugular externa y en el ganglio yugulodigástrico. Los nervios motores para el oído externo provienen de la rama temporosuperficial del VII par. La inervación sensitiva procede del plexo cervical superficial y de la rama auriculotemporal de la tercera rama del V par craneal.

También participan en la inervación sensitiva el nervio intermediario de Wrisberg (ramo sensitivo del VII par), que inerva la parte más profunda e inferior de la concha auricular, denominada zona de Ramsay-Hunt, y el ramo recurrente de Arnold (X par craneal) que lleva la sensibilidad a la porción posteroexterna del CAE constituyendo la rama aferente del reflejo tusígeno observado durante la exploración instrumental del oído.

Fisiología del oído externo

El pabellón auricular u oreja está dispuesto de forma que conduce las ondas sonoras hacia el CAE y participa en la localización espacial de los sonidos basándose en las diferencias de intensidad y de tiempo de percepción ⁽¹⁴⁾.

El CAE posee funciones defensivas y acústicas como elemento conductor de la onda sonora hasta la membrana timpánica. Se comporta como un pequeño adaptador de impedancias entre la baja impedancia del medio aéreo y la del propio tímpano. El pabellón auricular participa en un incremento de percepción de frecuencias medias-altas (3-6 kHz), la ganancia que puede permitir el CAE depende directamente de su dimensión. Presenta un máximo de ganancia

(12-15 dB) entre los 3,4 kHz dada su longitud de 2,5 cm, tiene alguna ganancia para frecuencias comprendidas entre los 8-12 kHz y no tiene ninguna modificación para las frecuencias graves ⁽¹⁵⁾.

1.1.2.- Oído medio

El oído medio está formado por la caja timpánica, el sistema neumático del temporal y la Trompa de Eustaquio. Estas cavidades aéreas se encuentran labradas en el hueso temporal, excepto el segmento faríngeo de la Trompa de Eustaquio. El sistema de cavidades que forman el oído medio está cubierto por un epitelio mucoso respiratorio que pierde sus elementos ciliados a medida que se aleja del orificio timpánico de la Trompa de Eustaquio y en la que existen glándulas secretoras.

Caja Timpánica: Es una cavidad ubicada entre el oído externo y el oído interno. Está situada en la porción anterior del segmento petroso del hueso temporal, de forma cúbica y limitada por seis paredes. Podemos distinguir tres pisos o niveles, de arriba hacia abajo son: ático o epitímpano, mesotímpano o atrio e hipotímpano o receso hipotimpánico.

Pared externa: formada por la membrana timpánica, que se inserta en una ranura semicircular tallada en el marco óseo timpanal por medio del anillo fibroso de Gerlach, salvo en la porción superior correspondiente a la membrana flácida de Shrapnell donde no existe surco. La membrana timpánica separa el CAE de la caja del tímpano, está orientada hacia adelante, abajo y hacia afuera. En su cara externa se pueden observar dos porciones:

- *La pars flácida* o membrana de Sharpnell situada en la parte superior del tímpano, separada de las pars tensa por los ligamentos timpanomaleolares anterior y posterior.
- *La pars tensa*, forma la mayor parte de la membrana timpánica. Es cruzada en su mitad superior por el mango de martillo, ésta referencia

anatómica señala el umbo u ombligo que es la zona de más profundidad y marca el centro geométrico de la membrana. El mango del martillo sobresale en su parte más alta debido al abultamiento de su apófisis corta.

La podemos dividir en cuatro cuadrantes si trazáramos una línea imaginaria coincidente con el mango del martillo y otra perpendicular a ésta. El cuadrante posterosuperior es el lugar de proyección externa del sistema de huesecillos del oído.

Tiene triple origen embrionario. La mucosa interna de origen endodérmico se continúa con la del oído medio, de origen ectodérmico es la capa epidérmica que la tapiza externamente y se continúa con la epidermis del CAE. La capa media es de origen mesodérmico, formada por fibras de tejido conectivo: fibras elásticas y colágenas, éstas se condensan en la periferia formando el anillo fibroso de Gerlach. Las fibras se encuentran en toda la pars tensa, son escasas en el cuadrante posterosuperior. La pars flácida carece de fibras y en general de capa media ⁽¹²⁾.

Pared interna: separa el oído medio del oído interno. Existe en ella una estructura anatómica central que es el promontorio, elevación ósea que se corresponde con la proyección hacia el oído medio de la espira basal de la cóclea. Por encima y detrás de ésta se encuentra una depresión denominada fosa oval, en cuyo fondo se encuentra la ventana oval, cerrada por la platina del estribo y es la apertura al oído medio del vestíbulo del laberinto. Por debajo y detrás del promontorio se observa otra depresión, la fosa de la ventana redonda, en el fondo de la cual encontramos la ventana redonda, apertura de la rampa timpánica de la cóclea en el oído medio y que se encuentra cerrada por una membrana denominada tímpano secundario o falso tímpano.

Por encima y detrás de la ventana oval se encuentra un relieve óseo, denominado acueducto de Falopio o conducto del facial, en el discurre el VII par. Corresponde

a la segunda porción y al segundo codo del facial, que presenta en esta zona dehiscencias en un 79,6% de los casos ⁽¹⁶⁾.

Por encima y delante de la ventana oval y del promontorio se localiza el conducto de músculo de martillo, su cara externa generalmente es dehiscente por lo que en realidad es un hemicanal. La apertura de este canal que alberga el músculo del martillo, termina en un tendón que sale del conducto formando una prominencia conocida como “pico de cuchara”.

Pared superior: se denomina también techo del tímpano (*tegmen tympani*), delgada lámina ósea de entre 5 o 6 mm de espesor que separa la fosa craneal media de la caja del tímpano. En algunos casos la pared superior es dehiscente, de tal manera que la cara externa de la duramadre está adherida a la mucosa del oído medio.

Pared inferior: denominada también suelo de la caja o pared hipotimpánica. Es irregular, su parte central es la más declive, proporcionando al hipotímpano unos 2 mm de profundidad por debajo del marco timpanal, presenta pequeñas celdillas excavadas en el espesor óseo. Limita con la fosa yugular y el golfo de la yugular, separadas de la caja del tímpano por un espesor de hueso de grosor variable y en ocasiones dehiscente.

Pared posterior: en la región superior de esta pared, detrás del ático y en continuación con él, encontramos el *aditus ad antrum*, pequeño canal que une el ático con el antro mastoideo. En la parte inferior del orificio del aditus encontramos la *fossa incudis*, lugar en donde se acomoda la apófisis corta del yunque, sirve de referencia anatómica para localizar la tercera porción del facial y el bloque laberíntico.

Por debajo de esta fosita se encuentra la pirámide, por donde asoma el tendón del músculo del estribo. La pared posterior tiene una relación estrecha con la tercera porción del VII par.

Pared anterior: es irregular, su mitad superior corresponde al orificio de la Trompa de Eustaquio. Por encima y por dentro del orificio tubárico está situado el canal del músculo de martillo separado de él por un delgado tabique óseo.

La mitad inferior denominada porción carotídea, es un fino tabique óseo que separa la porción vertical y el codo del conducto carotídeo de la mucosa de la caja.

El contenido de la caja está compuesto por tres osículos, que de lateral a medial son martillo, yunque y estribo anclado por ligamentos a las paredes de la caja y dinamizado por dos músculos, el del martillo y el del estribo respectivamente. Son los primeros huesos que se osifican por completo durante el desarrollo y alcanzan su morfología adulta a las tres semanas de vida ⁽¹³⁾.

La cadena osicular conecta la membrana timpánica con la ventana oval. El martillo se inserta en la membrana timpánica y el estribo por medio de la platina cierra la ventana oval. El yunque está situado entre ambos y se articula con ellos, esto lo convierte en el hueso más débil de la cadena, ya que no posee un músculo de sostén.

Las superficies articulares de éstos huesecillos están cubiertas de cartílago y englobadas por una cápsula articular.

El **sistema neumático del temporal** es un complejo de cavidades excavadas en el hueso temporal y que se desarrolla principalmente en la apófisis mastoidea. Constituido por un gran número de pequeñas celdas de la que el antro mastoideo resalta por su tamaño mayor. El completo desarrollo del sistema neumático del temporal se alcanza en el período postnatal, hasta el cuarto o quinto año de vida ⁽¹⁷⁾.

El proceso de neumatización puede no detenerse en la apófisis mastoidea y seguir hacia el hueso occipital, peñasco, muro de ático, escama y apófisis cigomática.

La Trompa de Eustaquio es un conducto osteocondromembranoso con su eje mayor que se dirige de forma oblicua desde la caja timpánica hacia abajo, adelante y hacia la línea media, comunica la pared lateral de la rinofaringe con la pared anterior de la caja timpánica. Formada por dos porciones, la más cercana a la caja es ósea que sigue, como lo hemos mencionado un eje oblicuo, formando un túnel en la cara inferoexterna del peñasco hasta la unión de éste con la escama, donde se hace más estrecho formando lo que se denomina istmo tubárico. La segunda porción es fibrocartilaginosa, posee una luz virtual que se abre en condiciones normales cuando los músculos del velo de paladar se contraen ⁽¹⁸⁾.

La apertura de la Trompa hace que la entrada de aire desde la rinofaringe hacia el oído medio equilibre las presiones endoexotimpánicas ^(13, 19).

Todo el conducto está tapizado por un epitelio pseudoestratificado ciliado respiratorio, el número de cilios decrece desde el orificio faríngeo al timpánico y presenta un movimiento ciliar o “aclaración ciliar” dirigido hacia el orificio tubárico ⁽²⁰⁾.

El epitelio posee glándulas serosas y mucosas que son más abundantes en la región fibrocartilaginosa. Condensaciones de tejido linfoide se observan en las proximidades de la apertura faríngeo, siendo más nítidas en niños pequeños, constituyendo una verdadera amígdala tubárica que regresa hasta desaparecer en el adulto.

Vascularización

La caja del tímpano y la apófisis mastoides reciben la irrigación de seis ramas arteriales: la arteria meníngea media, la arteria faríngeo ascendente, arteria estilomastoidea, arteria maxilar interna que da lugar la arteria timpánica anterior, la arteria carótida timpánica y la arteria subarcuata. La Trompa está vascularizada en su porción fibrocartilaginosa por las arterias palatina y faríngeo

ascendente, mientras que en su porción ósea está irrigada por la arteria meníngea media.

Fisiología del oído medio: El oído medio juega un papel funcional de máxima importancia en la fisiología auditiva.

Sus funciones específicas son:

1. Transformar las ondas acústicas en vibraciones mecánicas que de esta forma serán transmitidas al oído interno a través de la ventana oval.
2. Adaptar las impedancias del medio aéreo en la que viaja la onda sonora y el medio líquido en el que están inmersos los elementos sensoriales del oído interno.

El oído medio evita la resistencia física del medio líquido de la cóclea al recibir las ondas sonoras que provienen del medio aéreo. El medio líquido presenta una impedancia que supera entre 40 y 50 veces a la del medio aéreo. Por este motivo, sin la participación del oído medio, las ondas sonoras que alcanzasen la ventana oval serían reflejadas y no podrían ser analizadas por el oído interno ⁽²¹⁾.

3. De protección del oído interno ante sonidos de gran intensidad que, de ser transmitidos al oído interno, podrían causar lesiones irreversibles en el sistema auditivo.
4. Mantiene el equilibrio de las presiones aéreas entre ambos lados de la membrana timpánica, facilitando el paso de las ondas sonoras desde el CAE a la cadena de huesecillos.

Fisiología de la membrana timpánica: Las vibraciones de la membrana timpánica son muy complejas y dependen de la frecuencia e intensidad del sonido que recibe, son estudiadas desde Helmholtz y von Békésy hasta Tonndorf y Khanna ⁽²²⁾.

La membrana timpánica, en reposo, está en tensión constante debido al sistema de fibras radiales y circulares que la constituyen, lo que le permite captar ondas de baja intensidad. Las características vibrátiles de la membrana del tímpano son muy complejas, al vibrar no lo hace de forma homogénea. Ya von Békésy en sus estudios observó que la membrana no vibraba de la misma forma para sonidos de diferentes tonos. Actualmente se acepta que, para la mayoría de los sonidos, su región central se desplaza más que las periféricas, próximas al anillo de Gerlach. Mientras que sonidos de frecuencias extremas parecen en cambio estimular áreas alejadas de la región central ⁽²³⁾.

El sistema que adapta las impedancias del oído medio, se inicia entonces en la membrana timpánica, ya que por sus características físicas permite un incremento de presión sobre la ventana oval. En el hombre la diferencia de tamaño (20/1) entre el tímpano y la ventana oval hace que la presión total final que actúa sobre la membrana oval se vea incrementada hasta 24 veces; lo que supone una ganancia de hasta 27 dB. La ganancia de presión no es constante y depende de la frecuencia del sonido ^(11, 23).

Función de la cadena de huesecillos: Las vibraciones que se producen en la membrana timpánica al llegar la onda sonora son transmitidas por continuidad con el hueso del martillo a la cadena de huesecillos. La cadena posee un sistema de fijación a la caja del tímpano mediante músculos y ligamentos que participan en los movimientos, pero también lo limitan.

La articulación entre el martillo y el yunque está muy limitada por la fijación del primero a la membrana timpánica, por los ligamentos de ambos músculos y por el músculo del martillo. Por ello, ambos huesos suelen desplazarse como un conjunto. En cambio, la articulación entre el yunque y el estribo es muy móvil y sólo se encuentra limitada por el músculo del estribo y la fijación de la platina del estribo a la membrana oval mediante el ligamento anular de la platina. Son tres los ejes en torno de los cuales se realizan los movimientos de la cadena de huesecillos del oído medio, resultando en un movimiento palanca ⁽¹⁰⁾.

Podemos considerar que la membrana del tímpano, el martillo y yunque conforman un conjunto funcional. Este conjunto se mueve en torno a un eje horizontal que permite movimientos de rotación a la articulación entre yunque y el estribo.

Los movimientos de la platina, en cambio, depende de la intensidad del sonido, sonidos con intensidad inferiores a 120 dB el estribo se comporta como un pistón con respecto a ventana oval, en cambio, cuando el sonido es de intensidad superior, se produce un cambio de eje que tiende a proyectar el estribo hacia atrás ^(11, 23).

El sistema adaptador de impedancias del oído medio tiene dos aspectos: un sistema de incremento de la presión debido a las diferencias de tamaño entre la membrana timpánica y la ventana oval y un sistema de palanca constituido por los huesecillos, articulaciones y músculos del oído medio ⁽²³⁾.

La contracción de los músculos del oído medio se realiza en forma conjunta, teniendo como resultado: la restricción de los movimientos de la cadena oscicular, tensan la membrana del tímpano y disminuyen la sensibilidad auditiva para algunas frecuencias ⁽²⁴⁾.

La latencia de la contracción de estos músculos es relativamente alta, este hecho supone que los reflejos de estos músculos no protegen al receptor auditivo ante sonidos bruscos, aunque sí lo hacen ante sonidos fuertes mantenidos. Pero en sonidos de muy larga duración, la fatiga auditiva provoca un relajamiento muscular progresivo que lleva a la lesión final del sistema ⁽¹¹⁾.

Fisiología de la Trompa de Eustaquio: El equilibrio de las presiones a ambos lados de la membrana del tímpano se mantiene gracias a un proceso regular y rítmico de apertura-cierre de la Trompa, mediado por la contracción de los músculos periestafilinos externos e internos durante la deglución.

Existen también otros procesos que permiten su apertura y son el bostezo, el estornudo, la fonación o las maniobras de Valsalva.

1.1.3.- Oído interno

El oído interno se encuentra ubicado en el interior del peñasco del hueso temporal. Puede dividirse morfológicamente en el laberinto óseo, estructura única con numerosas cavidades excavadas en el hueso temporal y el laberinto membranoso, sistema que se encuentra en el interior del laberinto óseo y donde se ubica el receptor auditivo y el vestibular. Ambos laberintos se encuentran separados por un líquido denominado perilinfa, mientras que dentro de laberinto membranoso se encuentra la endolinfa ⁽²⁵⁾.

Laberinto óseo: en él se distinguen tres regiones anatomofuncionales, el vestíbulo, los canales semicirculares y la cóclea o caracol.

El *vestíbulo* es un paralelepípedo muy irregular en el que se distinguen seis paredes que contienen en su interior el utrículo y el sáculo.

Su pared externa está constituida por la ventana oval, separa el oído medio del interno. Esta ventana está cerrada por la membrana oval sobre la que se fija la platina de estibo.

La pared interna separa el oído interno del fondo del conducto auditivo interno (CAI) permitiendo el paso de los nervios auditivo y vestibular y del acueducto del vestíbulo. En su región anterior posee dos depresiones separadas por la cresta del vestíbulo: la fosita semiovoidea donde asienta el utrículo y la fosita semicircular en donde se apoya el sáculo. Detrás de ésta última fosita encontramos la fosita coclear.

En la pared anterior se observa por arriba la primera porción del acueducto de Falopio o canal del facial y hacia abajo el orificio de la rampa vestibular del caracol óseo.

Su pared superior posee, en la región anterior, el orificio ampular del canal semicircular externo y por detrás el orificio no ampular común de los canales semicirculares posterior y superior.

La pared inferior está constituida hacia adelante por el inicio de la lámina espiral ósea y hacia atrás por el borde la fosita coclear.

Los *canales semicirculares* son formaciones tubulares arqueadas que abarcan un semicírculo cada uno. Colocados según las tres dimensiones del espacio, en los tres planos ortogonales; en el parasagital se encuentra el canal semicircular superior, el horizontal se encuentra en el plano frontal y en el horizontal el canal semicircular externo.

Cada canal presenta dos extremos, uno dilatado llamado porción ampular o ampolla del canal y el otro extremo presenta características propias en cada canal. En el externo es tubular y en los canales semicirculares superior y posterior se fusionan en uno único denominado cruz común.

La *cóclea* está situada en el espesor del peñasco del hueso temporal, formado por un tubo enrollado en espiral en torno a un eje óseo denominado modiolos o columela de Breschet que es oblicuo en los tres planos anatómicos.

En el ser humano describe 2 y $\frac{1}{2}$ a 2 y $\frac{3}{4}$ espiras. La cóclea se describe como con dirección oblicua en dirección superoinferior, posteroanterior y lateromedial, entonces la porción más ancha o base se encuentra posterior y lateral con respecto al ápex o región más estrecha. No obstante, por convenio internacional para el estudio anatómico e histológico de la cóclea se considera que el ápex se sitúa superiormente y la base inferiormente ⁽²⁶⁾.

El modiolos se encuentra por fuera, conformando el canal de Rosenthal donde se aloja el ganglio auditivo o de Corti, y en el centro para permitir el paso de los filetes nerviosos que forman el nervio auditivo, que atraviesan la base de la cóclea por la lámina cribiforme de la fosita coclear y penetran en el conducto

auditivo interno. El *laberinto membranoso* se adapta al interior del laberinto óseo y por lo tanto se considera la existencia de tres partes, el vestíbulo, los canales semicirculares y la cóclea o caracol membranoso ⁽²⁷⁾. (Figura 2)

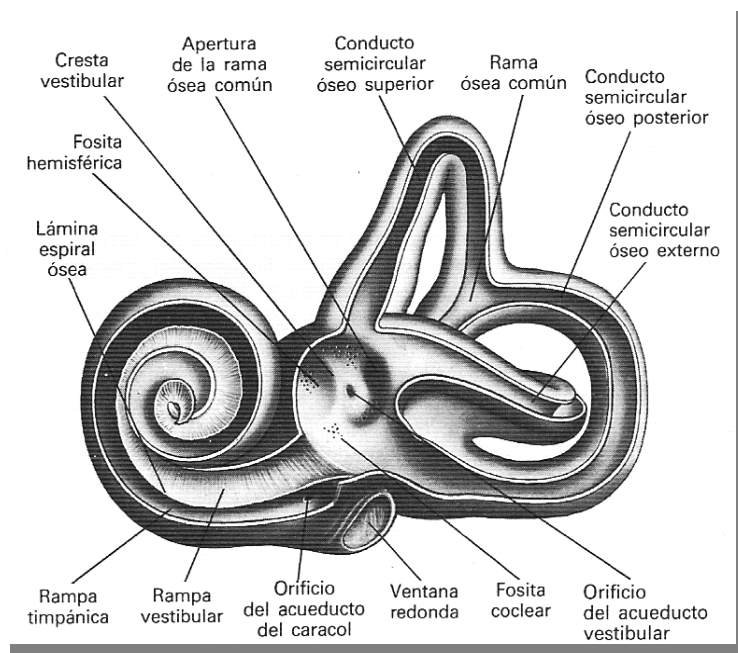


Figura 2: Interior del laberinto óseo izquierdo. ⁽²⁷⁾

El vestíbulo membranoso está constituido por los receptores vestibulares: la mácula utricular, la mácula sacular y las crestas ampulares de cada canal, y el receptor auditivo. Ambos sistemas laberínticos se comunican entre sí mediante el *canalis reuniens*, que une el sáculo con la cóclea membranosa.

La cavidad de la cóclea está compartimentada en tres rampas: por un lado la estructura conjunta formada por la lámina espiral ósea y la membrana basilar y, por otro, la membrana de Reissner.

Entre ambas se encuentra el *ductus cochlearis* o rampa media, de sección triangular, y en que se encuentra el receptor auditivo u órgano de Corti, el lado externo del triángulo está formada por el ligamento espiral una estructura que fija la rampa al hueso y la estría vascular.

Por encima de la membrana de Reissner se encuentra la rama vestibular y bajo la membrana basilar se encuentra la rama timpánica ⁽²⁵⁾. (Figura 3)

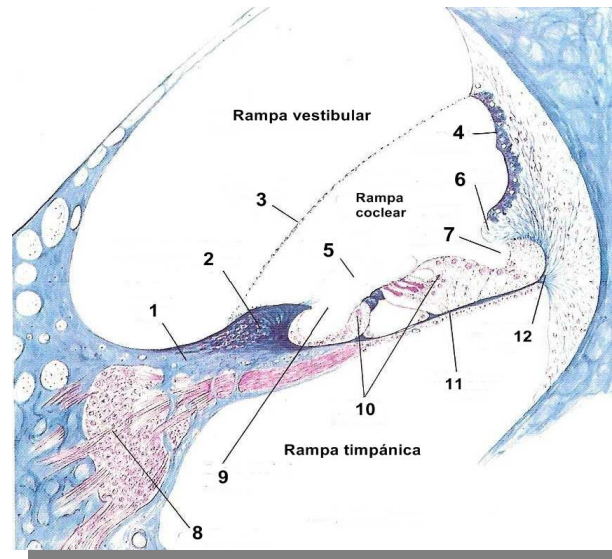


Figura 3: Sección de la segunda vuelta del caracol (Tinción de Mallory): 1. Lámina espiral ósea; 2. Borde de la lámina espiral ósea; 3. Membrana vestibular; 4. Estría vascular; 5. Membrana tectorial; 6. Prominencia espiral; 7. Surco espiral externo; 8. Ganglio espiral; 9. Surco espiral interno; 10. Órgano de Corti; 11. Membrana basilar; 12. Ligamento espiral. ⁽²⁵⁾

El sistema receptor auditivo u órgano de Corti está ubicado en la rama media, sobre la membrana basilar y sobre ella se arrolla en espiral en torno del hueso del modiollo. Se pueden identificar dos tipos celulares: las células sensoriales (células ciliadas internas y externas) y las células de soporte ⁽²⁸⁾.

Las células de Deiters y las células de los pilares del túnel de Corti son las células de soporte principales. Las células de Deiters se sitúan bajo las células ciliadas externas, las internas también tienen un elemento de soporte que no recibe denominación específica.

Las células de los pilares son dos hileras de células (pilar interno y externo) unidas entre sí, delimitando un espacio denominado túnel de Corti, permiten el paso entre ellas de las fibras nerviosas que inervan las células ciliadas externas y a las que forman el plexo espiral del túnel de Corti.

Existen otras células de soporte con menos relevancia funcional o estructural, como las de Hensen entre otras.

Las células del órgano de Corti se encuentran cubiertas por una membrana acelular, con glucoproteínas y glucosaminoglucanos, la membrana tectoria, que en su cara basal se anclan los esterocilios de las células ciliadas externas que dejan impresiones en dicha membrana en forma de V o W, participa en la activación de éstas células a través del cambio direccional de sus esterocilios ⁽²⁹⁾.

En el órgano de Corti se identifican dos tipos de células sensoriales o receptoras: las células ciliadas internas (CCI) organizadas en una única hilera en el lado interno del túnel de Corti y las células ciliadas externas (CCE) dispuestas en tres hileras en el lado externo del túnel.

Ambos tipos celulares poseen esterocilios en su polo apical, un soma celular y en su polo basal reciben la inervación de las fibras aferentes y eferentes.

Estos dos tipos celulares presentan características morfofuncionales diferentes, las CCI tienen un soma piriforme, sin capacidad contráctil y son las verdaderas células sensoriales encargadas de enviar el mensaje auditivo al sistema nervioso central y las CCE que muestran un cuerpo celular cilíndrico y participan en la mecánica coclear con contracciones a la estimulación auditiva. Ambos grupos celulares son transductores mecanobiológicos sensibles y capaces de transformar la energía mecánica de la onda sonora, en energía bioeléctrica, haciendo que la información sonora se transforme en un mensaje auditivo que alcanza la corteza cerebral mediante la vía auditiva ^(25, 30, 31).

Vascularización

La irrigación del oído interno está propiciada por la arteria auditiva interna, rama de la arteria cerebelosa inferior.

La cóclea de los mamíferos reciben fibras nerviosas aferentes, que van al tronco cerebral por el nervio auditivo, fibras eferentes que provienen de los núcleos olivares por el fascículo de Rasmussen y fibras simpáticas que llegan desde los ganglios cervicales ^(25, 32, 33).

Fisiología de oído interno

En el oído interno y concretamente en el receptor auditivo se realiza la transducción mecanoeléctrica, que permite la conversión de la onda sonora en mensaje neural que será transmitido por las fibras nerviosas de la vía auditiva hasta la corteza cerebral.

Con independencia de las características o la complejidad de la onda sonora que lo alcance, el receptor auditivo analiza la frecuencia (desde 20 a 20 kHz) y la intensidad (hasta 130 dB) del sonido, con una discriminación temporal de 1ms. Para estos procesos dispone de sistemas mecánicos y mecanoeléctricos que, como veremos a continuación, realizan su función en condiciones físico-químicas concretas que permiten los líquidos laberínticos ⁽³⁴⁾.

Líquidos laberínticos

Los líquidos laberínticos, perilinfa y endolinfa poseen gran importancia dentro de la fisiología coclear. La perilinfa, de composición iónica similar a otros líquidos extracelulares (y similar a la del líquido cefalorraquídeo), con una alta concentración de Na^+ (140 - 150 mEq/l) y baja en K^+ (3,5 - 7mEq/l), proteínas (1 - 1,5g/l) y Cl^- (110 mEq/l).

La endolinfa con una composición similar a la de los líquidos intracelulares, posee una alta concentración de K^+ (110-145 mEq/l), baja en Na^+ (1 - 5 mEq/l) y muy baja en proteínas (0,3 - 0,6 g/l), con una concentración de Cl^- (130 mEq/l). La endolinfa es hiperosmótica (330 mOsm/kg) con respecto a la perilinfa (290 mOsm/kg).

Entre las funciones de los líquidos laberínticos cabe destacar:

1. Transmiten a las células sensoriales la presión sonora que recibe la membrana oval.
2. Mantienen un ambiente iónico adecuado (rico en potasio) en la superficie de las células sensoriales (zona donde se realiza la transducción mecanoeléctrica).
3. Generan entre ellos un potencial estático, el potencial endococlear, que participa en los intercambios iónicos durante la activación sonora.
4. Permiten el transporte de nutrientes y gases desde la sangre a los distintos tipos celulares de la cóclea (aunque muchos de éstos tipos celulares se nutren por imbibición)⁽¹¹⁾.

La producción de la perilinfa parece relacionarse con la filtración simple desde el líquido cefalorraquídeo, mientras que datos experimentales indican que en la producción de la endolinfa se encuentra implicada la *stria vascularis*. La diferente composición iónica y proteica entre los líquidos laberínticos se traduce en una diferencia de potencial (100 - 120 mV) entre ambos líquidos que se denomina potencial endococlear. Éste potencial es importante en la despolarización de las células ciliadas, siendo registrable sólo en la cóclea, ya que entre la endolinfa y perilinfa del vestíbulo no existe⁽²³⁾.

Mecánica coclear

En la membrana oval se produce el verdadero paso de la vibración del medio aéreo al medio líquido. Éste al ser incompresible, cambia la vibración en presión que es transmitida al interior de las cámaras cocleares provocando la oscilación de las membranas cocleares, alcanzando la ventana redonda donde la presión generada se descomprime. De esta manera se genera un sistema de vaivén entre la membrana oval y redonda, que impide la acumulación de energía en el interior coclear, que resultaría dañina para el receptor auditivo.

Mecánica coclear pasiva

La onda de presión utiliza la membrana basilar coclear como plano de avance desde la base al ápex coclear, los movimientos de la membrana basilar provocarán el desplazamiento del receptor auditivo y, por lo tanto, incidirán directamente en su actividad ⁽¹¹⁾.

La mecánica de la membrana basilar, que resume de alguna manera la actividad pasiva del oído interno, dio origen a dos teorías, la de la resonancia de von Helmholtz y la teoría de la onda viajera de von Békésy. Von Helmholtz supone la existencia de segmentos funcionalmente independientes en la membrana basilar, de longitud y grosor específicos, que resonarían de manera exclusiva con una frecuencia característica.

En cambio Von Békésy sugiere que cada sonido inicia una onda, la onda viajera, que recorre toda la membrana basilar, con un desplazamiento máximo para cada frecuencia en una región determinada. Según von Békésy la membrana basilar se comporta como un analizador del sonido que realizaría el papel de filtro acústico ⁽¹¹⁾.

Ambas teorías coinciden en la existencia de una distribución de frecuencias en la membrana basilar denominada tonotopía coclear o cocleotopía.

La membrana basilar varía de longitud y grosor de manera progresiva a lo largo de su recorrido desde la base al ápex de la cóclea, por lo que es más gruesa y corta en la base y, progresivamente más fina y larga hacia el ápex.

Este hecho apoya la hipótesis de la tonotopía coclear, cada zona de la membrana basilar tiene una frecuencia de resonancia propia ⁽³⁵⁾. (*Figura 4*)

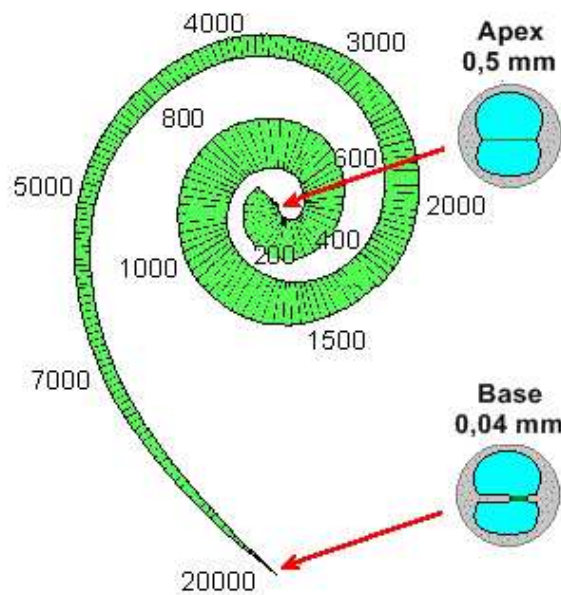


Figura 4: Puntos de máxima estimulación en la cóclea para distintas frecuencias. ⁽³⁵⁾

Las frecuencias agudas provocan el desplazamiento máximo de la membrana basilar en la espira basal, y las graves lo hacen en el ápex. En la distribución tonotópica de la cóclea, no sólo se debe a la membrana basilar, sino también a otras estructuras que existen en diferentes regiones de la espira coclear. Dentro de éstas estructuras cabe destacar que la membrana tectoria se elonga y adelgaza cuanto más apical se encuentra, y que las células ciliadas externas en mayor medida que las internas son más pequeñas en la base coclear y se hacen progresivamente más largas en el ápex, como le sucede también a sus esterocilios. La longitud de las células ciliadas externas está íntimamente relacionada con la codificación de frecuencias por el órgano de Corti, también, diferencias en la inervación de éstas células contribuirían a dicha selectividad frecuencial. La distribución tonotópica de las frecuencias no es exclusiva de la cóclea, tiene su representación a todos los niveles de la vía auditiva hasta la corteza cerebral ^(29, 34).

Estos avances nos permiten aclarar que, cuando un sonido alcanza la membrana basilar, debido a su elasticidad se inicia una “onda viajera” en la base coclear que recorre toda la membrana hacia el ápex ⁽¹¹⁾.

La amplitud de la onda va aumentando lentamente hasta que en la región denominada “de resonancia” alcanza el máximo desplazamiento de la membrana basilar, que luego disminuye de manera brusca hasta que la onda desaparece. Cuando se alcanza el máximo desplazamiento o máxima excursión en la membrana basilar se produce un consumo rápido de la energía cinética de la onda y esto lleva al final de la oscilación de la misma ^(15, 36).

Existe una región característica de la membrana basilar para cada frecuencia y que responde de forma específica al estímulo, esto hace que la membrana basilar constituya el primer filtro acústico, comportándose como un analizador del sonido.

Sólo los sonidos de alta intensidad corresponden a este modelo pasivo, la audición de sonidos de baja o media intensidad sólo puede ser explicada por la existencia de mecanismos activos ^(15, 37).

Mecánica coclear: procesos activos

Cuando se estimula la cóclea con frecuencias puras a intensidades medias y bajas, el estudio de la actividad eléctrica de las fibras del nervio auditivo indica que sólo un grupo pequeño de fibras nerviosas aferentes del nervio auditivo presentan un potencial de acción, un número muy inferior al que correspondería a la zona correspondiente a la membrana basilar ⁽¹¹⁾.

Otros estudios de electrofisiología de la actividad de las células ciliadas internas demuestran que tienen igual selectividad frecuencial que las fibras nerviosas. Estos datos sugieren que entre la membrana basilar y las fibras nerviosas (o las CCI) debe existir un “segundo filtro” que ajuste las curvas de desplazamiento de la membrana basilar a las de la sintonía neural ^(15, 38).

Un descubrimiento importante refleja que, mientras que una lesión o alteración de las CCI suponen una pérdida moderada de la selectividad frecuencial, la alteración o lesión de las CCE implicarían la desaparición total de dicha propiedad

del receptor auditivo y de hecho trae consigo además un gran incremento del umbral auditivo de la región afectada.

Debido a todo esto se postula que las células ciliadas externas son las verdaderas responsables de la alta selectividad frecuencial y por lo tanto responsables del llamado “segundo filtro”. También son consideradas “amplificadores cocleares”, se encargan de reducir el umbral auditivo, en especial para sonidos de intensidad media o moderada. En la actualidad se justifica la existencia de “otoemisiones cocleares” mediante la actividad de las células ciliadas externas ⁽¹⁵⁾.

Activación de las células ciliadas del receptor auditivo.

Transducción mecanoeléctrica.

El estímulo sonoro cuando alcanza el oído interno conlleva el desplazamiento de la membrana basilar, este desplazamiento provoca la elevación y proyección del receptor auditivo hacia la membrana tectoria. Este fenómeno provoca que los esterocilios de las células ciliadas, que se encuentran entre las células y la membrana tectoria, se muevan por la membrana adaptándose a su movimiento. Los esterocilios en su superficie apical se encuentran generalmente polarizados, encontrándose unidos entre sí por puentes glicoproteicos. Se organizan en empalizada, tomando una disposición en “V” para las CCI y en “W” para las CCE ⁽³⁶⁾.

Como hemos mencionado anteriormente, se desplazan cuando interaccionan con la membrana tectoria al ser proyectados hacia ella por los desplazamiento de la membrana basilar. Esta interacción es relativamente simple con los esterocilios de las CCE ya que los mismos se encuentran anclados en la célula, en cambio los de las CCI no se encuentran ancladas por lo que se pueden desplazar no sólo por los movimientos de la membrana tectoria sino que también por los de la endolinfa ⁽³⁶⁾.

La membrana tectoria es un elemento insustituible en la transducción coclear, porque es imprescindible para desplazar los esterocilios isocrónicamente con los movimientos de la basilar, es decir con el sonido. Permite que los desplazamientos de los esterocilios se realicen orientados con respecto a un eje muy preciso dirigido de manera radial desde el modiolo hacia la pared lateral y además se ha planteado como hipótesis que puede participar como un reservorio iónico (especialmente de K^+ y Ca^+) gracias que establece un equilibrio entre los iones capaces de atravesar la membrana y los que no con la endolinfa que la circunda. La transducción mecanoeléctrica es decir el paso de la energía mecánica del sonido a energía bioeléctrica tanto en las células ciliadas internas como externas, se realiza en los esterocilios ^(11, 15, 29).

El desplazamiento de los esterocilios se produce cuando son flexionados por la membrana tectoria, permite la apertura de canales iónicos que se encuentran localizados en la región más apical de los mismos y que produce la entrada de cationes en las células ciliadas que se despolarizan ⁽²⁶⁾.

Los canales poseen un alto grado de selectividad direccional que se relaciona con los puentes existentes entre las regiones apicales de los esterocilios. La deflexión de los esterocilios más largos hacia la pared lateral se produce con la apertura de los canales iónicos, esto lleva a la despolarización de las células ciliadas. La apertura de los canales iónicos, poco selectivos para K^+ , permite la entrada de K^+ , que se encuentra en alta concentración en la endolinfa.

Este tipo de despolarización sólo se produce en las células ciliadas, auditivas y vestibulares, ya que en el resto de las células del organismo éstas se activan sólo por la entrada de Na^+ .

Luego de la entrada de K^+ por el polo apical de la célula, se produce una regulación iónica intracelular con apertura de canales de Ca^+ voltaje-dependientes y canales de K^+ de las membranas basolaterales de las células ciliadas. En cambio la deflexión de los esterocilios hacia el modiolo produce el cierre de los canales iónicos y la hiperpolarización celular. Entonces, la

transducción mecanoeléctrica culmina con la despolarización celular, pero ésta produce efectos diferentes en las células ciliadas internas y externas ^(15, 29, 39, 40).

Las células ciliadas externas consideradas en la actualidad como los elementos activos moduladores fundamentales de la actividad mecánica periférica del receptor auditivo, son las primeras que se activan por los movimientos de la membrana basilar. Las CCE poseen un potencial intracelular de reposo de -70 mV, su despolarización genera un potencial que depende del número de células estimuladas por cada sonido concreto, es el potencial microfónico coclear. Este potencial es de muy baja latencia que reproduce el estímulo sonoro, su amplitud, a intensidades medias a bajas, es proporcional a la intensidad del estímulo, no obstante a estímulos de alta intensidad se satura. Se altera en condiciones de hipoxia y en las modificaciones de la composición iónica de la endolinfa ⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾.

Existe otro potencial que se genera en las primeras fases de activación del receptor, es el potencial de sumación, que aunque su origen biológico permanece incierto, se sabe que es un potencial muy complejo, de latencia muy baja, que puede deberse a algún tipo de actividad de las células ciliadas, que se presenta en coincidencia temporal con los potenciales microfónicos.

Las células ciliadas externas cuando se despolarizan inician una serie de movimientos contráctiles, que parecen deberse a la activación de una proteína contráctil recientemente descrita, llamada prestina. Los movimientos contráctiles en éstas células pueden ser de dos tipos, rápidos y lentos, en función de la intensidad del sonido. Las contracciones rápidas producen aproximaciones pequeñas, pero funcionalmente importantes, ya que permiten amplificar los sonidos de muy baja intensidad al aumentar el número de contactos por unidad de tiempo entre la superficie celular y la membrana tectoria, además de incrementar la selectividad frecuencial del receptor auditivo ^(42, 43).

Las CCE son capaces de “responder” a la estimulación sonora con contracciones que provocan la emisión de una onda en sentido inverso, desde la membrana

basilar hacia la membrana del tímpano, a esta actividad intrínseca coclear se denominó otoemisión acústica, identificadas por primera vez por Kemp^(43, 44).

Las contracciones lentas, incrementan el contacto entre la superficie celular y la membrana tectoria bloqueando la capacidad de excitación celular, es por ello que son consideradas como un sistema de defensa frente a sonidos que pudieran ser lesivos para el receptor. Aún no ha podido ser corroborada la contractilidad de las CCE en el ser vivo ya que los estudios se han realizado en condiciones experimentales *in vitro*. No obstante existen datos que apoyan esta hipótesis, el más importante es que el receptor auditivo es capaz de responder a la estimulación sonora (envío de tono puro de corta duración) con la emisión de una onda de idénticas características a la estimulante. Esta onda puede ser registrada en el CAE mediante un micrófono muy sensible (otoemisiones provocadas)⁽²⁶⁾.

Las CCI o células sensoriales, son las encargadas de enviar al sistema nervioso central la información que con anterioridad han filtrado la membrana basilar y las células ciliadas externas. Se activan de forma similar que las células ciliadas externas, con un potencial de reposo de -30 a -45 mV. Esta activación podría estar mediada por el desplazamiento directo de los esterocilios inducido por la membrana tectoria, aunque también podría deberse a un desplazamiento mediado por los movimientos de la endolinfa que está por debajo de dicha membrana.

Como en las CCE, los movimientos de los esterocilios provocan la apertura de canales iónicos con entrada de K^+ y la consiguiente activación celular. Esta activación también provoca la apertura de canales de Ca^+ , que conllevan a la fusión de vesículas presinápticas a la membrana celular, por acción de proteínas dependientes de este ión, facilitando la liberación de glutamato por el polo basal de las CCI hacia la hendidura intersináptica. El glutamato es el principal neurotransmisor activador del receptor auditivo y también lo es de sistema nervioso central. Actúa sobre receptores específicos de las fibras aferentes de tipo I que, a su vez se despolarizan y generan un potencial de acción denominado potencial de acción compuesto. Este potencial es la suma de todas

las respuestas unitarias de las fibras nerviosas aferentes del nervio auditivo de una región delimitada de la cóclea activadas simultáneamente. Se registra mediante cocleografía a 5 ms después del estímulo sonoro. La latencia y amplitud de este potencial de acción compuesto indica la sincronización y el número de neuronas estimuladas. Las fibras aferentes así activadas remiten el mensaje auditivo que llega a las neuronas de los núcleos cocleares, que a su vez se encarga de remitirlo a la corteza cerebral ⁽³⁶⁾.

1.2.- VÍAS Y CENTROS DE LA AUDICIÓN

La formación del sistema nervioso central se produce mediante la morfogénesis, generación de los elementos celulares específicos y la hodogénesis, desarrollo de las vías de interconexión nerviosa.

En la cara dorsal del embrión, a partir del ectodermo, se genera el tubo neural que queda cerrado a la cuarta semana gestacional. De su extremo caudal va a derivar la médula espinal y de la porción cefálica las diversas vesículas encefálicas.

El VIII par craneal o nervio vestíbulo coclear está formado por dos partes diferenciadas en lo anatómico y funcional, la parte coclear, relacionada con la audición y la parte vestibular que interviene en las funciones del equilibrio y de orientación espacial.

En la séptima semana el encéfalo embrionario está compuesto por cuatro capas: capa marginal, placa cortical, zona intermedia y zona germinal.

Las dos primeras formaran la corteza, la zona intermedia formará la sustancia blanca del encéfalo; de la capa germinal se generan las neuronas que emprenden un proceso de migración para ocupar su lugar en la corteza durante el segundo trimestre de gestación. La hodogénesis, es decir, el crecimiento de las prolongaciones neuronales en busca de dianas para establecer contactos sinápticos y construir los circuitos vehiculantes de la información se realiza

durante el tercer trimestre de gestación y los dos primeros años de vida extrauterina. Las prolongaciones que no encuentren una diana involucionaran pudiendo ocurrir la muerte del cuerpo celular ⁽¹²⁾.

La vía auditiva está constituida por una serie de núcleos de neuronas, situados en el tronco cerebral y el tálamo, que concluye en la corteza cerebral. Es la encargada de extraer el máximo de información de los mensajes neurales que se inician en el receptor auditivo.

Pueden considerarse tres niveles, compuesto el primero de ellos por los núcleos cocleares encargados de la descodificación de la intensidad y duración del impulso sonoro, manteniendo el análisis frecuencial realizado por el receptor periférico. Esta información se conduce hacia el colículo inferior y al complejo olivar superior, encargado de la audición baural ⁽¹⁵⁾. (Figura 5)

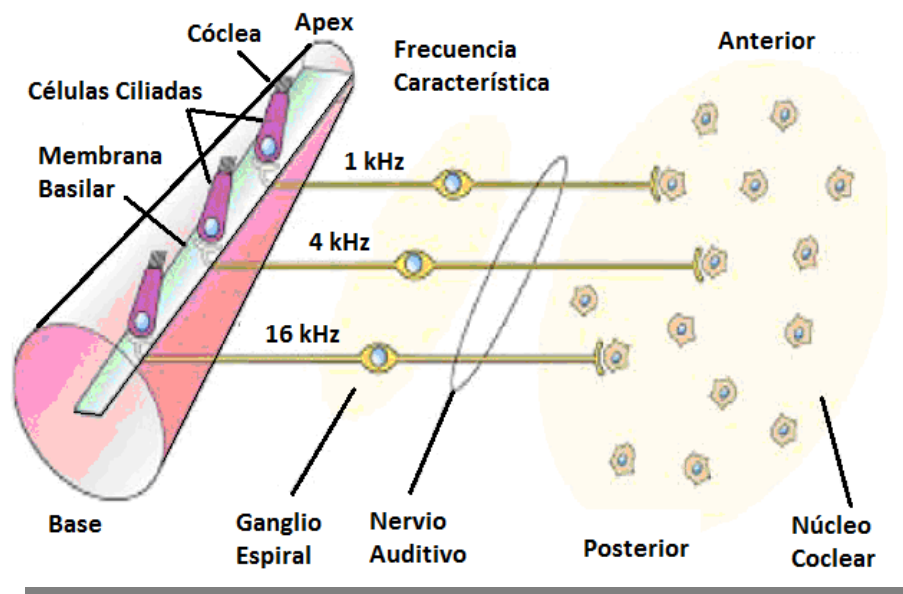


Figura 5: Ganglio espiral y núcleo coclear ⁽¹⁵⁾

En regiones más altas está el segundo nivel de esta vía compuesto por los núcleos del lemnisco lateral y del colículo inferior que colaboran en la localización de la fuente sonora al recibir proyecciones binaurales.

Son el cuerpo geniculado medial y la corteza auditiva los componentes del tercer nivel, encargados del análisis complejo del mensaje auditivo que proviene de los centros inferiores.

Desde el nervio auditivo y hasta el córtex cerebral las vías auditivas ascendentes presentan una organización compleja, que se extiende a lo largo del tronco cerebral (núcleos cocleares y complejo olivar superior), el mesencéfalo (colículo inferior), el diencefalo (cuerpo geniculado medial) y la corteza cerebral (córtex auditivo).

Existe una vía auditiva descendente paralela a la vía ascendente y que va a determinar mecanismos de retroalimentación que afectan no sólo a la mayoría de los núcleos de la vía sino que también al receptor auditivo ⁽⁴⁵⁾.

1.2.1.- Vía auditiva ascendente

Nervio coclear y ganglio de Corti

Las neuronas del ganglio espiral o ganglio de Corti representan la primer neurona de la vía auditiva ascendente. Situado en el modiolo de la cóclea, esta compuesto por unas 50.000 neuronas ganglionares en cada cóclea. Estas neuronas son de dos tipos, no sólo por su morfología, sino por sus conexiones y su papel fisiológico: las neuronas tipo I y las tipo II. Las neuronas de tipo I, son las más numerosas, representan el 95% del total. Son de gran tamaño, bipolares y poseen un axón mielínico. Su prolongación distal se ramifica y hace contacto con la base de unas 20 CCI. Las neuronas de tipo II constituyen sólo el 5%, son más pequeñas, pseudomonopolares y poseen un axón amielínico; contactan periféricamente con las células ciliadas externas. Cada neurona tipo II recibe sinapsis de entre 10 a 30 células ciliadas externas y cada CCE mantiene contacto con las prolongaciones distales de varias neuronas tipo II.

Las prolongaciones centrales del ganglio de Corti constituyen el nervio auditivo. Hasta cierto punto la tonotopía de la cóclea y la disposición espacial de las

células del ganglio espiral se mantienen a lo largo del nervio auditivo. Las fibras nerviosas que constituyen el nervio auditivo se encuentran ordenadas en espiral, las fibras que provienen de la parte apical de la cóclea se localizan en la parte central, mientras que las que provienen de la parte basal se localizan en la periferia del nervio ⁽⁴⁶⁾.

Núcleos cocleares

El nervio coclear tras recorrer el conducto auditivo interno, penetra en el bulbo terminando en dos núcleos celulares, el núcleo coclear dorsal y el núcleo coclear ventral.

Éste último se subdivide en núcleo coclear anteroventral y posteroventral. Una vez que entra en los núcleos cocleares las fibras del nervio auditivo se dividen de una manera ordenada en dos ramas. Una rama ascendente hacia el núcleo coclear anteroventral y una descendente que cruza e inerva el núcleo coclear posteroventral y termina en el núcleo coclear dorsal.

Por lo tanto, cada subdivisión de los núcleos cocleares debe recibir la misma información procedente de la cóclea ⁽⁴⁵⁾.

La cocleopatía originada en la cóclea se mantiene en las fibras del nervio auditivo y es preservada en cada una de las tres subdivisiones de los núcleos cocleares. Los núcleos cocleares reciben proyecciones descendentes desde el córtex auditivo, el mesencéfalo y tronco del encéfalo; también reciben axones de estructuras no auditivas.

Complejo olivar superior

En la porción ventrolateral de la protuberancia se sitúa un conjunto de núcleos, que constituyen el complejo olivar superior, compuesto por tres núcleos principales bien definidos: oliva lateral superior, oliva medial superior y núcleo medial del cuerpo trapezoide. Estos núcleos principales están rodeados por

grupos neuronales cuyos límites son a veces difusos y forman los grupos neuronales periolivares ⁽⁴⁵⁾.

El complejo olivar superior es el primer lugar de la vía auditiva donde las neuronas reciben proyecciones de ambos oídos.

Después de completar numerosos circuitos locales, la información es enviada hacia el mesencéfalo a través del lemnisco lateral.

Lemnisco lateral

El lemnisco lateral es un tracto fibrilar localizado en la cara lateral del encéfalo que conecta el complejo olivar superior con el colículo inferior. Los núcleos del lemnisco lateral son un conjunto de islotes neuronales intercalados entre las fibras del lemnisco lateral, que se pueden agrupar en dos subdivisiones diferenciadas desde el punto de vista funcional, en complejo ventral y núcleo dorsal. Se cree que las neuronas del complejo ventral pueden detectar y analizar variaciones en las propiedades temporales del sonido, por lo que puede estar involucrado en la codificación y percepción de vocalizaciones y lenguaje. También se ha demostrado que las neuronas de éste complejo ventral son necesarias para la detección de las duraciones de los sonidos que realizan las neuronas de colículo inferior ⁽⁴⁵⁾.

A diferencia del complejo ventral las neuronas del núcleo dorsal del lemnisco se caracterizan por ser en su totalidad de naturaleza inhibitoria. Siendo su función principal mejorar y afinar el procesamiento biaural iniciado a nivel del complejo olivar superior así como ayudar a una mejor sintonización de las neuronas del colículo inferior a las que inerva de forma tonotópica.

Es importante destacar que el núcleo dorsal del lemnisco proporciona al colículo inferior una inhibición sostenida en el tiempo que permite a sus neuronas determinar el origen del sonido ⁽⁴⁵⁾.

Colículo inferior

El colículo inferior se localiza en la porción dorsal del mesencéfalo y en él terminan los axones del lemnisco lateral. Está constituido por un núcleo central y unas cortezas o regiones pericentrales ^(45, 47).

El núcleo central es el punto de relevo obligatorio de los axones que ascienden desde el lemnisco lateral que transportan la información auditiva ascendente que procede de los núcleos cocleares, complejo olivar superior y núcleos del lemnisco.

También recibe proyecciones de su homólogo contralateral y proyecciones descendentes desde la corteza auditiva. La característica típica de este núcleo es su organización laminar, ésta disposición está relacionada con la organización tonotópica del núcleo, ya que cada una de las láminas estaría constituida por neuronas que responden a una misma frecuencia.

Las cortezas pericentrales son las cortezas dorsal y externa. La corteza dorsal recibe aferencias sobre todo de la corteza cerebral; la corteza externa recibe aferencias de la corteza cerebral, pero también posee una gran variedad de aferencias no auditivas.

Sus neuronas responden a estímulos auditivos como también a estímulos somatosensoriales, lo que implica que este núcleo podría tener como función integrar la información auditiva con otras sensoriales ⁽⁴⁶⁾.

Tálamo auditivo

El cuerpo geniculado medial representa la estación talámica de las vías auditivas ascendentes. Situado en el diencefalo, se distinguen tres porciones: ventral, dorsal y medial. Está involucrado en una gran variedad de funciones además de las auditivas, como por ejemplo el análisis de los cambios plásticos asociados al aprendizaje y la memoria y en procesamiento emocional de los sonidos ⁽⁴⁵⁾.

Córtex auditivo

La corteza cerebral auditiva está localizada en los lóbulos temporales y es la última estación de la vía auditiva. Se divide en un córtex primario y regiones auditivas asociadas, que reciben información auditiva y no auditiva. En el humano el córtex auditivo primario se corresponde con el área 41 y 42 de Brodman, se localiza en la superficie superior del lóbulo temporal, en concreto en las circunvoluciones transversales de Heschl. Este córtex primario se encuentra rodeado por áreas de asociación, tanto auditivas como inespecíficas. Estas áreas de asociación conectan el área auditiva primaria con otras regiones corticales relacionadas con el lenguaje. Como había comentado anteriormente, la corteza cerebral auditiva se organiza en dos tipos de regiones funcionantes: el área auditiva primaria, situada en el tercio posterior de la circunvolución temporal superior (área 41 de Brodman) y el área auditiva secundaria (área 42 de Brodman). El área auditiva primaria se organiza tonotópicamente en bandas de isofrecuencia, localizándose las de baja frecuencia en las bandas más anteriomediales y las de alta frecuencia en las bandas más posterolaterales. Esta área está directamente relacionada con la recepción del mensaje auditivo preciso y el análisis frecuencial. Recibe proyecciones directas de la vía auditiva ascendente, desde la región ventral del cuerpo geniculado medial⁽⁴⁸⁾.

El área auditiva secundaria no presenta una organización tonotópica y parece ser la encargada de analizar el umbral del sonido, la respuesta a sonidos complejos e incluso estaría implicada en la memoria auditiva teniendo un papel fundamental en el procesamiento del lenguaje. Esta información de la corteza auditiva proyecta hacia el área de Wernicke (área 22), de gran importancia en la interpretación del lenguaje y próxima a numerosas zonas en las que se guarda la memoria auditiva del lenguaje y los sonidos. El área de Wernicke en el hemisferio izquierdo posee mayor anchura y es la encargada de la decodificación de las señales auditivas, en particular de los fonemas. El derecho también procesa las señales elementales pero parece ser que es más específico de los componentes melódico-emocionales^(45, 49).

En el tercio posterior de la tercera circunvolución frontal izquierda se sitúa el área de Broca, adyacente al área motora primaria correspondiente a la musculatura orofaringolingual. La parte posterior forma parte de la corteza terciaria de asociación plurimodal y tiene como cometido formular las conductas verbales, la anterior está constituida por corteza secundaria de asociación unimodal y se ocupa de programar los esquemas gestuales de los órganos fonarticulatorios donde se genera el material sonoro del habla ⁽⁵⁰⁾.

Las áreas de Wernicke y Broca están conectadas entre sí mediante el fascículo arqueado subcortical realizándose, en la primera, la descodificación de las señales auditivo-verbales y en la segunda, la elaboración para la realización fonarticulatoria de la palabra ⁽⁵¹⁾. (Figura 6)

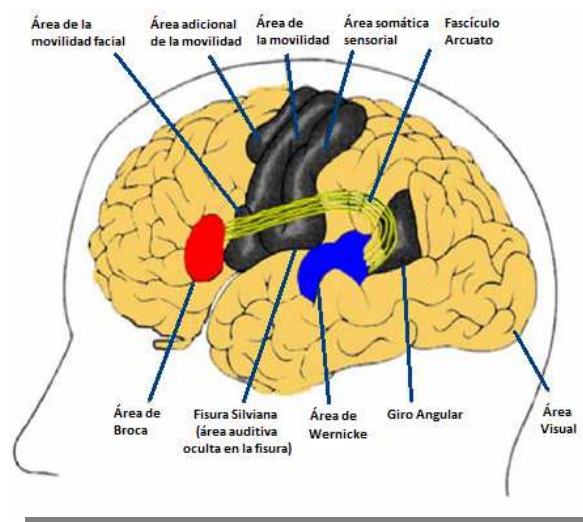


Figura 6: Fascículo arqueado subcortical ⁽⁵¹⁾

1.2.2.- Vía auditiva descendente

Al igual que existe una vía auditiva ascendente, existen unas vías auditivas eferentes o descendentes, proyecciones totalmente simétricas a las vías ascendentes que se inician en la corteza cerebral alcanzando finalmente el órgano de Corti.

El mensaje se origina en la corteza auditiva pasando por el cuerpo geniculado medial y de aquí al colículo inferior. Las neuronas del colículo inferior se proyectan de manera bilateral a los núcleos periolivares del complejo olivar superior, en torno al origen del sistema eferente medial y a los núcleos cocleares. Por último las neuronas del complejo olivar superior se proyectan sobre el receptor auditivo.

Esta vía auditiva modula la actividad de centros auditivos inferiores y participa en funciones de regulación de la percepción del sonido y facilitando posibles procesos plásticos y/o de aprendizaje. En el desarrollo del sistema auditivo existen influencias recíprocas entre las estructuras neuronales y la formación coclear; el sentido de la influencia es centrífugo en la etapa más inicial y centrípeta después ^(45, 46, 52, 53).

La privación auditiva temprana, en humanos, aunque sea incompleta, produce efectos sobre el desarrollo del lenguaje y sobre el resto de los aprendizajes, cuya reversibilidad, al resolver el problema auditivo, no ha podido ser claramente demostrada ni refutada, pero dentro del campo neuropsicológico puede afirmarse que existe un periodo crítico para la adquisición de un sistema de análisis categorial fonético y de su correlación en el conjunto de competencias psicolingüística. La competencia lingüística está, por tanto, muy entrelazada con el desarrollo neurológico y éste, en lo que se refiere a los centros auditivos, interrelacionado con la capacidad del Órgano de Corti de generar estímulos neuronales específicos ⁽⁵⁴⁾.

1.3.- Metabolismo de la bilirrubina neonatal.

La bilirrubina es un pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos. Es un tetrapirrol de peso molecular 585, producto intermedio del catabolismo del grupo hemo.

En su estado fisiológico, las cadenas hidrofílicas laterales de la bilirrubina no conjugada están internamente enlazadas con hidrógeno, y hacen que disminuya su solubilidad acuosa ⁽⁵⁵⁾. (Figura 7)

Por una cascada de pasos en su transporte desde la sangre al interior del hepatocito, mediada por enzimas intracelulares, por mono o diglucoronidación, y posterior transporte de glucurónidos de bilirrubina desde el hepatocito al interior de los canaliculos biliares, la solubilidad acuosa de la bilirrubina se activa, y se produce su secreción biliar.

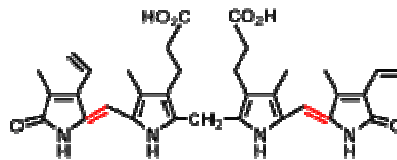


Figura 7: Estructura química de la bilirrubina ⁽⁵⁶⁾

1.3.1.- Formación de la Bilirrubina

La fuente principal de producción de bilirrubina es el grupo hemo de la hemoglobina (Hb) circulante, procedente de la hemólisis de los hematíes caducos (80-90% de los casos). Como los glóbulos rojos son desmantelados en el sistema retículoendotelial, las cadenas de globina son eliminadas de la hemoglobina. El doble enlace alfa del anillo hemo se rompe, el átomo de hierro que se encuentra en el centro de la estructura hemo es reutilizado, y una molécula de monóxido de carbono (CO) es eliminada del anillo hemo, convirtiendo el resto del anillo hemo a biliverdina. La producción de una molécula de monóxido de carbono por cada molécula de bilirrubina (reacción equimolar), ha generado investigación para determinar la utilización de la medición del monóxido de carbono como predictor de la proporción de bilirrubina producida ⁽⁵⁷⁾.

El monóxido de carbono unido a hemoglobina forma carboxihemoglobina, es transportado a los pulmones y es excretado continuamente en la respiración. Así puede medirse tanto en sangre como en el gas espirado. La mayoría del

monóxido de carbono viene del hemo y los cambios en esta fuente predominante influyen predeciblemente la producción total de monóxido de carbono ⁽⁵⁸⁾.

La conversión de la hemoglobina a biliverdina es catalizada por la enzima hemo-oxigenasa, la cual tiene dos isoenzimas ampliamente distribuidas en varios tejidos. La hemo-oxigenasa-1 (HMOX-1) es inducible en el sistema retículoendotelial por la hemina y en el pulmón por stress oxidativo o inflamatorios, como las toxinas del humo del tabaco ⁽⁵⁹⁾.

La isoenzima constitutiva hemo-oxigenasa-2 (HMOX-2) parece proveerse como un antioxidante “residente” y funciones de mensajero CO mediado en pulmón, tejido vascular y el sistema nervioso central y autónomo. Aunque ambas isoenzimas generan CO y producen biliverdina como precursor de la bilirrubina, la HMOX-1 es probablemente más favorable a ser generada en respuesta a la hemólisis. El catabolismo de 1 mol de hemo a 1 mol de bilirrubina provoca 1 mol de CO, de modo que la tasa de formación de bilirrubina puede ser estimada a partir de la tasa de producción de carboxihemoglobina o por el análisis de rastros de gas de CO la respiración espirada ⁽⁶⁰⁻⁶²⁾.

La biliverdina reductasa cataliza la conversión de biliverdina en bilirrubina en presencia de NADH o NADPH, por transferencia de dos iones hidrógeno al carbono central C10 de la bilirrubina ⁽⁶³⁾.

Dos formas de biliverdina reductasa, BLVR-A y BLVR-B son identificadas. La BLVR-A se ubica en tejidos humanos y está por lo tanto siempre disponible en la constitución de la hemo-oxigenasa, HMOX-2, produciendo biliverdina a partir de pigmentos hemo en múltiples localizaciones ⁽⁶⁴⁾.

BLVR-B se encuentra predominantemente en el hígado fetal, donde tendría potencialmente un rol importante modificando los efectos de la hemólisis prenatal o perinatal. Comparando con adultos sanos, o niños más mayores, los neonatos tienen un incremento en la tasa de producción de bilirrubina; los recién nacidos

pretérminos presentan generalmente tasas de producción de bilirrubina más altas que los recién nacidos a término ^(60, 61).

La actividad de la hemoxigenasa aumenta con el ayuno y disminuye tras la ingesta. La protoporfirina se transforma en biliverdina y luego en bilirrubina (un g de Hb produce 35 mg de bilirrubina) "indirecta" (BI) o no conjugada, por acción de la enzima biliverdin-reductasa. Esta destrucción de los hematíes circulantes ocurre en el sistema retículo endotelial (bazo, hígado y médula ósea).

Parte de la bilirrubina procede de la eritropoyesis ineficaz y la destrucción de precursores eritrocitarios inmaduros en médula ósea. El recién nacido suele destruir 0.6 g de Hb cada 24 horas. Menos importante (15%) es su producción a partir de otras proteínas del hemo (mioglobina, citocromo, catalasa, peroxidasa).

En el período fetal, la bilirrubina indirecta es rápidamente aclarada y metabolizada por el hígado materno. Tras el parto, el recién nacido debe ser capaz de metabolizarla, pero las enzimas están todavía inmaduras ^(65, 66).

1.3.2.- Transporte, conjugación y secreción de la bilirrubina

La bilirrubina en su forma simple (no conjugada) no es soluble, por lo que en la sangre se asocia a una proteína plasmática, la albúmina sérica, para permitir su transporte hacia el hígado.

La bilirrubina indirecta liberada a la circulación es transportada hasta el hepatocito unida a la albúmina. La albúmina posee dos puntos de unión para la bilirrubina indirecta: uno es de gran afinidad y resistencia a los desplazamientos de la bilirrubina por medicamentos aniónicos, y el otro punto es compartido por la bilirrubina y por los radicales aniónicos, pudiendo ser desplazados por ellos y difundirse a las células, ya que la bilirrubina libre atraviesa las barreras celulares. Los ácidos grasos libres se unen a la albúmina en el lugar de alta afinidad, desplazando la bilirrubina al sitio secundario, donde a su vez puede ser desplazada por los aniones produciendo bilirrubina libre. Es decir, la capacidad de

fijación de la albúmina disminuye por fenómenos de competición con aniones y también cuando el pH desciende.

Los aniones que compiten con la bilirrubina en su unión a la albúmina son exógenos: salicilatos, sulfamidas, oxacilina, diazepam, gentamicina, furosemida o endógenos: hematina, ácidos biliares y ácidos grasos ⁽⁶⁵⁾.

La bilirrubina es captada activamente por el polo sinusoidal de las células hepáticas, uniéndose a proteínas intracelulares Y y Z. La proteína Y o ligandina es indispensable; en el feto no existe y aparece a los 10 días de nacer. El fenobarbital incrementa la proteína Y. La proteína Z fija la bilirrubina cuando se satura la Y. Existe en la vida fetal y tiene afinidad por los ácidos grasos.

Estos transportadores llevan la bilirrubina indirecta al sistema retículo endoplasmático liso (microsomas). Allí se produce la conjugación ⁽⁶⁵⁾.

La bilirrubina liposoluble o no conjugada se conjuga con el ácido glucurónico y una pequeña porción con sulfatos. La enzima más importante que interviene en este proceso es la glucuroniltransferasa y la molécula formada es el diglucurónido de bilirrubina.

La bilirrubina conjugada es hidrosoluble; puede ser excretada por la bilis y lo hace al canalículo por un proceso dependiente de energía. Puede atravesar el filtro renal apareciendo en orina y como no es liposoluble no atraviesa la barrera hematoencefálica, no siendo tóxica para el cerebro.

La conjugación depende de la maduración funcional de UDPG deshidrogenasa (que está parcialmente desarrollada al nacer, particularmente en prematuros), del aporte de glucosa o de las reservas de glucógeno en el recién nacido. Así los procesos neonatales asociados con hipoglicemia (hijo de madre diabética, galactosemia y ayuno prolongado) producen hiperbilirrubinemia. Existen inductores enzimáticos como el fenobarbital. Otros son inhibidores, como pregnandiol de la leche materna y la novobiocina. El transporte intracelular es

realizado por los lisosomas que se acumulan en el polo biliar. Las vellosidades biliares celulares se abren hacia el capilar biliar. La eliminación es activa. Esta excreción puede ser inhibida por ampicilina, bromosuftaleina (BSP), tiazidas y productos colecistográficos. La bilirrubina pasa progresivamente desde los capilares biliares a los conductillos biliares y vías biliares extrahepáticas, llegando al duodeno ⁽⁶⁵⁾.

La bilirrubina conjugada pasa al intestino y en el colon, por acción de las bacterias intestinales, se reduce a estercobilinógeno, y urobilinógeno, que colorean las heces. Parte del estercobilinógeno es reabsorbido por el colon a la sangre y vuelve al hígado (circulación enterohepática ⁽⁶⁶⁾). (Figura 8)

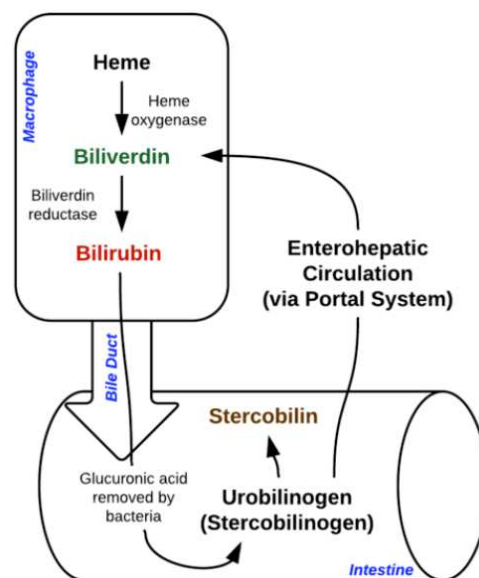


Figura 8: Metabolismo de la bilirrubina ⁽⁶⁷⁾

El estercobilinógeno y el urobilinógeno son oxidados (-2H) y se convierten en estercobilina y urobilina, siendo eliminados por las heces. En el recién nacido, debido a la escasa flora bacteriana intestinal, parte de la bilirrubina directa es hidrolizada por la betaglucuronidasa que la desconjuga a ácido glucurónico y bilirrubina no conjugada o indirecta, la cual es reabsorbida por vía enterohepática, o excretada ⁽⁶⁵⁾.

1.3.3.- Toxicidad de la bilirrubina

La bilirrubina se comporta como un “veneno celular”, produciendo toxicidad en diferentes órganos y tejidos corporales, mediada por la alteración de los procesos de respiración celular (desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y bloqueo en la producción de ATP) y de sistemas enzimáticos que ocasionan mal funcionamiento primero y luego muerte celular ^(62, 68, 69).

De esta forma y como se conoce, la toxicidad no se limita al sistema nervioso central, pudiendo observarse sus efectos a nivel renal (células tubulares), digestivo (células de la mucosa intestinal) y del páncreas. Pero es precisamente la lesión cerebral la que conlleva mayores secuelas y mortalidad. Evitarla es precisamente lo que ha generado la investigación al respecto ⁽⁶²⁾.

1.4.- Hiperbilirrubinemia neonatal

La hiperbilirrubinemia neonatal es una de las enfermedades más frecuentes, conlleva a un alto costo económico y emocional para los servicios de Neonatología y familiares de los pacientes. Causa gran malestar emocional en los padres por la necesidad de corroborar la normalidad de su recién nacido pudiendo perturbar el adecuado desarrollo del tratamiento y dar lugar a la aparición del síndrome del niño vulnerable. Gracias a los tratamientos eficientes de fototerapia se ha disminuido la frecuencia de exanguinotransfusión ^(70, 71).

La morbilidad asociada a enfermedad neonatal hiperbilirrubinémica; constituye un problema de salud y un problema social importante, por lo que es prioritario conocer su frecuencia.

La hiperbilirrubinemia neonatal se manifiesta como ictericia, siendo la coloración amarillenta de la piel y mucosas que refleja un desequilibrio temporal entre la producción y la eliminación de bilirrubina. Las causas de ictericia neonatal son múltiples y producen hiperbilirrubinemia directa, indirecta o combinada, de severidad variable ⁽⁷²⁾.

Existen varias clasificaciones de la hiperbilirrubinemia, elaboradas de acuerdo a diversos aspectos comprometidos en la enfermedad. Se ha clasificado en: **ictericia fisiológica** e **ictericia patológica**, para resaltar la ocurrencia de ictericia en la mayoría de los recién nacidos sin ninguna implicación patológica en el primer caso; en **hiperbilirrubinemia indirecta** e **hiperbilirrubinemia directa**, según estén elevados los valores de la bilirrubina no conjugada o de la conjugada; por último, según el mecanismo o los mecanismos de su producción, que por su interés e importancia se tratarán en los párrafos siguientes, resaltando que en determinados casos pueden estar involucrados uno o varios de ellos. (Cuadro 1)

A continuación se hará una revisión de las causas más frecuentes de ictericia en la etapa neonatal.

1.4.1.- Hiperbilirrubinemia Indirecta.

1.4.1.1.- Ictericia fisiológica del recién nacido

Ictericia es un concepto clínico que se aplica a la coloración amarillenta de piel y mucosas ocasionada por el depósito de bilirrubina. Hiperbilirrubinemia es un concepto bioquímico que indica una cifra de bilirrubina plasmática superior a la normalidad.

Clínicamente se observa en el recién nacido cuando la bilirrubinemia sobrepasa la cifra de 5 mg/dL. Puede detectarse blanqueando la piel mediante la presión con el dedo, lo que pone de manifiesto el color subyacente de piel y tejido subcutáneo. La ictericia se observa en primer lugar en la cara y luego progresa de forma caudal hacia el tronco y extremidades. La progresión cefalocaudal puede ser útil para la valoración del grado de ictericia.

La ictericia fisiológica es una situación muy frecuente (60% de recién nacidos) en el neonato a término, y se caracteriza por ser monosintomática, fugaz (2º a 7º

día), leve (bilirrubinemia inferior a 12,9 mg/dL si recibe lactancia artificial o a 15 mg/dL si recibe lactancia materna), y de predominio indirecto.

La mayoría de los recién nacidos desarrollan niveles de bilirrubina sérica no conjugada superiores a 2 mg/dL durante la primera semana de vida. Este valor crece normalmente en los recién nacidos a término hasta un promedio de 6-8 mg/dl a los tres días de vida y disminuye a menos de 1.5 mg/dL al décimo día en recién nacidos normales. Un aumento de hasta 12 mg/dL se considera dentro de límites fisiológicos ^(73, 74).

En los neonatos pretérmino, debido a que el transporte de bilirrubina y los sistemas de conjugación son inmaduros, la hiperbilirrubinemia puede persistir por un mayor tiempo, tanto como dos o tres semanas. En ellos el pico puede ser de 10-12 mg/dL al quinto día de vida y puede aumentar a más de 15 mg/dL.

Los niveles séricos de bilirrubinas generalmente no exceden los 15 mg/dL y frecuentemente, en forma espontánea, llegan a niveles normales. ^(74, 75).

Cuadro 1. Clasificación de la hiperbilirrubinemia según el mecanismo de producción ⁽⁷⁶⁾

1. AUMENTO EN LA PRODUCCION DE BILIRRUBINA

- 1.1. Enfermedad hemolítica del recién nacido.
- 1.2. Incompatibilidad ABO y Rh.
- 1.3. Carencias enzimáticas de los eritrocitos.
- 1.4. Alteraciones en la morfología eritrocitaria.
- 1.5. Fármacos y toxinas.
- 1.6. Infecciones bacterianas, víricas (CMV, hepatitis, sífilis, toxoplasmosis).
- 1.7. Hemoglobinopatías.
- 1.8. Sangre extravasada (cefalohematomas, hemorragia suprarrenal).
- 1.9. Policitemia.

2. DEFICIT DE TRANSPORTE

2.1. Prematuridad.

2.2. Hipoalbuminemia.

2.3. Aniones: exógenos (salicilatos, sulfamidas, oxacilina, cefalotina, gentamicina). Endógenos (hematina, ácidos biliares, ácidos grasos no esterificados).

3. DEFICIT DE CAPTACION

3.1. Enfermedad de Gilbert.

4. DEFICIT DE CONJUGACION

4.1. Fisiológica.

4.2. Alteración parcial del sistema glucuronil transferasa.

4.2.1. Fármacos: cloranfenicol, novobiocina, vitamina K, salicilatos, hidracidas, etcétera.

4.2.2. Síndrome de Lucey Driscoll.

4.2.3. Hipotiroidismo (retraso de maduración de la enzima).

4.2.4. Hipoxia.

4.3. Déficit de glucosa necesaria para la formación de UDPG.

4.3.1. Hipoglicemia.

4.3.2. Galactosemia.

4.3.3. Ayuno prolongado.

4.3.4. Pretérmino.

4.4. Déficit congénito de enzimas.

4.4.1. Enfermedad de Gilbert.

4.4.2. Enfermedad de Crigler-Najjar.

5. DEFICIT DE TRANSPORTE INTRACELULAR Y EXCRECION

5.1. Enfermedad de Dubin-Johnson.

5.1.1. Enfermedad de Rotor.

6. COLESTASIS

6.1. Colestasis intrahepática.

6.1.1. Déficit de alfa 1-antitripsina.

6.1.2. Galactosemia, tirosinosis, hipermetionemia, hipopituitarismo idiopático.

6.1.3. Fármacos (ampicilina, clorpromazina, bromosulfaleína).

6.1.4. Sepsis, hepatitis, infecciones intrahepáticas.

6.1.5. Fibrosis quística.

6.1.6. Síndrome de bilis espesa (hemólisis masiva, deshidratación grave).

6.2. Colestasis extrahepática.

6.2.1. Atresia de vías biliares.

6.2.2. Quiste de colédoco.

6.2.3. Páncreas anular, etcétera.

7. AUMENTO EN LA CIRCULACION ENTEROHEPATICA

7.1. Estenosis hipertrófica del píloro.

7.2. Atresia o estenosis intestinal.

7.3. Enfermedad de Hirschsprung.

7.4. Ileo meconial.

7.5. Ileo paralítico.

7.6. Sangre deglutida.

7.7. Lactancia materna.

7.8. Ayuno prolongado.

Por razones aún no bien conocidas, los recién nacidos asiáticos tienen un pico más alto de niveles de bilirrubina e ictericia más prolongada ⁽⁷⁵⁾.

La hiperbilirrubinemia fisiológica se puede atribuir a los siguientes mecanismos:

1. Una mayor carga de bilirrubinas sobre la célula hepática, debido a que existe un mayor volumen eritrocitario por kilogramo de peso al compararlo con los adultos, menor vida media de los eritrocitos fetales (90 días) en comparación con 120 días de vida efectiva en los adultos; mayor resorción de bilirrubina del intestino por la circulación enterohepática ^(77, 78).
2. Una defectuosa captación de bilirrubina del plasma.
3. Conjugación defectuosa por insuficiencia del complejo enzimático (glucuronil-transferasa).
4. Una menor excreción de bilirrubina.

La intensidad con que estos mecanismos actúan está relacionada fundamentalmente con el grado de madurez del recién nacido y pueden ser más activos en condiciones como hipoxia, acidosis, tasa de pigmentos hemáticos, nivel de ácidos grasos libres e hipotermia ^(77, 78).

El diagnóstico de ictericia fisiológica libera de la búsqueda de otras causas para explicar la ictericia. El manejo de esta entidad suele consistir en observación en el hogar.

1.4.1.2.- Ictericia asociada a la lactancia materna.

La asociación entre lactancia materna e ictericia neonatal es un hecho aceptado en la actualidad, tanto en recién nacidos sanos a término, como en prematuros ^(79, 80).

Es una patología que puede llegar a producir complicaciones graves, como la encefalopatía bilirrubínica, y por lo tanto en la que se pueden requerir pruebas de

laboratorio e intervenciones terapéuticas, incluyendo la hospitalización del recién nacido, con las consiguientes complicaciones y costos que esto genera ⁽⁸¹⁾.

Ya en el siglo XIX se tuvo la impresión de que la leche materna estaba implicada en la producción de la hiperbilirrubinemia neonatal, pero no fue sino en los inicios de la década de los 60 del siglo XX, cuando se demostró que los recién nacidos alimentados exclusivamente con leche materna presentan ictericia en grado moderado y severo, en mayor proporción que los recién nacidos alimentados con fórmulas industrializadas, tanto en la primera semana de vida como a mayor edad.

El 13% de los neonatos alimentados con leche materna alcanzan cifras de bilirrubina ≥ 12 mg% y el 2% alcanzan cifras de bilirrubina ≥ 15 mg%, mientras que los niños alimentados con leche de fórmula alcanzan las cifras mencionadas de bilirrubina en apenas el 4% y el 0.3% respectivamente ⁽⁷⁹⁾.

Se ha podido demostrar que los recién nacidos a término y sanos que son alimentados con leche materna, tienen entre 3 y 4 veces más posibilidad de desarrollar ictericia moderada y severa que los alimentados con biberón ⁽⁸⁰⁾.

Por otro lado, también se ha demostrado en varios estudios que la ictericia por lactancia materna puede prolongarse semanas o meses, y además que es más frecuente en la actualidad, por el aumento de madres que deciden amamantar a sus hijos ^(73, 79, 81-83).

La ictericia asociada a la leche materna se caracteriza por la elevación de la bilirrubina no conjugada (indirecta) en neonatos, en quienes no se encuentra otra causa de la misma. Se han podido constatar dos formas de presentación:

1. Forma temprana o ictericia por lactancia materna, con un valor máximo de bilirrubina mayor de 12 mg% entre el tercero y sexto días de vida y que desaparece aproximadamente a las tres semanas ^(81, 84).

2. Forma tardía o síndrome de ictericia por leche materna, con un pico de bilirrubina mayor de 10 mg% entre el quinto y decimoquinto días de vida, pudiendo persistir hasta por nueve semanas ^(74, 84).

Es importante anotar que estas dos formas descritas de ictericia por lactancia materna, pueden “sobreponerse” a la llamada ictericia fisiológica y que su diferencia sea más cuantitativa que cualitativa, o sea, por los valores de bilirrubina más altos que se alcanzan en la ictericia asociada a la lactancia materna.

Por otro lado, faltan estudios para determinar si la clasificación en forma temprana y tardía sea realmente adecuada y de utilidad práctica; o si por el contrario, son entidades distintas o, lo más probable, que sean una sola entidad con una forma “bimodal” de presentación.

No se ha podido demostrar que la hiperbilirrubinemia por lactancia materna se deba a un aumento de la producción de la bilirrubina, por lo tanto, los estudios se han encaminado a descubrir alteraciones en la excreción de la bilirrubina ⁽⁸⁶⁾.

1.4.1.3.- Ictericia por incompatibilidad del factor Rh.

No cabe duda que desde que Landsteiner descubrió el sistema Rh, la comprensión y aclaramiento de la fisiopatología de la eritroblastosis fetal, así como su prevención y tratamiento, han tenido importantes avances, tanto en el campo obstétrico, como en el neonatal ⁽⁸⁷⁾.

La administración profiláctica de inmunoglobulina AntiD, aprobada por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos de América (FDA) en 1968 ha disminuido sustancialmente los casos de mujeres isosensibilizadas y la falta de su aplicación, según las recomendaciones del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), ha evitado la desaparición de esta entidad. Es así como los pediatras y los neonatólogos atienden cada vez menos casos de isoimmunización por factor Rh y también menos graves: unos 11 casos por cada 10.000 nacidos vivos ^(88, 89).

Los avances en el cuidado del embarazo de alto riesgo - amniocentesis, cordocentesis, ecografía, Doppler- y del recién nacido enfermo – ventilación mecánica, antibióticos de amplio espectro, ECMO (membrana de oxigenación extracorpórea) han incrementado sustancialmente la supervivencia perinatal por isoimmunización Rh a valores del 90% en fetos no hidrópicos y 82% en hidrópicos ^(90, 91).

Estudios por citometría de flujo han demostrado que pequeñas transfusiones fetomaternas ocurren con mucha frecuencia en los embarazos. Eritrocitos fetales que contienen algún antígeno heredado del padre y que no lo posee la madre, acceden a la circulación materna, se forman anticuerpos específicos (isoimmunización). Estos anticuerpos que corresponde a la clase IgG atraviesan la placenta y se unen a los hematíes fetales, los cuales son destruidos fundamentalmente en el bazo (macrófagos y linfocitos K y NK). La hemólisis consiguiente llevará a la anemia, acontecimiento fisiopatológico clave en esta enfermedad.

El antígeno D del sistema Rh es la causa más común de isoimmunización, pero se han descubierto más de 43 antígenos capaces de producir enfermedad hemolítica. Los más importantes en el sistema Rh son el D, C, c, E, e. Otros sistemas como el Kell, Duffy o Kidd tienen también importancia clínica. Dado que los hechos fisiopatológicos son los mismos, nos referiremos a la enfermedad Rh. La incompatibilidad del sistema ABO representa unos dos tercios de los casos de incompatibilidad pero no tiene afectación prenatal y la postnatal es leve-moderada, de aquí que su interés sea relativo y suela incluirse en el diagnóstico y manejo de las hiperbilirrubinemias. Es por eso que la identificación de la gestante Rh (-) y la determinación de si está o no sensibilizada, juegan un papel fundamental en la prevención de la eritroblastosis fetal y de la hiperbilirrubinemia neonatal. Aunque se han informado casos de encontrar anticuerpos contra el antígeno D en madres Rh (+), debidos posiblemente a isosensibilización por subgrupos del Rh estos son mínimos por ahora y muy seguramente aumentarán a medida que los casos por el antígeno D se disminuyan ⁽⁹²⁾.

Se ha demostrado que en muchas situaciones clínicas hay paso de glóbulos rojos Rh(+) fetales al torrente sanguíneo materno Rh(-) y son los siguientes ⁽⁸⁸⁾:

a) Procesos fisiológicos:

Anteparto: transfusión feto materna
Intraparto: transfusión feto materna.

b) Procesos patológicos:

Aborto espontáneo.
Embarazo ectópico.
Desprendimiento prematuro de placenta.
Traumatismo abdominal.

c) Procedimientos obstétricos:

Muestreo de vellosidades coriónicas (CVS).
Amniocentesis.
Muestreo percutáneo de sangre umbilical (PUBS).
Versión cefálica externa.
Extracción manual de la placenta.
Aborto terapéutico.

d) Iatrógenas:

Administración de productos de la sangre autólogos.

Esto ocasiona la producción de anticuerpos contra el antígeno D del Rh, tanto de IgM como de IgG. Las IgM no atraviesan la barrera placentaria por ser de gran peso molecular (19 s) pero las IgG de menor peso molecular (7s) sí la atraviesan, llegando al torrente sanguíneo fetal cubriendo al eritrocito Rh (+), con lo que se atraen macrófagos que se adhieren a él y causan hemólisis extravascular en el bazo ⁽⁹³⁾.

Esto a su vez ocasiona un aumento de la eritropoyesis, tanto medular como extramedular, para compensar la pérdida de eritrocitos. Hay entonces hipertrofia

de las células hemopoyéticas en hígado y bazo, lo que lleva a hipertensión portal y ascitis, exacerbada ésta por disminución de la producción de albúmina, lo que conduce a anasarca (Hidrops).

Esta habilidad compensadora fetal para la anemia y el equilibrio ácido básico, se mantienen hasta que el hematocrito se reduce 50%. El gasto cardiaco fetal se deteriora, entonces, produciéndose una acumulación de lactato con la consiguiente acidosis, que sumada a la hipoxia, empeoran aún más el funcionamiento cardiaco, pudiendo llegar, aunque en pocas ocasiones a la falla cardiaca fetal y la muerte.

Los productos de la hemólisis son derivados vía placentaria hacia la circulación materna, para ser metabolizados. Después del nacimiento ese aumento en la producción de bilirrubinas, sumado a la inmadurez de los mecanismos hepáticos de transporte (Ligandina Y) y de glucuronización, puede producir hiperbilirrubinemia de diversos grados de severidad, con el riesgo de kernicterus. Cabe resaltar que la atención en sala de partos de un recién nacido hidrópico requiere de técnicas especiales ^(87, 94).

Tiene diversos grados de severidad. Es posible que hasta en un 50% de los casos, el recién nacido no presente ictericia importante, o que en otras situaciones menos frecuentes, nazca un recién nacido hidrópico. Los signos principales de enfermedad hemolítica en el recién nacido son ictericia, palidez, hepato y esplenomegalia.

Hemólisis, anemia, eritropoyesis extramedular fundamentalmente en el hígado, hipertensión portal y ascitis, esta es la secuencia fisiopatológica inicial. También puede aparecer insuficiencia cardiaca, hipoalbuminemia e hipoxia sobre todo a nivel del endotelio vascular que favorece la salida del líquido al espacio extravascular. Todo ello determinará un acúmulo de agua en el feto denominado hidropesía. El hidrops en sus diversos grados es característico de las formas graves de la enfermedad.

El problema clave es la anemia y debe evaluarse por los antecedentes, títulos maternos y evolución ecográfica incluido el estudio por Doppler. Las imágenes de un feto hidrópico son concluyentes y el halo cefálico, el derrame pleural y/o pericárdico y la ascitis (el primer signo en aparecer) son inequívocos. El problema está en controlar el proceso antes de que aparezca la hidropresía.

El polihidramnios y el edema placentario preceden al hidrops y son datos ecográficos de gran interés. También los registros cardiotocográficos externos pueden ayudar, la anemia fetal puede registrarse como taquicardia con gráfica silente o con poca variabilidad, aunque a veces no es definitivo.

Liley, en 1961 reportó la asociación entre el grado de anemia fetal y la elevación de la densidad óptica en el líquido amniótico a 450 nm. El aumento se debe a la presencia de bilirrubina desde las secreciones traqueales fetales. El estudio revolucionó el manejo de la enfermedad, pero hoy en día no se usa por su imprecisión antes de las 26 semanas y como toda técnica cruenta tiene sus complicaciones.

La toma de sangre fetal mediante funiculocentesis (punción en el lugar de implantación de la vena umbilical en la placenta) es el método de elección cuando es imprescindible conocer el grado de anemia fetal. La técnica es rutinaria en los centros en que se manejan estos pacientes y sirve tanto de diagnóstico como para el tratamiento.

La medida de la velocidad del pico sistólico en la arteria cerebral media del feto mediante Doppler permite averiguar la anemia fetal sin emplear métodos invasivos. La evolución de este parámetro y el encontrar una velocidad mayor de 1.5 veces la media establecida es útil para sospechar la anemia fetal incluso para indicar una transfusión intrauterina.

La ictericia suele manifestarse en las primeras 24 horas de vida; a veces lo hace a las cuatro o cinco horas del nacimiento, con un pico máximo al tercero o cuarto día ⁽⁷²⁾.

El grado de anemia refleja la severidad de la hemólisis y la capacidad de la médula ósea del niño para compensarla. La palidez es el signo clínico que nos orienta al diagnóstico de anemia y la reticulocitosis a la capacidad de respuesta. La hepato y esplenomegalia se presenta por la hematopoyesis extramedular, pudiendo ser agravadas por hipertensión portal y falla cardíaca ⁽⁹⁵⁾.

Entre los hallazgos de laboratorio encontramos:

- Anemia, de diversos grados de severidad.
- Reticulocitosis, generalmente importante.
- Bilirrubinas elevadas, a expensas de la fracción indirecta y con niveles generalmente importantes.
- Prueba de Coombs directa positiva, que indica la isoimmunización de la madre.

Hasta hace poco tiempo la única posibilidad que existía para conocer el Rh fetal era la obtención de células fetales mediante funiculocentesis y su determinación. Posteriormente se pudo determinar el gen en las células obtenidas por amniocentesis.

Hoy día, la práctica habitual es determinar genéticamente el Rh fetal mediante amplificación PCR en partículas de ADN fetal extraídas del plasma materno, lo que facilita enormemente la prueba evitando los procedimientos invasivos.

1.4.1.4.- Ictericia por incompatibilidad ABO

Es ocasionada por la interacción entre los anticuerpos maternos anti-A o anti-B de una madre con grupo O, con los eritrocitos A o B del recién nacido. Se estima que el 20% de todos los embarazos se asocian con incompatibilidad ABO, pero la frecuencia de enfermedad hemolítica grave es muy baja.

Los anticuerpos anti-A y anti-B se encuentran normalmente en el suero de las madres del grupo O, A y B, pero la enfermedad hemolítica está virtualmente limitada a los niños A o B de madres de grupo O. Estos anticuerpos pueden ser de tipo IgA, IgM o IgG, pero sólo los anticuerpos IgG atraviesan la placenta y son los responsables de la producción de la enfermedad. La enfermedad hemolítica tiende a ocurrir en hijos de mujeres con niveles elevados de IgG anti-A y anti-B. Los eritrocitos del recién nacido tienen menos sitios antigénicos A y B este hecho sería el responsable de la prueba de Coombs débilmente positiva o negativa en niños con enfermedad hemolítica ABO. El diagnóstico de la enfermedad hemolítica ABO es sugerido por la aparición de ictericia en las primeras 24 horas, hijo A o B de una madre O, hiperbilirrubinemia indirecta y un elevado número de esferocitos en la sangre ⁽⁹⁶⁾.

1.4.1.5. Otras causas de ictericia indirecta

Otros síndromes hemolíticos congénitos que suelen presentarse con hiperbilirrubinemia indirecta en el período neonatal incluyen la esferocitosis hereditaria y la deficiencia de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa ⁽⁷⁴⁾.

Síndrome de Crigler-Najjar

El síndrome de Crigler-Najjar o ictericia no hemolítica familiar, es una causa de hiperbilirrubinemia no conjugada. El recién nacido presenta en forma temprana ictericia severa sin acolia ni coluria. No hay visceromegalias ni anemia hemolítica. Es relativamente frecuente el kernicterus, si no se hace un tratamiento adecuado. En dichos pacientes la enzima difosfato uridin (UDP) glucuronil transferasa está ausente ⁽⁹⁷⁾.

Síndrome de Gilbert

En estos pacientes la ictericia es debida a una pobre conjugación de la bilirrubina a nivel hepático. La actividad de la enzima UDP-glucuronil transferasa es menos de la mitad de la normal, por lo que se produce una hiperbilirrubinemia de tipo no

conjugada. La deficiencia es hereditaria, de tipo autosómica dominante con penetrancia variable. El diagnóstico es difícil si no se dispone de la historia familiar. El tratamiento no es necesario ⁽⁷⁴⁾.

Hipotiroidismo

Hasta un 20% de recién nacidos con hipotiroidismo pueden tener hiperbilirrubinemia no conjugada, por más de dos semanas. No hay una tasa aumentada de hemólisis, pero sí hay disminución en el flujo biliar ⁽⁷⁴⁾.

1.4.2.- Hiperbilirrubinemia Directa.

1.4.2.1.- Fibrosis quística

Es un desorden genético autosómico recesivo, relativamente frecuente en niños de raza blanca (un caso por cada 2000 nacidos vivos). La ictericia suele presentarse en los recién nacidos que lo padecen ⁽⁹⁸⁾.

1.4.2.2.- Fructosemia

La ausencia congénita de dos enzimas que intervienen en el metabolismo de la fructosa puede resultar en ictericia obstructiva y disfunción hepática grave en el recién nacido. La forma más común resulta de la deficiencia de la enzima fructosa 1-fosfato aldolasa. Esta entidad se hereda en forma autosómica recesiva ⁽⁷⁴⁾.

1.4.2.3.- Galactosemia

La galactosemia es un error en el metabolismo de los carbohidratos que produce una severa enfermedad hepática colestásica en la población en periodo neonatal. La forma más frecuente es la causada por la deficiencia de la enzima galactosa 1-fosfato uridiltransferasa. Este defecto tiene herencia autosómica recesiva ⁽⁷⁴⁾.

1.4.2.4.- Deficiencia de α 1- antitripsina

Es uno de los errores del metabolismo más frecuentes en los recién nacidos. Los pacientes que padecen con la forma homocigota de la enfermedad, tienen aproximadamente un 10% de α 1- antitripsina normal en plasma y son de riesgo

para desarrollar la enfermedad clínica. Cursan con hiperbilirrubinemia directa en las primeras semanas de vida y signos de daño hepatocelular. Igualmente, suelen cursar con hepatoesplenomegalia ⁽⁷⁴⁾.

1.4.2.5.- Tirosinemia

Es un desorden heredado en forma autosómica recesiva, que consiste en alteración del metabolismo de la tirosina y la metionina, con la consiguiente falla hepática progresiva ⁽⁹⁹⁾.

1.4.2.6.- Síndrome de Dubin-Johnson

Este síndrome consiste en la acumulación de pigmento de melanina a nivel centrolobular, evidenciado por biopsia hepática. Se caracteriza por una hiperbilirrubinemia de tipo directo, de presentación familiar. Las manifestaciones clínicas generalmente se presentan después de los dos años de edad. El pronóstico es excelente ⁽⁷⁴⁾.

1.4.2.7. Síndrome de Rotor

Anteriormente se consideraba como una variante del síndrome de Dubin-Johnson. La biopsia hepática es normal así como su función. No está asociada a hemólisis y la causa es aún desconocida ⁽⁷⁴⁾.

1.4.2.8.- Colestasis asociada a nutrición parenteral total

Los recién nacidos de muy bajo peso y que reciben nutrición parenteral total (NPT) por un período mayor a dos semanas constituyen la población más frecuentemente afectada. La ecografía hepática puede demostrar una vesícula biliar distendida. La causa de enfermedad hepática asociada a NPT no está completamente determinada ⁽¹⁰⁰⁾.

1.4.2.9. Enfermedades infecciosas

Principalmente las infecciones perinatales crónicas como toxoplasmosis, rubeola, infección por citomegalovirus, sífilis, hepatitis B, etcétera son una causa muy importante de colestasis en la edad neonatal.

Por otro lado la sepsis se asocia frecuentemente con hiperbilirrubinemia de tipo directo y hepatomegalia en este grupo de niños, aunque la ictericia, como primera manifestación de sepsis es rara.

Las infecciones pueden ser bacterianas, principalmente por enterobacterias y por cocos y bacilos gram positivos como *Staphilococcus aureus* y *L. monocytogenes*. Igualmente importantes son las infecciones por agentes virales^(101, 102).

1.4.2.10. Atresia de vías biliares

La atresia de vías biliares es una entidad obstructiva de los conductos biliares debido a un proceso obliterativo de causa aún poco clara. La incidencia es aproximadamente de 1 en 15.000 nacidos vivos; con ligero predominio de sexo femenino y sin predilección racial⁽⁷⁴⁾.

Inicialmente se atribuyó la atresia de vías biliares a una falla en la recanalización del árbol biliar. Una causa genética no se ha podido demostrar. Al menos 15% de los casos están asociados con el síndrome de poliesplenia implicando un evento embriológicamente temprano asociada con este síndrome⁽¹⁰²⁾.

La teoría de Landing de la coleangiopatía obstructiva infantil sugiere que un único proceso, probablemente viral causa una hepatitis neonatal, atresia biliar o un quiste de colédoco. Un reovirus tipo 3 ha sido implicado en la etiología⁽¹⁰³⁾.

El diagnóstico temprano y el procedimiento de portoenterostomía es esencial para mejorar el pronóstico en estos pacientes. Si se realiza antes de los 2 meses de edad, tiene resultados adecuados en más del 90% de los casos. La escanografía

isotópica con TC99m es extremadamente útil en la evaluación diagnóstica de pacientes con hiperbilirrubinemia directa.

La biopsia hepática percutánea también es útil para confirmar la sospecha clínica. Los hallazgos de fibrosis proliferación de conductos biliares y éstasis canalicular son hallazgos compatibles con el diagnóstico de atresia de vías biliares ⁽⁷⁴⁾.

1.5.- Evaluación inicial del recién nacido Ictérico.

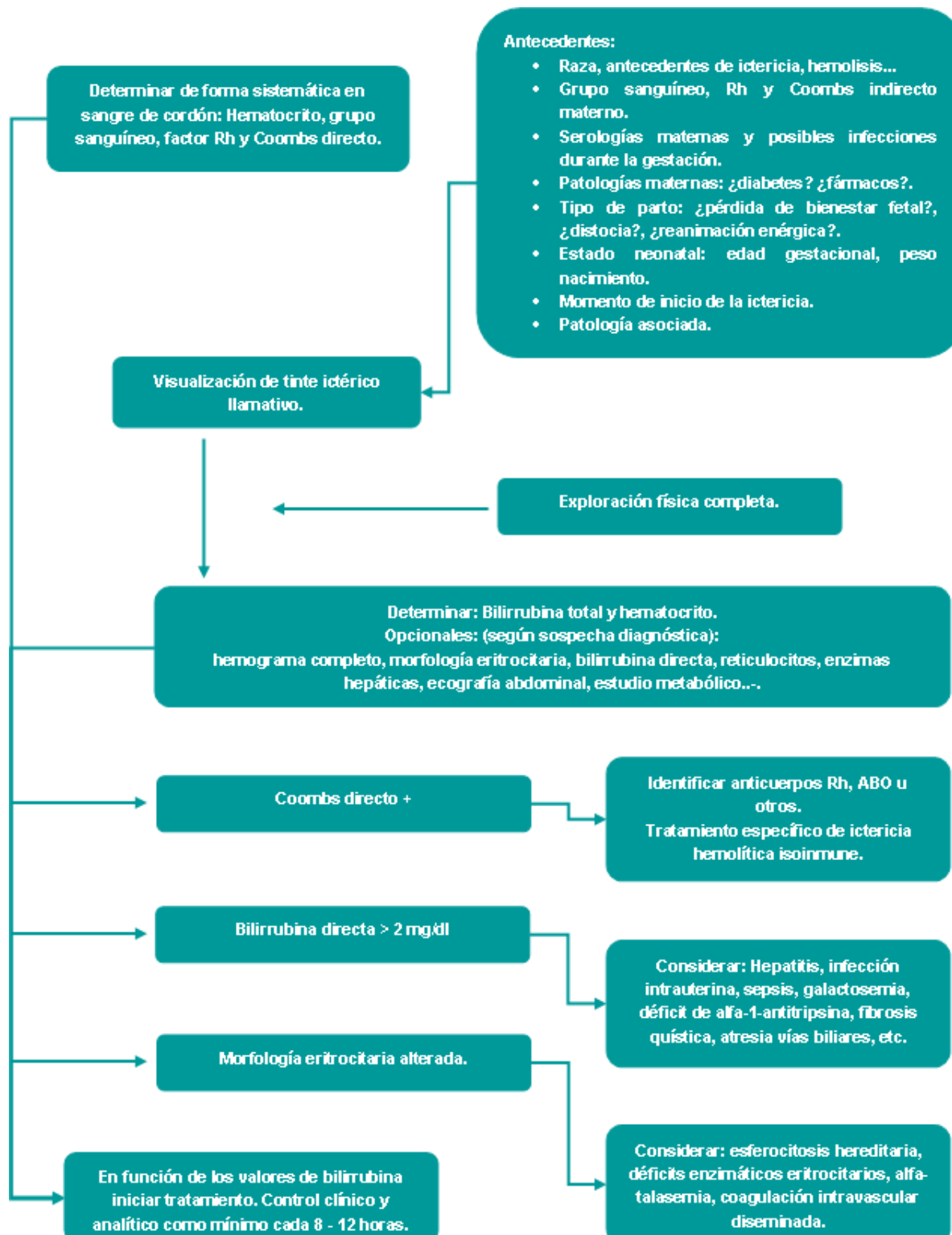
La evaluación inicial de un recién nacido icterico se debe efectuar no tanto con el fin de encontrar la causa de su ictericia, sino para decidir su manejo, definiendo si se necesita o no hospitalización para tratamiento adecuado, con miras a evitar el kernicterus ^(77, 104).

1.5.1. Evaluación clínica

1.5.1.1.- Anamnesis

Es importante investigar los antecedentes familiares de anemias hereditarias, diabetes materna, enfermedad hepática, fibrosis quística, ictericia neonatal en anteriores hermanos, historia de trastornos metabólicos, etc.⁽⁷²⁾. (Cuadro 2)

Otra información relevante es la concerniente al curso y evolución del embarazo actual. Es necesario averiguar sobre infecciones, hemorragias u otra patología propia del embarazo, lo mismo que la ingestión de fármacos o la exposición a tóxicos. Otros aspectos importantes son los relacionados con el parto. Debe tenerse en cuenta factores como el tipo de presentación, trauma perinatal, ruptura prematura de membranas ovulares, parto instrumentado y necesidad o no de reanimación, corioamnionitis, puntuación de Apgar, etc. En el recién nacido son datos importantes la edad de inicio de la ictericia, la evacuación de meconio, dificultades en la alimentación o rechazo a las tomas, presencia de vómito, hipotermia, fiebre, diarrea, alteraciones del estado de la conciencia, alimentación con leche materna, etcétera.

Cuadro 2. Algoritmo diagnóstico de la ictericia⁽⁷²⁾

1.5.1.2. Examen físico

Como ya se mencionó, la ictericia, la palidez y la hepato esplenomegalia son signos importantes en la evaluación de un recién nacido icterico. En las situaciones específicas, son evidentes los signos clínicos de la enfermedad de base.

El grado de ictericia puede ser inferido haciendo presión sobre la piel de la región esternal, lo cual revela el color icterico de la piel. La ictericia es vista primero en la cara, luego en el tronco, progresando caudalmente hacia las extremidades; cuando compromete plantas y palmas es severa. Es importante determinar la edad gestacional del recién nacido, antropometría, identificar signos de sepsis y de infección perinatal crónica e investigar la presencia de edema, hematomas, petequias, anomalías congénitas, etcétera.

1.5.1.3. Sospecha diagnóstica según la edad de aparición de la ictericia

El siguiente esquema ayuda de alguna manera a determinar la posible etiología de la ictericia, según la edad postnatal de aparición:

1º día de vida

- Incompatibilidad sanguínea (ABO, Rh).
- Infección perinatal crónica.

2º - 3º día de vida

- Incompatibilidad ABO.
- Sepsis (E. coli, Pseudomonas, klebsiella, cocos Gram negativos).
- Policitemia.
- Sangre extravasada (cefalohematoma).
- Ictericia fisiológica.
- Hemolítica congénita (enzimopatías, hemoglobinopatías, etcétera.).
- Hemolíticas adquiridas (infecciones, fármacos, CID).

4º - 5º día de vida

- Lactancia materna.
- Sepsis.
- Hijo de madre diabética.
- Síndrome de Crigler - Najjar y Gilbert.

Después de la primera semana

- Estenosis hipertrófica de píloro.
- Hipotiroidismo.
- Hepatitis neonatal (de células gigantes).
 - Infección adquirida en el período neonatal.
 - Atresia de conductos biliares, quiste del colédoco.
- Galactosemia.
- Tirosinemia.
- Síndrome Turner.
- Sepsis.
- Anemias hemolítica congénitas.

Después del primer mes

- Bilis espesa.
- Colestasis.
 - Infecciones congénitas.
 - Crigler - Najjar.
 - Atresia biliar
 - Galactosemia, hipotiroidismo.

1.5.1.4. Pruebas de laboratorio

Se ha considerado que existen pruebas de primera fase en el estudio inicial de un recién nacido icterico. Así, un hemograma completo es necesario, con niveles de hemoglobina, hematocrito, recuento de reticulocitos, hemoclasificación de la madre y del recién nacido, Rh, Coombs directo y niveles de bilirrubina.

Se recomienda tomar niveles de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa a aquellos niños con ascendencia asiática o del área mediterránea se presentan niveles de bilirrubina mayores a 15 mg/dL en forma tardía. Con estos exámenes se puede clasificar a la mayoría de los recién nacidos con ictericia y adoptar el manejo inicial.

Existen estudios que sugieren que el hemograma completo no es necesario, ya que aumenta los costos y no aporta mayor información. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la toma de exámenes de laboratorio por punción en los recién nacidos puede ser una puerta de entrada de microorganismos al alterar la barrera natural de defensa de la piel y el repetir estas punciones aumenta el riesgo de infecciones y hospitalización prolongada, sin olvidar que el procedimiento es causa de dolor, el cual, altera algunas variables vitales del neonato, a lo que se le suma la inexperiencia del personal que debe tomar la muestra sometiendo al recién nacido a múltiples punciones ⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾.

1.6.- Tratamiento

1.6.1. Generalidades

El objetivo de la intervención terapéutica en los recién nacidos ictericos es mantener las cifras de bilirrubinas dentro de unos límites considerados como seguros. Las modalidades terapéuticas a considerar son la fototerapia y la exanguinotransfusión como pilares de manejo del recién nacido icterico aunque existen otras terapias de tipo farmacológico que administradas en forma profiláctica o concomitantemente con la fototerapia pudieran tener algún beneficio.

1.6.2. Fototerapia

Hacia finales de la década de los 50 se observó que la exposición de los recién nacidos a la luz solar o a lámparas fluorescentes azules producía una disminución

en la concentración sérica de bilirrubina. Desde entonces la fototerapia ha sido un pilar fundamental en el manejo de la hiperbilirrubinemia neonatal ⁽⁶²⁾.

1.6.2.1. Mecanismo de acción

La fototerapia con longitudes de onda de 450 nm a 500 nm, ha probado ser altamente efectiva para disminuir los niveles de bilirrubina en los recién nacidos ictericos, trabajando en tres niveles:

1. Absorción de la luz en la piel por la molécula de bilirrubina.
2. Fotoconversión de la molécula de bilirrubina a una estructura diferente.
3. Excreción por la orina y materia fecal de un producto soluble en agua.

Actúa por fotoisomerización y fotooxidación de la bilirrubina que se encuentra en la piel, produciendo derivados conjugados solubles que se eliminan por el riñón y por aparato digestivo. Es relativamente de bajo costo y evita las complicaciones de un procedimiento invasivo como la exanguinotransfusión. Además, produce una reducción prolongada en la concentración de bilirrubinas ^(75, 107).

Su eficacia está influenciada por la edad gestacional, peso al nacer, y edad postnatal del niño, como también la etiología de la ictericia y la emisión espectral e intensidad (dosis) de la luz ⁽¹⁰⁸⁾.

La bilirrubina a bajas concentraciones es un antioxidante eficiente. La fototerapia es inefectiva para producir reducciones de la concentración de bilirrubinas a niveles menores de 100 mmol/l. Por lo tanto no altera esta propiedad ⁽¹⁰⁹⁾.

La eficacia, no solamente aumenta con el incremento de la bilirrubinas, sino también con la intensidad de la luz. Un 50% de la disminución se logra dentro de las primeras 24 horas con concentraciones de bilirrubinas alrededor de 255 mmol/l usando por ejemplo la luz azul, que tiene la misma emisión espectral que el espectro de absorción de la bilirrubina.

1.6.3.- Exanguinotransfusión

Este procedimiento, el primero utilizado con éxito en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia, se basa en la remoción mecánica de la sangre del recién nacido y su remplazo por sangre de un donador compatible.

Permanece como la terapia estándar cuando los niveles de bilirrubina se acercan a los tóxicos para el sistema nervioso central ⁽⁷⁵⁾.

La exanguinotransfusión de doble volemia (160 a 200 mL/kg) remueve cerca de 85% de los glóbulos rojos circulantes y reduce la concentración de bilirrubina en cerca del 50%. Posterior al procedimiento puede ocurrir hiperbilirrubinemia de rebote por paso de la bilirrubina de los tejidos a la circulación. La fototerapia debe ser utilizada concomitantemente, esto es antes, durante, y después del procedimiento ⁽¹⁰⁴⁾.

1.6.3.1. Objetivos

- Eliminar bilirrubinas del espacio intravascular.
- Eliminar hematíes sensibilizados con el anticuerpo.
- Eliminar anticuerpo libre en suero.
- Corregir la anemia.

1.6.4.- Terapéutica farmacológica

Mesoporfirina de estaño: en los últimos años se ha planteado una estrategia de terapéutica farmacológica de la ictericia neonatal que se basa en enfocar el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal, no cuando la bilirrubina ya está elevada mediante su transformación en lumibilirrubina, como realiza la fototerapia o su remoción de la circulación como en el caso de exanguinotransfusión, sino inhibiendo la producción de bilirrubina a través de un efecto competitivo sobre la hem-oxigenasa, enzima fundamental del catabolismo del hem ⁽¹¹⁰⁻¹¹²⁾.

La mesoporfirina, fármaco aprobado por la FDA para investigación no ha sido aprobado aún para la comercialización, “cuando sea aprobada podría tener una inmediata aplicación en la prevención de la necesidad de exanguinotransfusión en niños que no responden a fototerapia. Hay actualmente evidencia que sugiere que la hiperbilirrubinemia puede prevenirse o tratarse efectivamente con mesoporfirina de estaño (SnMP)”⁽¹¹³⁻¹¹⁵⁾.

1.7.- Consideraciones terapéuticas en las Isoinmunización ABO y Rh.

1.7.1.-Indicación de exanguinotransfusión:

- **Isoinmunización ABO:** según las curvas de evolución de la bilirrubina, sumando 2 puntos a la bilirrubina total obtenida. Nunca pasar de 20 mg/dL de bilirrubina total real, no corregida.
- **Isoinmunización Rh:** en cualquiera de las siguientes circunstancias:
 - a) Hidrops fetalis.
 - b) Bilirrubina de cordón, o inmediata al nacimiento; \geq a 5 mg/dL y hemoglobina $<$ 11 g/dL (hematócrito $<$ 33%).
 - c) Aumento horario de bilirrubina \geq 1 mg/dL/hora, a pesar de FT.
 - d) Aumento horario de bilirrubina \geq 0,5 mg/dL/hora y hemoglobina entre 11-13 g/dL (hematócrito entre 33 y 39%), a pesar de FT.
 - e) Bilirrubina \geq 20 mg/dL o impresión de que alcanzará esa cifra con la velocidad que asciende.
 - f) Progresión rápida de la anemia (hemólisis muy activa) aunque la bilirrubina esté controlada con FT.
 - g) La necesidad de practicar varias ET vendrá determinada por las mismas indicaciones.

1.7.2.-Controles Analíticos a la Isoinmunización Rh

El patrón clínico de la isoinmunización Rh se ha visto modificado radicalmente en los últimos años, gracias a la terapéutica prenatal con las transfusiones intrauterinas (TIU) de sangre Rh negativa. Al minimizarse la hemólisis postnatal, las cifras de bilirrubina ascienden relativamente poco y la ictericia se puede tratar con medidas conservadoras como la fototerapia o la gamma-globulina Ev, sin requerir en la mayoría de casos la práctica de exanguinotransfusión. Sin embargo, estos niños requieren un control periódico clínico y analítico, para descartar la anemia tardía hiporregenerativa y valorar la respuesta medular. Es, sobre todo en este grupo de RN tratados con TIU, en los que se aconsejan los controles detallados a continuación:

Sangre de cordón (o al ingreso)

Hematocrito, bilirrubina, grupo y Rh, Coombs directo e indirecto con titulación y test de Kleihauer. Si se han practicado varias TIU puede ser informado inicialmente como Rh negativo y Coombs directo negativo, correspondiente a la sangre transfundida.

Durante el ingreso

Hematocrito y bilirrubina cada 4 a 6 horas los primeros días de vida. Antes y después de cada ET: hematocrito, bilirrubina y Coombs indirecto con titulación.

A los 7 días (o previo al alta) y cada 7 a 15 días hasta los 3 meses

Control de la anemia tardía (hematócrito), control de la gravedad de la isoinmunización y su tratamiento (Coombs indirecto con titulación y test de Kleihauer), control de la evolución de la hemólisis (bilirrubina total y directa) y control de los mecanismos compensadores (reticulocitos). Si existe una anemia tardía hiporregenerativa grave, es de gran utilidad el tratamiento con

eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) como se ha indicado anteriormente.

1.7.3.- Tratamiento de la Anemia Fetal

Tras dos décadas de uso de transfusiones intraperitoneales para corregir la anemia, se pasó al más preciso y eficaz método de transfundir tras funiculocentesis directamente en la vena umbilical fetal. Los resultados han mejorado sensiblemente (doble supervivencia) que cuando se empleaba en peritoneo.

La transfusión está indicada si el feto es menor de 32 semanas y el Hto > 30%. Antes de analizar la sangre fetal, debe comprobarse su origen mediante la prueba de Kleiauer-Betke la cual nos asegurará que la sangre es fetal y no materna.

Debe transfundirse concentrado de hematíes, grupo O Rh-, con menos de 5 días de su extracción, radiada con menos de 24 horas, citomegalovirus negativo y en fracciones de 10 ml cda 2 minutos. El volumen a transfundir dependerá de la volemia calculada y del grado de anemia, en general es entre 50 - 100 ml. Previo a la transfusión es conveniente relajar al feto con 0,1 - 0,3 mg/kg de pancuronium, inyectado por la vena umbilical. Tras la primera transfusión se debe controlar a los 7-14 días y después entre 2-3 semanas por si es preciso repetir el procedimiento. La última se realizaría en la 32-35 semana para extraer el feto a la 34-37 semanas de gestación.

1.7.4.- Momento de Terminar el Embarazo

En los casos severos, la administración de corticoides para conseguir la maduración pulmonar debe iniciarse a la 28 semana. Una vez que la maduración pulmonar se ha conseguido y dependiendo de la gravedad y problemas que el caso plantee se procederá a la terminación mediante cesárea con todo el equipo personal preparado (obstetras, neonatólogos y hematólogos), si es posible en una semana igual o superior a la 34 semana de gestación.

1.7.5.- Manejo del RN

La gravedad de la enfermedad hemolítica del RN por isoinmunización Rh varía pudiéndose considerar que el 40% no precisa tratamiento, el 10% necesita transfusiones intrauterinas (TIU), otro 10% TIU y adelantar el momento del nacimiento, una cifra similar necesitan adelantar el parto y exanguinotransfusiones posteriores y el 30% restante llegan al final de la gestación pero necesitarán tratamiento postnatal.

La evaluación de la historia perinatal, será el primer paso a considerar por parte del pediatra encargado de atender al hijo de una madre inmunizada.

Una vez conseguida la estabilización del niño en paritorio (puede ser necesaria la ventilación asistida, evacuación de líquido pleural o la ascitis o la resucitación cardiovascular) debe hacerse una valoración clínica en la Unidad de Cuidados Intensivos. Además del grado de hidropesía es preciso valorar la anemia, la hepatoesplenomegalia, púrpura, grado de prematuridad, adaptación cardiopulmonar, etc.

En sangre de cordón se deberá realizar: grupo, Rh y Coombs directo, Hto, Hb, plaquetas, bilirrubina, proteínas totales, albúmina. Debe estar preparada la sangre, de las mismas características que las descritas para el feto y cruzada con la madre. De acuerdo con los datos clínicos y analíticos, se realizará la primera exanguinotransfusión por vena umbilical, entre una y dos veces la volemia y con sangre CPD y parcialmente desplasmaticada. Está indicada cuando los valores de Hb en sangre de cordón son < de 12 gr/l o la bilirrubina > 5 mg/dl y en las formas muy graves independiente de los datos de cordón. Se realizarán más exanguinotransfusiones de acuerdo con la evolución clínica y analítica.

Otras medidas frente a la hiperbilirrubinemia será la fototerapia que en los casos graves debe hacerse (fototerapia intensiva) no sólo con la luz convencional (luz azul) sino también con luz fría (fibra óptica) que se complementan. Se han usado con diferente éxito el fenobarbital y más recientemente las metaloporfirinas.

Es preciso tener en cuenta en estos niños la denominada anemia tardía (entre las 4-6 semanas de vida), que habrá que vigilar en particular en aquellas formas que no han precisado exanguinotransfusión y en las que la hemólisis ha seguido actuando más tiempo. A veces necesitarán transfusión de hematíes.

En los últimos años se han tratado casos graves de EHRN mediante el uso de gammaglobulina inespecífica a altas dosis con o sin plasmaféresis durante el embarazo y administración de gammaglobulina inespecífica I.V. al RN los primeros días de vida.

En los casos muy graves se inicia el tratamiento con plasmaféresis y/o gammaglobulina desde la semana 16, se controla la anemia fetal y se realizan transfusiones fetales si la situación lo requiere. En el RN se han modificado las dosis de gammaglobulina a administrar: 1 g/kg/día lo más precozmente posible una vez sentada la indicación y valorar según evolución y respuesta una segunda dosis de 0.5 g/kg/día. El fundamento de esta terapia es entre otros, el frenar la hemólisis bloqueando los receptores Fc de los macrófagos fetales y del RN, junto con la disminución del título de anticuerpos maternos mediante la plasmaféresis.

La enfermedad no desaparece pero disminuye la gravedad permitiendo continuar con éxito la gestación hasta la 37 semana. El niño suele necesitar una exanguinotransfusión, fototerapia, estancia media de unos 7 días y muy ocasionalmente una transfusión tardía.

1.7.6.- Prevención

Ha sido y es el punto clave de esta enfermedad. Las experiencias llevadas a cabo en los años 60, partiendo de la hipótesis de que la isoimmunización podría prevenirse destruyendo los hematíes fetales de la circulación materna mediante la administración de anticuerpos específicos, llevó a la implantación casi universal de esta medida con una drástica reducción en la aparición de nuevos casos.

Sin embargo desde principio de los años 80, las cifras muestran un estancamiento que resulta casi imposible de reducir. La mayoría de los fallos en la profilaxis son debidos a una isoinmunización anterior al momento del parto que es cuando habitualmente se realiza. Esto llevó a la recomendación de realizar una profilaxis en la 28 semana de gestación a toda madre Rh negativa no sensibilizada.

Las indicaciones de la profilaxis pueden resumirse en: toda madre Rh negativa no sensibilizada debe recibir profilaxis en la 28 semana y en las primeras 72 horas después del parto. También después de un aborto, mola, amniocentesis, biopsia corial y cualquier otro proceso intraútero.

Los nuevos casos que aparecen son debidos a no seguir estrictamente estas medidas, en particular la profilaxis en la 28 semana, que como medida de política sanitaria general no ha sido aceptada por todos. También la desproporción entre la gammaglobulina empleada (habitualmente 300 mcgr) y la cantidad de hematíes fetales en sangre materna puede hacer fracasar la profilaxis (esto hace que en algunos países se ajuste la dosis de acuerdo al cálculo de la hemorragia mediante la realización de un test de Kleihauer-Betke en la madre). Más rara es la isoinmunización por la transfusión inadvertida de productos Rh incompatibles. Con una correcta política de prevención puede llegarse a solamente una sensibilización por cada 10.000 mujeres.

1.7.7.- Consideraciones sobre la patología de los recién nacidos ictericos

La ictericia neonatal es el síndrome más frecuente de la neonatología. Su incidencia tiene íntima relación con la edad gestacional, patologías asociadas, tipo de alimentación, raza y áreas geográficas. Se calcula que el 60 o 70% de los recién nacidos lo presentan. El manejo del recién nacido icterico ha tenido históricamente diferentes guías para sus decisiones. Un primer periodo, surgido de las investigaciones de Hsia, durante el cual ningún recién nacido, y cualquiera fuera la etiología de su ictericia, debía superar los 20 mg/dl de bilirrubina sérica, se realizaron muchas exanguineotransfusiones, probablemente debido a

fototerapias ineficaces y en el que se redujo drásticamente la incidencia del kernicterus pero con un costo de morbimortalidad por el procedimiento que variaba de acuerdo con los servicios y la experiencia de los neonatólogos.

Luego se inició otro periodo, el del abordaje incruento, que sugirió que si el recién nacido era de término, sano y no tenía factores agravantes, podrían permitirse niveles entre 25-30 mg/dl de bilirrubina sérica al no existir, de acuerdo con las evaluaciones del momento, evidencias que indicaran que en esa población tales niveles pudiesen condicionar daño. Como resultado de esa posición, muchos menos niños fueron tratados con exanguineotransfusión pero es probable que al perderse la "fobia" por los 20 mg, también se relajaran en demasía los controles; "la bilirrubina ya no es un problema" en el recién nacido sano, pasó a ser la "creencia" general ⁽¹¹⁶⁾.

En la actualidad, la publicación de la reaparición del kernicterus en recién nacidos a término incorrectamente controlados, nos replantea la necesidad de consensos, guías y diseños de investigaciones que nos permitan obtener evidencias reales.

Para la mayoría de los recién nacidos, la ictericia neonatal se trata de una situación benigna pero, debido al riesgo potencial de la toxicidad de la bilirrubina sobre el sistema nervioso central, se deben controlar todos muy de cerca para así poder identificar y tratar a aquellos niños que pueden desarrollar hiperbilirrubinemia grave y presentar, en consecuencia, encefalopatía bilirrubínica aguda o su secuela, el kernicterus, cuya mortalidad puede alcanzar el 10% y la incidencia de daño neurológico grave, el 70%.

La Academia Estadounidense de Pediatría (American Academy of Pediatrics, AAP) ha actualizado sus guías para el manejo de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido sano de más de 35 semanas de gestación, logrando un consenso después de seguir un muy riguroso proceso de discusiones, acuerdos y propuestas entre expertos en el área de la ictericia neonatal, basándose su metodología en una cuidadosa revisión sistemática de la bibliografía y

clasificación de los grados de calidad de su evidencia para aportar real valor a las recomendaciones propuestas⁽¹¹⁶⁾

De todas maneras, existe aún desconocimiento sobre puntos clave del problema del recién nacido icterico, como por ejemplo, no tener una definición universal de qué es hiperbilirrubinemia significativa, que fluctúa para muchos entre 12-20 mg/dl, cuáles son los niveles de bilirrubinemia realmente seguros de acuerdo con las horas de vida y la edad gestacional, por qué puede ser tóxicoun producto normal del catabolismo del hem.

La hiperbilirrubinemia es un factor necesario pero no suficiente para explicar el kernicterus. ¿Qué otros factores, además de los clásicos, debemos considerar? ¿Cuál es la información disponible sobre la duración a la exposición de niveles altos de bilirrubina (cuáles)? y ¿la determinación de su fijación podría definir perfiles más útiles respecto al riesgo de kernicterus?.

Ni la hiperbilirrubinemia ni el kernicterus son enfermedades comunicables, por lo que no existen fuentes confiables de información; los protocolos para evaluar respuestas ante distintos enfoques terapéuticos difieren en las poblaciones, los parámetros utilizados para definir hiperbilirrubinemia, la irradiación de los equipos de fototerapia, la variabilidad de los valores séricos de bilirrubinemia entre los laboratorios y los criterios de valoración a considerar. Todo ello hace que cualquier conclusión sea difícil de reproducir o validar.

Muy pocos estudios tienen un seguimiento con una duración suficiente que permita obtener conclusiones válidas sobre neurodesarrollo-conductas, coeficiente intelectual.

Hay investigaciones que han demostrado alteraciones auditivas con valores de bilirrubina variables; de acuerdo con ellos, la bilirrubina tiene sin duda efectos sobre la función neuroauditiva pero aparentemente serían transitorios ya que los efectos serían reversibles ¿Sería suficiente esta reversibilidad para señalar que no implica ningún riesgo para el niño que ha tenido esa manifestación asociada a hiperbilirrubinemia en el período neonatal o si, por el contrario, puede utilizarse

para evaluar alteraciones de la neurofisiología como factor predictivo de potencial daño?.

El gran avance en la asistencia neonatal moderna para evitar el kernicterus es el haber redescubierto que los progresos tecnológicos y las guías ayudan y mucho en la asistencia médica, pero no pueden reemplazar el seguimiento riguroso y personalizado, enfoque fundamental y con el cual realmente lograremos evitar el problema del recién nacido icterico ⁽¹¹⁶⁾.

1.8.- Disfunción neurológica inducida por la bilirrubina

El término kernicterus se aplicó inicialmente para denominar la pigmentación amarilla de los ganglios basales en muestras patológicas de pacientes que había fallecido con ictericia por eritroblastosis fetal. Posteriormente, se aplicó el término a la encefalopatía estática con tetraparesia distónica y defectos auditivos, producida por hiperbilirrubinemia en período neonatal ⁽¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾.

Otros autores preconizan emplear el término kernicterus para cualquier manifestación debido a la hiperbilirrubinemia neonatal con una clínica tan distinta, desde una leve hipoacusia neurosensorial a otras más graves como retardo mental, sordera o coreoatetosis ⁽¹¹⁹⁾.

En la actualidad, se prefiere el término encefalopatía bilirrubínica o disfunción neurológica inducida por bilirrubina para explicar todas y cada una de las manifestaciones de la hiperbilirrubinemia neonatal no tratada o insuficientemente tratada. La bilirrubina – derivada del catabolismo de la hemoglobina – es un pigmento sumamente tóxico para los sistemas biológicos, particularmente el sistema nervioso. La entrada de la bilirrubina no conjugada al interior de la neurona obedece a procesos bioquímicos no del todo conocidos pero sí aceptados como probables ^(118, 119).

Brodersen y Wennberg han propuesto un modelo por el cual la bilirrubina puede adaptarse a la membrana celular de la neurona mediante un delicado equilibrio, en el que intervienen, entre otros, los siguientes factores: concentración sérica de

albúmina, pH del medio y los cambios en la estructura interna de la molécula de bilirrubina. El pigmento puede entrar y salir del citoplasma neuronal según la estabilidad de dichos factores ^(66, 117, 120).

Se ha comprobado experimentalmente la entrada de bilirrubina unida a albúmina a través de la barrera hematoencefálica (BHE) dañada por el uso de agentes hipertónicos. En el interior de la neurona, la bilirrubina produce una disrupción del gradiente de protones e interfiere directamente en los procesos oxidativos intramitocondriales, finalmente conduce a la apoptosis y necrosis neuronal ^(66, 117, 119).

En la actualidad, y por varios motivos que posteriormente se analizarán, se ha observado un incremento del número de pacientes con encefalopatía atribuida a la hiperbilirrubinemia. Aunque el término kernicterus, que designa la tinción amarilla de los ganglios de la base demostrable solamente en estudios necrópsicos, ha prevalecido por muchos años se considera hoy impreciso y reemplazable por el más adecuado de encefalopatía hiperbilirrubinémica. Esta acepción es útil pues indica que diferentes áreas del sistema nervioso central pueden afectarse, y que la “impregnación” o tinción amarilla no es un requisito para que exista disfunción neuronal clínicamente reconocible. En la actualidad pueden ya demostrarse las alteraciones macroscópicas en los ganglios basales en una encefalopatía bilirrubínica mediante resonancia magnética (RM) craneal ^(66, 118, 119, 121-124).

Se acepta que los niveles séricos de bilirrubina superiores a 20 mg/dl aumentan el riesgo de daño neurológico en neonatos de término, pero también se reconoce que el prematuro puede sufrir secuelas importantes con cifras mucho menores, sobre todo si existen factores extra añadidos tales como hipoxia, acidosis, sepsis, hemólisis, poliglobulia o disrupción de la BHE ^(117, 120).

Cuando se produce una disrupción de la BHE la bilirrubina ligada a la albúmina penetra rápidamente al espacio extracelular cerebral y a su vez la bilirrubina libre produce una grave neurotoxicidad global. En el interior de la neurona, la

bilirrubina produce una disrupción del gradiente de protones, interfiere con la homeostasis del calcio, produce hiperexcitabilidad neuronal a través de los aminoácidos excitadores y un desequilibrio de los neurotransmisores. Además produce efectos negativos sobre la membrana neuronal, y finalmente interfiere directamente en los procesos oxidativos intramitocondriales, en la producción de energía, conduciendo a la apoptosis y necrosis neuronal ^(66, 117, 119).

Otros factores a tener en cuenta en la génesis del daño neuronal son el período de exposición a la bilirrubina que varía con la edad gestacional, o el tiempo de exposición a valores altos de bilirrubina ^(117, 120, 124).

Se ha sugerido recientemente que la BHE, cuando está íntegra, a través de un sistema de transporte dependiente de ATP actúa como una bomba de expulsión de bilirrubina libre y mantiene un gradiente de concentración de bilirrubina libre entre el plasma y líquido cefaloraquídeo (LCR). Existen otros factores que contribuyen al aumento de la bilirrubina como la presencia de sustancias que la desplazan de la unión con la albúmina. La existencia de sepsis, hemólisis, acidosis metabólica, y muy especialmente la prematuridad son factores negativos para desarrollar toxicidad por bilirrubina ^(66, 125).

El término encefalopatía por hiperbilirrubinemia define un cuadro neurológico que consiste en el depósito de bilirrubina no conjugada en determinadas células cerebrales. Como efecto de este fenómeno, se produce una pigmentación amarillenta y una destrucción de las neuronas afectas. Existen varias zonas que se ven afectas preferentemente por este fenómeno; éstas son los núcleos pálidos, los núcleos subtalámicos y el hipocampo. Otros lugares comprometidos en menor medida son el tálamo, la sustancia negra, los núcleos cerebelosos y determinados núcleos de los pares craneales. El córtex, la sustancia blanca y el tronco del encéfalo en general no suelen verse afectados ^(117, 122, 123, 126).

Clínicamente, la toxicidad por hiperbilirrubinemia puede ser reversible y no dar manifestaciones o que éstas sean muy sutiles y aparezcan tardíamente como defectos atencionales, auditivos, o incluso una mínima torpeza motriz o bien

manifestar la clínica neurológica más o menos florida. Las manifestaciones de la encefalopatía por bilirrubina se dividen pues en agudas, crónicas y las ya comentadas manifestaciones sutiles ^(119, 120).

En el período neonatal, el cuadro clínico clásico de la encefalopatía hiperbilirrubinémica se manifiesta por signos poco específicos como dificultades de alimentación, irritabilidad, disminución del sensorio, convulsiones o alteraciones del tono muscular (hipertonía o hipotonía, retrocollis, opistótonos), llanto agudo cerebral, ojos en sol poniente, fiebre y coma que puede evolucionar al éxitus. En este período los PEATC evidencian alargamiento del intervalo de las ondas I-III y I-V, disminución amplitud de las ondas III y V o incluso abolición de las respuestas. Se ha reportado una mejoría de los PEATC tras la exanguinotransfusión. Algunos autores proponen establecer un puntaje pronóstico para la encefalopatía por bilirrubina en fase aguda ^(108, 119, 120, 127, 128).

En esta fase aguda, la neuroimagen puede demostrar anomalías en los ganglios basales, en la ecografía craneal transfontanelar o muy especialmente alteraciones de señal en la RM craneal en T1. En núcleo pálido y en ocasiones subtalámico ⁽¹²¹⁾.

La forma crónica se caracteriza por una triada clásica con afectación motora, auditiva y de los movimientos oculares. Estas manifestaciones se han correlacionado perfectamente con la localización topográfica de la impregnación por bilirrubina en ganglios basales (núcleo pálido y subtalámico, cerebelo y tronco cerebral) para las manifestaciones motoras; la impregnación del núcleo del VIII par y del nervio auditivo con la afectación sensorial; y finalmente el compromiso de los núcleos de los pares oculomotores del tronco cerebral para justificar los movimientos oculares anormales propios de la encefalopatía por bilirrubina. Asociado a ello pueden manifestar afectación cognitiva, epilepsia, microcefalia y alteraciones en el esmalte dental ^(108, 119, 126).

La secuela más importante es la afectación motora con una tetraparesia distónica o mixta, que suele mantenerse como una encefalopatía estática y en general

pobre respuesta a las medidas de fisioterapia, estimulación o fármacos ^(108, 119, 129).

El defecto neurosensorial es una manifestación habitual y bien conocida de la toxicidad por bilirrubina. Sin embargo en 1996 Starr et al describen una neuropatía auditiva o también denominada disincronía auditiva, caracterizada por la ausencia de respuesta a los PEATC, con otoemisiones acústicas conservadas y variable grado de compromiso auditivo. Estos pacientes manifiestan dificultades para la comprensión del lenguaje en ausencia de una importante pérdida auditiva, retardo del lenguaje, problemas de conducta y dificultades en los aprendizajes ^(108, 117, 125, 127, 128).

Se calcula una prevalencia de este defecto del 5,3 al 14,8% de los neonatos atendidos en cuidados intensivos y especialmente con antecedentes de prematuridad e hiperbilirrubinemia. La respuesta a los audífonos es escasa, sin embargo los resultados con los implantes cocleares son más esperanzadores. Las manifestaciones oculares (limitación de la mirada al cenit y en ocasiones compromiso de los movimientos oculares horizontales que recuerdan la apraxia oculomotora), no siempre son fáciles de evidenciar en el período neonatal y con el tiempo tienden a mejorar ^(119, 127, 130).

La impregnación por bilirrubina suele respetar el córtex cerebral y la sustancia blanca subcortical, por lo cual la afectación cognitiva no es constante. En otras series el retardo mental y la epilepsia pueden llegar a ser muy importantes ^(119, 123).

Actualmente, se tiende a abandonar el término clásico de kernicterus, considerándose esta entidad como un espectro clínico que puede evolucionar en el tiempo, dentro del cual se englobarían tanto el kernicterus “clásico” como otras formas “sutiles” del kernicterus, también conocido como disfunción neurológica inducida por bilirrubina (Bilirubin Induced Neurological Dysfunction o BIND) Estas manifestaciones incluyen diversos grados de compromiso neurológico con afectación cognitiva variable, trastornos de los aprendizajes, defectos

atencionales, movimientos anormales o simplemente la disfunción auditiva ya comentada ^(108, 119, 120, 126-128).

El diagnóstico de kernicterus o de encefalopatía por bilirrubina ha sido clínico durante años. Con la mejora de las técnicas de diagnóstico, tanto de laboratorio como de neuroimagen, de los exámenes neurofisiológicos y con la optimización de los tratamientos como la fototerapia o la exanguinotransfusión, se ha conseguido reducir drásticamente el tiempo de diagnóstico pudiendo iniciarse el tratamiento de una forma precoz, lo que ha llevado a una disminución clara en la incidencia de esta patología en los últimos años, si bien más recientemente se está observando un cierto repunte, debido entre otros factores a la mayor supervivencia de los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacimiento (grandes prematuros) ^(119, 120).

En la actualidad, la encefalopatía por bilirrubina en el neonato a término o casi a término viene definida, no sólo por las cifras séricas de bilirrubina, sino por la asociación de una bilirrubina no conjugada > 20 mg/dl y la existencia de anomalías neurológicas, ya sean a nivel motor, sensorial, por la presencia de hallazgos sugestivos en la neuroimagen o en PEATC ^(119, 120).

Las lesiones patológicas típicas se concretan, no solamente por la coloración amarillenta de las estructuras cerebrales que se producen por la exudación regional de bilirrubina (que puede ocurrir sin pérdida neuronal), sino por la asociación además de una afectación neuronal selectiva con gliosis residual de las regiones subtalámicas y de los núcleos pálidos. Es interesante el hecho de que hasta la fecha existen pocos trabajos que correlacionen los hallazgos macroscópicos con las imágenes de RM ^(108, 123, 124, 126).

Con la aparición de la RM, las lesiones cerebrales propias de este síndrome se han identificado y descrito en neonatos a término. Existe una secuencia cronológica de las lesiones del kernicterus detectables por RM craneal. En una primera fase (fase aguda) se puede detectar un incremento de señal en

secuencias T1 en los núcleos pálidos y en ocasiones en núcleos subtalámicos (108, 119, 129, 131-134).

Estas alteraciones han sido ya descritas en neonatos pretérmino o a término hiperbilirrubinémicos con 5 días de vida ⁽¹²⁷⁾.

Se piensa que estos hallazgos reflejarían la reacción astrogliar inmediata frente al insulto, edema o incluso por la propia presencia de la bilirrubina. En una segunda fase (transicional), se produce una atenuación de la hiperseñal en T1 a lo largo de las 2-3 semanas de vida hasta normalizarse. En algunos pacientes se observa de forma simultánea la aparición de una hiperseñal en T2 en la misma localización, incluso puede extenderse a cerebelo y tronco. Se han descrito aumentos de señal en T2 desde los días 6 y 8 de vida ^(108, 119, 121, 122, 133, 134).

Finalmente, en una tercera etapa (fase crónica) se produce un aumento de señal en T2 que persiste a lo largo de la vida, habiéndose encontrado en niños de hasta 12 años. Esta señal traduciría los cambios de densa gliosis fibrilar pobre en contenido celular que aparece en la fase final, perfectamente descrita desde los años 70. Los hallazgos de neuroimagen en todos los pacientes no siempre pasan por las tres fases. ^(123, 124, 129, 132, 135). (Figura 9)

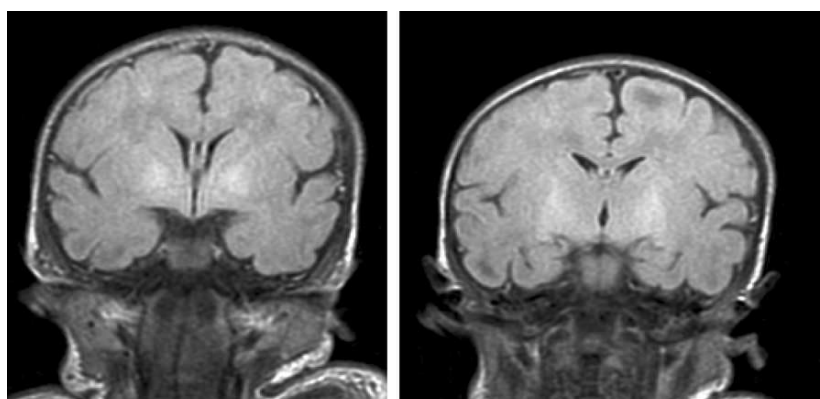


Figura 9: RM coronal, secuencia T2 FLAIR. Hiperintensidad en núcleos pálidos. ⁽¹³²⁾

Hay que insistir aquí de nuevo, en que no todos los pacientes con hiperbilirrubinemia, manifestaciones neurológicas en período neonatal y neuroimagen positiva van a desarrollar la clínica de la enfermedad.

Este hecho tiene gran importancia para emitir un pronóstico en período neonatal o incluso para proceder a medidas terapéuticas más o menos agresivas. No obstante este hecho es excepcional y cuando la clínica neonatal, los parámetros bioquímicos, de neuroimagen y de PEATC son muy evidentes las probabilidades de desarrollar la enfermedad son muy elevadas ⁽¹²⁰⁾.

Por todo ello, la RM craneal es un instrumento útil en el período neonatal para demostrar la toxicidad de la bilirrubina en el sistema nervioso central.

La asociación en el período neonatal de hiperbilirrubinemia con sintomatología clínica acompañante y cambios de señal en las RM (hiperseñal en ambos globos pálidos inicialmente en T1 y en T2 en etapas posteriores) junto a las alteraciones en los PEATC nos permiten el diagnóstico, en general orientar el pronóstico e iniciar el tratamiento rehabilitador. (Figura 10)

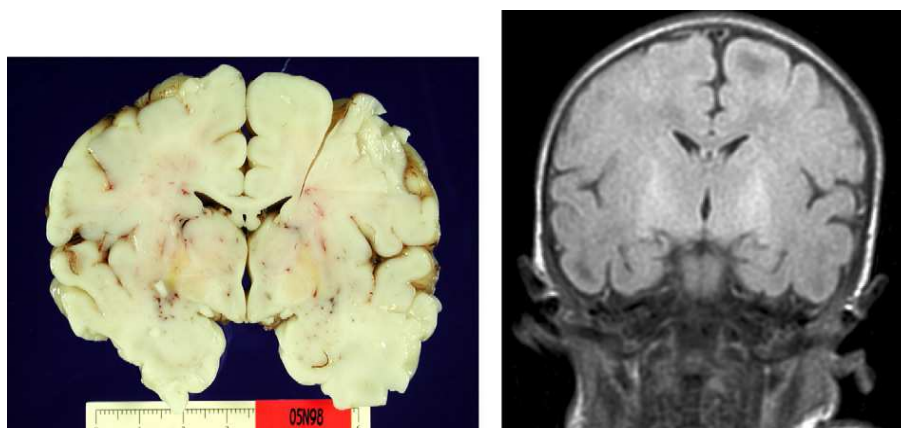


Figura 10: Imagen macroscópica del cerebro con pigmentación amarilla de los núcleos pálidos .
RM coronal T2-FLAIR de la misma observación⁽¹³³⁾

Hasta el momento, la única forma de prevenir estos desórdenes la constituye una determinación de las cifras de bilirrubinemia sérica ante la mínima sospecha y el tratamiento oportuno si procede.

La aplicación de protocolos internacionales consensuados de tratamiento de la hiperbilirrubinemia con fototerapia y exanguinotransfusión y otras medidas opcionales como la seroalbúmina al 5% como pre-exanguinotransfusión, los inhibidores de hemoxigenasa, los inductores enzimáticos de la conjugación, la inducción de la excreción intestinal de bilirrubina, los inhibidores de la betaglucuronidasa y la quelación intestinal entre otros, deben contribuir a reducir/minimizar la toxicidad de la bilirrubina a nivel del sistema nervioso central en estas edades tempranas ⁽¹³⁶⁻¹³⁸⁾.

A pesar de los avances científicos, seguimos viendo pacientes con secuelas de hiperbilirrubinemia neonatal y que los mecanismos fisiopatológicos se conocen mejor pero no en su totalidad.

En los últimos diez años, se ha observado un repunte de la incidencia de casos de encefalopatía por hiperbilirrubinemia que se puede atribuir en gran parte al incremento de las complicaciones propias del gran prematuro/neonato de alto riesgo cuando hace unos años estos pacientes no sobrevivían al período neonatal.

En segundo lugar, el aumento de la población inmigrante procedente de países menos desarrollados que no disponen de medios para monitorizar la bilirrubina y para tratar las cifras elevadas contribuye a este incremento de la casuística.

Gracias a las nuevas técnicas de neuroimagen pueden diagnosticarse con precisión las lesiones en ganglios basales, cerebelo y tronco atribuibles a la hiperbilirrubinemia y responsables de la encefalopatía⁽⁷⁾. (Cuadro 3)

Cuadro 3. Espectro clínico de la encefalopatía por hiperbilirrubinemia⁽¹²⁸⁾**Kernicterus “clásico”****Encefalopatía aguda por bilirrubina**

- Rechazo alimento, letargia, alteraciones del tono muscular (hipo/hipertonía, retrocollis, opistótonos), llanto agudo, ojos en sol poniente, fiebre, crisis convulsivas, coma, éxitus.
- Alteraciones PEATC.
- Hallazgos en la RM (T1): núcleos pálidos y subtalámicos.

Encefalopatía crónica por bilirrubina

- Trastorno del movimiento: atetosis, distonía, espasticidad e hipotonía.
- Trastorno sensorial auditivo: sordera (total o parcial) o neuropatía auditiva.
- Trastorno oculomotor: parálisis mirada vertical o lateral.
- Displasia de la dentición decidua: decoloración y pérdida del esmalte dental.

Formas sutiles de kernicterus: disfunción neurológica inducida por bilirrubina (BIND)

- Alteraciones neurológicas: cognitivas, trastornos del aprendizaje, trastornos del movimiento.
- Déficit sensorial auditivo aislado.
- Otras posibles complicaciones relacionadas: TDAH, autismo, torpeza motriz, Parkinson.

1.9.- La hipoacusia

Aunque resulta difícil obtener una definición exhaustiva y rigurosa del concepto de hipoacusia, la noción que habitualmente se maneja es la de “un déficit funcional que ocurre cuando un sujeto pierde capacidad auditiva, en mayor o menor grado”. El concepto de capacidad auditiva o agudeza auditiva viene referido siempre a una característica cuantitativa: el umbral auditivo: “el estímulo sonoro más débil (de menor intensidad) que es capaz de percibir un determinado oído”.

No obstante, esta conceptualización clásica o habitual resulta insuficiente para comprender la complejidad del déficit sensorial que provoca la hipoacusia, por dos razones: En muchas hipoacusias, no sólo se producen las dificultades debidas a una alteración del umbral auditivo (como en las hipoacusias transmisivas), sino que además ocurren fenómenos cualitativos (reclutamiento, distorsión...) que empeoran la funcionalidad auditiva, por otro lado, en algunas hipoacusias, sólo existe alteraciones cualitativas no cuantitativas (neuropatía auditiva, hipoacusia central...) ⁽¹⁰⁾.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define sordera como “aquella deficiencia auditiva tan severa que no se puede beneficiar mediante la adaptación protésica”. Wilson amplía la definición a los condicionamientos sociales: las personas que no pueden obtener ayuda auditiva debido a sus características económicas y sociales ^(139, 140).

Northern: define “niños con déficit auditivo” como “aquellos con pérdidas auditivas de tal grado que les produce una discapacidad por la cual necesitan algún tipo de educación especial”, incluyendo aquí no sólo las pérdidas severas o profundas, ya que las pérdidas moderadas también van a necesitar apoyos educativos adicionales.

The Conference of Executives of American Schools for the Deaf define “el sordo” como “la pérdida de 70 dB (HL) o más en el mejor oído”, y alumnos “duros de oído” como aquellos con “una pérdida de 35-69 dB HL en el mejor oído” ⁽¹⁴¹⁾.

Otra forma de aproximarse al concepto de hipoacusia es desde el campo de la valoración médica de incapacidades, que en la práctica es tarea sobre todo de la Medicina Legal y de la Medicina del Trabajo. También aquí se hacen referencias principalmente a las características cuantitativas, quedando otros rasgos e implicaciones sin precisar: “Deterioro auditivo permanente: es la disminución de la sensibilidad auditiva que queda fuera del rango normal”. “Deterioro auditivo permanente biaural: es la pérdida auditiva bilateral que interfiere en la capacidad del individuo para llevar a cabo las actividades de la vida diaria” ⁽¹⁴²⁾.

Por su etiología podemos diferenciar las hipoacusias en ⁽¹⁴³⁻¹⁴⁵⁾:

- Hipoacusias Hereditarias, que representan un 50% del total.
- Hipoacusias Adquiridas, que suponen otro 25% de las hipoacusias.
- De origen desconocido, que constituyen el 25% restante.

Por la localización o nivel lesional de la lesión causal, se pueden considerar ^(143, 144).

- Hipoacusias de transmisión o de conducción si la lesión se sitúa en el oído externo o medio.
- Hipoacusias neurosensorial o de percepción, cuando la lesión se sitúa en el oído interno o en el resto de la vía auditiva central.
- Hipoacusias mixtas, cuando tienen componentes de los dos tipos anteriores.
- Centrales, cuando se producen lesiones en los centros auditivos del cerebro.

Las hipoacusias por el grado de pérdida pueden clasificarse en cuatro niveles ⁽¹⁴⁶⁾:

- Hipoacusias leves o de grado ligero: Existe una pérdida media entre 21 a 40 dB. El paciente presenta problemas de audición sólo en voz baja y en ambientes ruidosos. No existen repercusiones sobre el desarrollo del lenguaje ya que puede percibir la palabra. Sin embargo, algunos elementos fonéticos

pueden pasar desapercibidos y llevar a confusiones fonéticas (p por b), por lo que no es raro observar en estos niños determinadas dislalias.

- Hipoacusias moderadas o de grado medio: Existe una pérdida entre 41 a 70 dB. Presenta dificultades de audición a la voz normal ya que el umbral vocal está al nivel de la intensidad de la palabra normal. Existen algunos problemas en la adquisición del lenguaje y en la producción de sonidos. A veces, la hipoacusia en estos niños pasa algo desapercibida debido a que se ayudan de modo espontáneo con la labio lectura.
- Hipoacusias severas: Pérdida de 71 a 90 dB en la percepción auditiva. Sólo oye cuando se le grita o mediante un amplificador. No se desarrolla lenguaje sin apoyo logopédico.
- Hipoacusias profundas: Pérdida en la percepción auditiva superior a 90 dB. Audición prácticamente nula, incluso con el empleo de audífonos. No se produce desarrollo espontáneo del lenguaje.
- Cofosis: pérdida media de 120 dB, no se percibe nada.

Según la etapa en que se instaura el déficit auditivo, se clasifican las hipoacusias en tres categorías ⁽¹⁴⁷⁻¹⁴⁹⁾:

- Hipoacusias Prelocutivas: Si la lesión se ha producido antes de la adquisición del lenguaje. Puede producirse entre el nacimiento y los dos años de edad. Estos niños tendrán grandes dificultades para estructurar el lenguaje debido a la ausencia de información auditiva. Del mismo modo, este tipo de sordera dificultará la adquisición de todos los conceptos lingüísticos de aspecto temporal y espacial.
- Hipoacusias Perilocutivas: Es cuando la lesión se produjo durante la fase de aprendizaje del lenguaje, entre los 3 y 5 años de edad. En estos casos el niño aún no ha adquirido la lectura. En ausencia de una

educación especializada, su lenguaje va a degradarse de modo muy rápido. Tienen una memoria auditiva, en contraposición a los hipoacúsicos prelocutivos, lo que facilitará la rehabilitación.

- Hipoacusias Postlocutivas: La aparición de la hipoacusia es posterior a la adquisición del habla y la lectura. Gracias al sostén de la lectura, en estos casos no habrá regresión del lenguaje.

Cuando se sospecha una Hipoacusia, la audiometría tonal, es la prueba básica para la valoración de la función auditiva de un paciente. Consiste en la estimulación con sonidos a diferentes frecuencias (tonos puros) de los dos oídos para determinar el umbral auditivo (mínimo nivel de intensidad sonora que es capaz de percibir el oído para cada tono).

En la audiometría se investigan habitualmente los siguientes tonos: 250, 500, 1000, 2000, 4000 y 8000 Hz. Debe incluir la audiometría por vía aérea (conjunto de tonos graves-medianos y agudos que el paciente logra escuchar en su intensidad más baja con un auricular colocado en el oído) y por vía ósea (conjunto de tonos graves-medianos y agudos que el paciente logra escuchar en su intensidad más baja con un dispositivo colocado sobre la mastoides) (150).

Los resultados se reflejan en una curva audiométrica que consta de dos trazados para cada oído. Uno de ellos determina la vía auditiva ósea y valora exclusivamente la función coclear y de las vías nerviosas. El otro valora la vía aérea, es decir, la función de todos los elementos anatómicos involucrados en la audición (oído externo, tímpano, osículos, cóclea y vías centrales).

En cada audiometría, el trazado superior siempre corresponde a la vía ósea y el inferior a la vía aérea.

1.10.- Screening Auditivo Neonatal

Concepto

La OMS define el *screening* como “la presunta identificación de enfermedades o defectos imposibles de reconocer, mediante la aplicación de test, exámenes u otros procedimientos que pueden ser aplicados rápidamente”. El *screening* separa las personas aparentemente sanas de aquellas que probablemente tengan la enfermedad. Un test de *screening* no es un test diagnóstico; las personas positivas o con hallazgos sospechosos deben ser remitidas a un posterior diagnóstico y, en su caso, a un tratamiento adecuado ⁽¹⁵¹⁾.

Los criterios que debe cumplir una enfermedad para considerar que un programa de detección precoz o *screening* esté justificado son que debe estar plenamente aceptada por la comunidad científica, tener una prevalencia elevada, y que con su diagnóstico y tratamiento deriven cambios en la evolución y pronóstico de la enfermedad. También deben existir una o más exploraciones que puedan ser consideradas válidas para el cribado al permitir diferenciar entre presencia o no de enfermedad y con una aceptable relación costo/beneficio ⁽¹⁵²⁾.

La hipoacusia en la infancia cumple estos criterios, al ser una enfermedad ampliamente conocida y con importantes repercusiones en diversas áreas del desarrollo global del niño.

Justificación del Screening Auditivo

La prevalencia de hipoacusia neurosensorial congénita, profunda y bilateral es de 1/1000 recién nacidos vivos, pero si consideramos todos los grados de hipoacusia (moderada, grave o profunda), la cifra se eleva a 5/1000 recién nacidos vivos. Esta cifra es claramente superior a los valores de enfermedades en las que en la actualidad se detectan a través de pruebas de *screening* bien implementadas en diversos países, como son la fenilcetonuria (0.1/1000), el hipotiroidismo congénito (0.25/1000) o la anemia de células falciformes (0.2/1000) ⁽¹⁵²⁻¹⁵⁴⁾.

La audición, a lo largo de la vida, cumple un rol fundamental en la adquisición primero y en el desarrollo y mantenimiento después, de las propiedades del habla y del lenguaje, fijando de esta manera nuestra competencia comunicativa. Un diagnóstico precoz supone el primer elemento para llegar a un tratamiento eficaz.

Esto es mucho más determinante en los casos de hipoacusia en recién nacidos, dada la conocida relación existente entre audición y lenguaje y en que se dispone de un período crítico de tiempo en los primeros años de vida, en los que se da una fase de mayor plasticidad neuronal, donde la información auditiva es esencial para el desarrollo normal del córtex cerebral y en donde quedan selladas las características morfológicas y funcionales de las áreas corticales del lenguaje.

La importancia de estos períodos críticos, correspondientes a etapas claves en el neurodesarrollo, en las que se manifiesta una capacidad evolutiva peculiar para la adquisición de formas potenciales de comportamiento y manifestaciones conductuales ligadas a un momento evolutivo, determinan la importancia del factor temporal en la detección de toda pérdida auditiva infantil, independientemente de su grado y naturaleza ⁽¹⁵⁵⁻¹⁵⁹⁾.

Desde 1993 existe consenso internacional de realizar *screening* para la identificación precoz de la hipoacusia, los principales documentos a este respecto son:

- Early identification of hearing impairment in infants and young children ⁽¹⁶⁰⁾.
- 1994 Position Statement. Joint Committee on infant hearing ⁽²⁾.
- Prevention of hearing impairment. OMS ⁽¹⁶¹⁾.
- European Consensus statement of neonatal hearing screening ⁽¹⁶²⁾.
- Newborn and infant hearing loss: detection and intervention ⁽¹⁶³⁾.
- Year 2000 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. Joint Committee on Infant Hearing ⁽¹⁶⁴⁾.

- Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. Joint Committee on Infant Hearing ⁽⁵⁾.

En España, en 1995, se constituye la Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia Infantil (CODEPEH) con el objeto de promover la detección neonatal de la hipoacusia. La CODEPEH hizo una actualización de los Factores de Riesgo de Hipoacusia Infantil adaptados a las del JCIH 2007 ⁽³⁾.

Entre el 10 y 30% de los nacidos, cumplirían con alguno de éstos criterios, con lo que se podría identificar del 50 al 70% de las hipoacusias de moderadas a profundas, aunque existe un porcentaje no menor de niños que sin poseer un factor de riesgo asociado a hipoacusia podrían padecerla ⁽¹⁶⁵⁾.

Este hecho hizo surgir discrepancias acerca de la población diana de actuación, actualmente todos coinciden en que los programas de *screening* auditivo deben ser universales es decir realizarse a todos los recién nacidos, en las maternidades aprovechando el período de estancia del recién nacido en las primeras horas de vida y utilizar pruebas objetivas.

Las pruebas objetivas más generalizadas son las Otoemisiones Acústicas Provocadas (OEAP) y los Potenciales Evocados Auditivos Automáticos (PEATCa).

Además, los programas deben cumplir con los siguientes parámetros cuantitativos:

- Debe explorarse ambos oídos en al menos el 95 % de todos los recién nacidos.
- Se debe detectar todos los casos de hipoacusia bilateral con umbral > 40 dB en el mejor oído.

- La tasas de falsos positivos debe ser igual o inferior al 3% y la de falsos negativos debe tender a 0%.
- La tasa de remisión para estudio en el servicio de Otorrinolaringología (ORL) debe ser inferior al 4%.
- El diagnóstico definitivo y la intervención se debe realizar no más allá de los 6 meses de edad.

Recientemente, la United States Preventive Services Task Force (USPSTF) en su última revisión del año 2008, ha aumentado el grado de recomendación de este tipo de cribado a un nivel B, lo que significa que el beneficio para la salud de aplicar pruebas de detección del déficit auditivo en los recién nacidos es moderado-alto con evidencia científica suficientemente robusta ^(166, 167).

La Sociedad Española de Neonatología ha incluido a la detección precoz de la hipoacusia dentro de las recomendaciones de mínimos para la asistencia del recién nacido sano y la Academia Americana de Pediatría también avala al detección temprana de la hipoacusia sensorineural ^(163, 168).

Control de Calidad de un Programa de Screening

En nuestro país, la CODEPEH se constituyó en 1995 con el objetivo de promover la detección neonatal de la hipoacusia en España. Con este fin, y tras diversas iniciativas puestas en marcha desde su constitución, se logró, en abril de 2003, la aprobación por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo, junto con las Comunidades Autónomas, del consenso sobre los contenidos básicos y mínimos para el establecimiento de Programas de Detección Precoz de la Sordera a nivel nacional. Y, en noviembre de este mismo año, se aprobó, en el contexto del Consejo Interterritorial de Salud, el Registro Mínimo de Datos que recoge los indicadores de cobertura, proceso y resultado de los Programas de Detección Precoz de la Sordera ⁽³⁾.

La CODEPEH considera, que en la actualidad, el objetivo del cribado antes del mes, diagnóstico a los tres meses y tratamiento a los seis meses, se está cumpliendo con mayor o menor fortuna dependiendo de las CCAA (Comunidades Autónomas) pero, en general, con unas tasas más altas que las alcanzadas hace sólo dos o tres años.

La experiencia de los programas consolidados demuestra que la detección precoz de la hipoacusia es posible y que una atención temprana, con intervención logopédica y audioprótesica, posibilita que los niños con problemas auditivos accedan al lenguaje oral en las primeras edades y, en consecuencia, al desarrollo de los aprendizajes posteriores que de él dependen (lectura, razonamiento y comprensión) permitiéndoles mayores posibilidades de integración familiar, educativa y laboral, en una sociedad eminentemente oralista. Gracias a su pronta identificación, la educación de estos niños y niñas les permite un nivel de integración, impensable hace unos años.

Los programas españoles con muestras superiores a 30.000 niños y con varios años de antigüedad, están confirmando con sus datos las diferencias significativas existentes entre aquellos niños que reciben una atención temprana y aquellos casos en los que dicha atención se retrasa por culpa de una identificación tardía, en un contexto en el que no existe un cribado neonatal universal ^(156, 166, 167, 169-173).

La CODEPEH planteó en 2010 las siguientes recomendaciones ⁽⁶⁾:

Recomendaciones en cuanto al cribado

Dos son las pruebas aceptadas internacionalmente para la realización del cribado auditivo: las OEAPT y los potenciales evocados auditivos automáticos. Ambas han demostrado una alta sensibilidad en la detección precoz de hipoacusias y en absoluto son excluyentes, sino complementarias.

Teniendo en cuenta que el objetivo del cribado es descubrir cualquier tipo de hipoacusia, el uso de ambas pruebas evitará la aparición de falsos negativos. Sin embargo, aunque la aplicación secuencial de las dos pruebas consume poco tiempo, su uso conjunto debe limitarse a aquellos casos concretos en los que se presenten factores de riesgo de hipoacusia retrococlear, o que se sospeche la existencia de una neuropatía auditiva. Los demás neonatos pueden ser analizados con cualquiera de ambas técnicas ^(174, 175).

Por tanto, a los recién nacidos sin antecedentes de riesgo de hipoacusia retrococlear la fase de cribado auditivo puede ser realizada tanto por los PEATCa como por las OEAPT. En el caso de no superar el cribado con los PEATCa, no será necesaria una segunda prueba y pueden ser derivados a la confirmación diagnóstica. Sin embargo, si se usan las OEAPT, especialmente si se realizan antes de las 72 horas de edad del niño, han de repetirse al menos una vez antes de derivarlos a la fase diagnóstica.

En los programas de cribado basados en OEAPT, los niños que presenten factores de riesgo de hipoacusia retrococlear, han de ser sometidos a una prueba complementaria mediante PEATCa o PEATC diagnósticos, aunque hayan superado las otoemisiones, con el fin de evitar los falsos negativos asociados a la existencia de una neuropatía auditiva. Por la misma razón, en los neonatos cribados mediante PEATCa se debe aplicar conjuntamente las OEAPT en los casos que no hayan superado la primera prueba, con el fin de documentar la existencia de una posible neuropatía auditiva.

Es importante el seguimiento permanente de los niños aunque hayan superado las pruebas de cribado en la etapa neonatal. Es necesario este seguimiento dentro del “**Programa del Niño Sano**” en los Centros de Salud, asegurándose cada seis meses y, al menos, hasta los tres años de edad, que el desarrollo comunicativo y del lenguaje del niño es el adecuado. En aquellos que presenten factores de riesgo asociados a la hipoacusia el momento y número de reevaluaciones audiológicas deberá adaptarse e individualizarse dependiendo del factor identificado ⁽¹⁷⁶⁻¹⁷⁸⁾.

Con la escolarización se presenta una nueva oportunidad para evaluar la capacidad comunicativa del niño dentro del Programa de Salud Escolar, garantizando con ello que no quedarán sin detectar ni tratar trastornos audiológicos congénitos de aparición tardía o adquirida.

Estos controles auditivos, que pueden ser realizados con pruebas objetivas o subjetivas adaptadas a la edad, deben extenderse a toda la etapa pediátrica. Ante la menor sospecha de hipoacusia deberán ser derivados a Unidades Diagnósticas con experiencia en el diagnóstico de hipoacusia infantil.

a.1.- Puntos de actualización en cuanto al cribado:

1. Se recomiendan protocolos separados para los niños procedentes de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN, Nivel 2-3) y los procedentes de la maternidad. Los lactantes con estancias en UCIN superiores a 5 días deben ser explorados con PEATC obligatoriamente para evitar el fallo diagnóstico de las pérdidas auditivas neurales. Los lactantes de UCIN que no pasan el test de PEATCa deben ser citados directamente al ORL para revaloración incluyendo PEATC y OEAPT, si estas no se han realizado en la fase de cribado.
2. Los lactantes en los que se necesite segunda prueba (recribado) deben ser evaluados de forma bilateral aunque en la prueba inicial solo fallara un oído.
3. Los niños que reingresan durante el primer mes de vida cuando se asocien a factores de riesgo auditivo (por ejemplo: hiperbilirrubinemia con exanguinotransfusión, sepsis) necesitan repetir el cribado auditivo antes de su alta.
4. Los niños con factores de riesgo deben ser seguidos de forma individualizada según la probabilidad de pérdida auditiva de aparición tardía. Aunque pasen el test neonatal, deben ser reevaluados al menos

una vez antes de 24-30 meses. En niños con riesgo alto de forma más precoz y más frecuente. Dentro de este grupo, aquellos niños que presenten sospecha de lesión retrococlear deberán ser evaluados con PEATC, como los niños de UCIN, independientemente del resultado de las OEAPT.

5. Todos los niños deben ser reevaluados de forma sistemática en los controles de salud establecidos por el "Programa del Niño Sano", haciendo hincapié en el desarrollo del lenguaje oral (comprensión y expresión), el estado del oído medio, y su desarrollo global, además de tener en consideración las sospechas de familia, profesorado y/o cuidadores.

b) Recomendaciones en cuanto al diagnóstico

La confirmación diagnóstica de los niños que no hayan superado el cribado neonatal ha de ser efectuada en el tercer mes de edad para permitir un diagnóstico audiológico temprano.

Este diagnóstico debe basarse en un conjunto de pruebas, que debe incluir siempre PEATC, timpanometría, reflejo estapedial (usando 1000 Hz como sonido portador) y OEAT, repetidas al menos dos veces con una diferencia de una a cuatro semanas.

El primer contacto se puede aprovechar para dar a los padres consejos para que realicen en su casa pruebas de condicionamiento del niño ante estímulos sonoros, así como ejercicios que faciliten la audiometría por reforzamiento visual, que debe ser factible alrededor del sexto mes de vida. A esa edad el niño suele estar también en condiciones para responder al Test de Ling y al Test del "nombre".

El diagnóstico audiológico no debe demorarse más allá del cuarto a quinto mes, con el fin de permitir el inicio de la Atención Temprana que siempre debe

contemplar la intervención logopédica y la adaptación audioprotésica antes de los 6 meses, necesaria en cada caso.

El diagnóstico etiológico es necesario llevarlo a cabo simultáneamente con la valoración audiológica, sin que se demore nunca la estimulación temprana del niño por no haber completado aún el mismo. Es importante contar con un equipo multidisciplinar (otorrinolaringólogo, pediatra, neuropediatra, genetista) y realizar las pruebas analíticas, de imagen, genéticas y las que se estimen oportunas en función de cada caso.

Todo niño y niña con el diagnóstico confirmado de hipoacusia debe de pasar, por lo menos, un examen oftalmológico. Debemos valorar si padece una hipoacusia aislada, si ésta se encuentra integrada en un síndrome, o si se trata de un trastorno asociado a otras enfermedades o déficits neurológicos o neuropsicológicos ⁽¹⁷⁹⁾.

La etiología de una hipoacusia neurosensorial congénita puede muchas veces ser descubierta por la anamnesis al identificar causas adquiridas ambientales en un 35% de los casos, tales como infecciones intrauterinas, medicaciones ototóxicas, trastornos metabólicos, drogadicción, prematuridad, hipoxia o anoxia perinatal y exposición a teratógenos ^(180, 181).

La exploración física y neurológica puede añadir información acerca de malformaciones y síndromes asociados. Sin embargo, la hipoacusia neurosensorial hereditaria no sindrómica es difícil de diagnosticar solamente mediante la historia y la exploración clínica, ha de completarse mediante pruebas diagnósticas que aún no han sido protocolizadas. Las pruebas a realizar según la historia clínica (personal y familiar) y las exploraciones física-neurológica y audiológica, son los test genéticos, la radiología, las determinaciones analíticas y "otras complementarias" (ECG, Electroretinograma, Electroforesis).

Con el fin de aumentar la precisión diagnóstica y minimizar el estrés de los padres, se ha propuesto el estudio molecular del gen GJB2 como el primer paso

del proceso a seguir en los casos de hipoacusia neurosensorial en los que no se haya identificado su etiología en la historia clínica ni en la exploración física ⁽¹⁸²⁾.

El rendimiento diagnóstico de esta prueba fue de un 22% en una población de niños con hipoacusia neurosensorial severa o profunda. Si encontramos sólo la mutación en un gen, debe realizarse en combinación seriada con la búsqueda de la delección del gen GJB6. En la población española, un número importante de casos en los que se encuentra una mutación en GJB2 y que no encontramos la otra (que parecen heterocigotos "sanos" y que la hipoacusia es por otra causa genética), en muchos casos vemos que son mutantes compuestos GJB2/GJB6.

Las pruebas de imagen, en concreto la tomografía axial computarizada (TAC) del peñasco, muestran alteraciones aproximadamente en el 30% de los casos. Se ha demostrado estadísticamente que la presencia de mutaciones en el gen GJB2 hace que sea poco probable encontrar dichas alteraciones, por lo que, considerando el gasto y los trastornos que ocasiona a la familia y al niño la realización de una TAC, se recomienda omitir esta prueba. Por el mismo motivo, se recomienda también omitir los test genéticos del GJB2 en aquellos niños en los que se haya demostrado una alteración en la TAC, si ésta se ha pedido como primer estudio.

Las determinaciones analíticas tienen un rendimiento diagnóstico muy bajo, no contribuyendo a la identificación de la etiología en ningún caso de los 150 niños del estudio, hecho ya documentado en otros trabajos, que han establecido que la petición rutinaria de numerosas pruebas analíticas no tiene objeto. Sin embargo, aunque tenga muy poco rendimiento diagnóstico el electrocardiograma, se recomienda su petición en todos los casos con hipoacusia severa o profunda para descartar un intervalo Q-T prolongado asociado al síndrome de Jervell-Lange-Nielsen, ya que puede salvar vidas ⁽¹⁸³⁾.

Aunque se pueda pensar en que la determinación de hormonas tiroideas puede ser interesante para descartar un síndrome de Pendred, (hipoacusia neurosensorial con bocio) se sabe que el 56% de los niños con este síndrome

son eutiroideos y que el test de descarga con perclorato es la prueba de elección cuando se sospecha este síndrome, no para utilizar como cribado en todo niño con hipoacusia.

Por otro lado, en todo niño hipotiroideo es necesario descartar una hipoacusia. Llevar a cabo el diagnóstico de la hipoacusia infantil de forma ordenada y paso a paso es más eficiente y coste-efectivo que pedir todas las pruebas disponibles de forma indiscriminada.

Los niños con sordera severa y profunda deben ser evaluados genéticamente como primer paso, en cambio, los niños con sordera moderada o leve han de ser sometidos a una TAC en primer lugar. Aquellos que tengan alteraciones genéticas no se les pedirán pruebas de imagen, con el ahorro de molestias y gasto que supone.

b.1.- Puntos de actualización en cuanto al diagnóstico:

Además de la evaluación audiológica del niño hipoacúsico, se debe contar con la capacidad de prescribir la adaptación de audífonos si está indicada.

Para confirmar una hipoacusia permanente en un niño menor de 3 años es imprescindible haber hecho al menos una prueba de PEATC.

Las reevaluaciones auditivas en los niños con factores de riesgo tienen que ser programadas de manera individual, adaptándose a cada caso dependiendo de la probabilidad de que aparezca una hipoacusia de desarrollo tardío. Los niños con factores de riesgo que han pasado el cribado deben haber sido reevaluados audiológicamente antes de los 24-30 meses de edad. Han de ser valorados más precozmente y con más frecuencia los niños con infección por citomegalovirus, síndromes asociados con hipoacusia progresiva, trastornos neurodegenerativos, traumatismos, o infecciones asociadas a hipoacusia; niños que hayan sido sometidos a oxigenación extracorpórea o quimioterapia; y cuando exista una sospecha de hipoacusia por parte de los padres o una historia familiar de sordera.

1. Cuando se indique la adaptación audioprotésica por parte del otorrinolaringólogo, ésta debe llevarse a cabo antes de que transcurra un mes y, así mismo, deberá iniciarse la intervención logopédica temprana, sin la cual el diagnóstico precoz es estéril y la adaptación protésica insuficiente.
2. Se debe ofrecer a las familias de los niños con hipoacusia la posibilidad de pedir una consulta genética.
3. Todo niño diagnosticado de hipoacusia ha de ser evaluado al menos en una ocasión por un oftalmólogo.
4. Los factores de riesgo para hipoacusia congénita y adquirida actualizados se recogen en una única lista y no por edad de aparición como hasta ahora.

b.2.- Actualización de los factores de riesgo de hipoacusia infantil adaptados del JCIH 2007 ^(5, 6):

- a) Sospecha por parte del cuidador acerca de retrasos en el habla, desarrollo y audición anormal.
- b) Historia familiar de hipoacusia permanente en la infancia.
- c) Estancia en Cuidados Intensivos Neonatales durante más de 5 días, incluidos los reingresos en la Unidad dentro del primer mes de vida.
- d) Haber sido sometido a oxigenación por membrana extracorpórea, ventilación asistida, antibióticos ototóxicos, diuréticos del asa (furosemida). Hiperbilirrubinemia que precisó exanguinotransfusión.
- e) Infecciones intrauterinas grupo TORCHS (citomegalovirus, herpes, rubeola, sífilis y toxoplasmosis).

- f) Anomalías craneofaciales, incluyendo las del pabellón auricular, conducto auditivo, apéndices o fositas preauriculares, labio leporino o paladar hendido y anomalías del hueso temporal y asimetría o hipoplasia de las estructuras faciales.
 - g) Hallazgos físicos relacionados con síndromes asociados a pérdida auditiva neurosensorial o de conducción como un mechón de pelo blanco, heterocromía del iris, hipertelorismo, telecantus o pigmentación anormal de la piel.
 - h) Síndromes asociados con pérdida auditiva o pérdida auditiva progresiva o de comienzo tardío como neurofibromatosis, osteopetrosis y los síndromes de Usher, Waardenburg, Alport, Pendred, Jervell and Lange-Nielsen entre otros.
 - i) Enfermedades neurodegenerativas como el síndrome de Hunter y neuropatías sensorio-motrices como la ataxia de Friedrich y el síndrome de Charcot-Marie-Tooth.
 - j) Infecciones postnatales con cultivos positivos asociadas a pérdida auditiva incluyendo las meningitis víricas (especialmente varicela y herpes) y bacterianas (especialmente Hib y neumocócica).
 - k) Traumatismo craneoencefálico, especialmente fracturas del hueso temporal y base de cráneo que requiera hospitalización.
 - l) Quimioterapia.
 - m) Enfermedades endocrinas. Hipotiroidismo.
- c) Recomendaciones en cuanto al tratamiento y seguimiento

En cuanto se confirma la existencia de una hipoacusia debe realizarse la adaptación protésica que sea necesaria y la intervención logopédica. Al mismo tiempo, se debe proporcionar a los padres una atención especializada que les permita, por un lado, disponer de la información necesaria para la toma de

decisiones respecto a la sordera de su hijo y, por otro lado, desempeñar el papel fundamental que les corresponde en su proceso de (re)habilitación, ya que es en el seno de la familia donde nace y tiene lugar el desarrollo comunicativo y la adquisición del lenguaje oral de los niños, y donde se fragua la consecución de su vida futura, plena y autónoma. La intervención, por tanto, debe estar centrada en la familia que debe contar con el apoyo de un equipo multidisciplinar bien coordinado dónde se lleve a cabo el tratamiento médico, quirúrgico, audiotprotésico, logopédico y educativo, adecuado a la patología y edad.

El periodo comprendido entre la confirmación de la hipoacusia antes de los tres meses de edad, y la escolarización a los tres años es crítico para asegurar el acceso de los niños con hipoacusia a la estimulación auditiva y al lenguaje oral necesarios para disponer de las herramientas cognitivas e instrumentales que les permitirán participar de la escolaridad en igualdad de condiciones que el resto del alumnado. Este objetivo se consigue con la adecuada adaptación audiotprotésica precoz, sin que pase más de un mes desde el diagnóstico, en combinación con la Atención Temprana eficazmente proporcionada por profesionales capacitados, debidamente titulados y cualificados.

Es imperativo que las Administraciones Públicas proporcionen la suficiente cobertura económica que permita a las familias disponer tanto de los profesionales como de las prestaciones audiotprotésicas adecuadas con el fin de garantizar una atención adecuada, suficiente y especializada al niño y a su familia. Esta etapa es clave en el desarrollo futuro de los niños si se aspira a que sean unos adultos autónomos, independientes e integrados en la sociedad ⁽¹⁷⁹⁾.

La correcta adaptación protésica, realizada por audiotprotésistas con titulación acreditada, y el uso continuado de las prótesis auditivas posibilita el aprovechamiento de los restos auditivos que conserve el niño ⁽¹⁸⁴⁾.

En los casos en los que se compruebe que la adaptación audiotprotésica correcta y la Atención Temprana no rinden los resultados esperados en un periodo entre

tres y seis meses, ha de considerarse la inclusión del niño en el programa de implante coclear.

Si las pruebas efectuadas son compatibles con una neuropatía auditiva es recomendable efectuar un estudio genético con el fin de investigar la existencia de una patología relacionada con el gen de la otoferlina. Si el niño es portador de esta alteración genética será un candidato a implante coclear que puede llevarse a cabo una vez confirmada dicha alteración ⁽¹⁸⁵⁾.

Sin embargo, en el resto de neuropatías, especialmente las ocasionadas por hiperbilirrubinemia, la actitud deber ser expectante, con estimulación logopédica temprana, pero demorando el implante coclear hasta estar seguros de la falta de respuesta del niño.

c.1.- Puntos de actualización en cuanto al tratamiento y seguimiento:

Las Administraciones Públicas deberán facilitar a todos los niños con cualquier grado de hipoacusia permanente uni o bilateral la adecuada adaptación protésica y la necesaria intervención logopédica temprana. Además, las Administraciones Públicas deberán facilitar los recursos necesarios para la orientación y el apoyo a sus familias.

Los servicios de intervención temprana (logopedia y audioprótesis) deben ser prestados por personal con la adecuada titulación y con experiencia suficiente en hipoacusia infantil.

Para todos los niños (aunque pasen el cribado neonatal), se recomienda comprobar en el Centro de Salud por parte del pediatra los hitos del desarrollo, las habilidades auditivas, cuestiones que puedan plantear los padres y el estado del oído medio. En este nivel de asistencia se debería tener capacidad para realizar un cribado auditivo estandarizado con una prueba validada y objetiva a los 9, 18, 24 y 30 meses de edad, o en cualquier otro momento si surgen sospechas de hipoacusia.

Los niños que no superen las pruebas de lenguaje del cribado global llevado a cabo en el Centro de Salud, o exista una sospecha acerca de la audición deben ser remitidos para una valoración completa, audiológica y una evaluación del habla y el lenguaje siguiendo las indicaciones de la *Guía para la valoración integral del niño con discapacidad auditiva*, elaborada por el Comité Español de Audiofonología (CEAF).

Deben existir itinerarios de derivación establecidos, con objeto de evitar el peregrinaje de las familias entre los distintos profesionales implicados en la atención a su hijo con sordera, y que aseguren la necesaria coordinación interprofesional para la adecuada atención integral que requieren las personas con sordera y sus familias.

d) Recomendaciones en cuanto al control de calidad del programa

Es importante que el Programa de Detección Precoz de Hipoacusias sea un Programa de Salud Pública sometido a un seguimiento que permita determinar si cumple con los criterios de calidad adecuados. Dichos criterios de calidad son la garantía de que esta iniciativa permitirá el descubrimiento y tratamiento de los niños hipoacúsicos, los cuales van a necesitar una vigilancia permanente para proporcionarles la mejor atención, tanto médica, como educativa y social.

Ello hace necesario establecer unos parámetros de calidad que definan claramente los objetivos del mismo y que han sido definidos por la CODEPEH ⁽¹⁷⁴⁾.

Los objetivos generales de los programas han de ser el llevar a cabo el cribado antes del mes de vida, para realizar la confirmación diagnóstica antes de los tres meses y haber iniciado el tratamiento antes de los seis meses. Para conseguir esto es recomendable cumplir con los siguientes parámetros recogidos de la JCIH y modificados por la CODEPEH ⁽⁵⁾:

1. El objetivo del programa es descubrir todas las hipoacusias uni o bilaterales presentes en el nacimiento, independientemente de su gravedad y etiología.

Como criterio de calidad, los procedimientos de cribado deben asegurar que los falsos negativos tiendan al 0%.

2. Indicadores de calidad del cribado universal: Se explorarán ambos oídos de todos los niños nacidos en la Comunidad Autónoma.

- a. Para ser universal, los niños cribados han de superar al 95% de los recién nacidos.
- b. Para ser neonatal, se debe realizar la primera prueba antes del mes de vida a más del 95% de los niños.
- c. Recribado: Se explorarán todos los niños que no pasaron la primera prueba. Se debería tender al 100% de los niños derivados a segunda o tercera prueba, aunque se considera cumplido si supera el 95%.

3. Indicadores de calidad de la confirmación diagnóstica: Se explorarán todos los niños derivados de la fase de cribado.

- a. No debe superar el 4% de tasa de derivación a las pruebas de confirmación.
- b. Se debería tender al 100% de niños con confirmación diagnóstica hecha durante el tercer mes de vida, aunque se considera cumplido si se supera el 90% en el tercer mes.

1. Indicadores de calidad del tratamiento:

- a) La instauración de la Atención Temprana adecuada antes de los seis meses de edad debe tender al 100% de los niños con confirmación diagnóstica de hipoacusia, aunque se considera cumplido si se supera el 90%.

- b) Si se decide la adaptación protésica, no debe pasar más de un mes entre la indicación y la adaptación en el 95% de los candidatos.
- c) Para niños con pérdida auditiva congénita de aparición tardía o adquirida, el 95% debe haber iniciado el tratamiento en el plazo de 45 días desde el diagnóstico.
- d) El porcentaje de niños con pérdida auditiva permanente a los que se ha llevado a cabo un control de desarrollo (cognitivo y lingüístico) antes de los 12 meses debe ser del 90%.

5. Criterios de calidad de seguimiento del programa:

- a) Epidemiológico: Registro informático de todos los niños y los resultados de las distintas fases. Es recomendable poder disponer datos sobre:
- b) Clínico: Control de todos los niños detectados en consulta de ORL.
- e) **Parámetros cualitativos en la fase de detección de un programa de *screening*. (Cuadro 4)**

Cuadro 4

Objetivo: detectar todas las hipoacusias superiores a 40 dBHL en el mejor oído al final de sus niveles y antes de remitir a diagnóstico.

Técnicas: se reconoce como tecnología aplicable a los programas de detección precoz de la hipoacusia tanto las otoemisiones acústicas provocadas por clic como los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral. En ambos casos de forma automática, utilizando algoritmos estadísticos validados y contrastados bibliográficamente.

Fin del programa: la detección debe producirse antes del mes del nacimiento, el diagnóstico antes de los tres meses y el inicio del tratamiento a los seis meses.

Organización y funcionamiento:

Todo programa de diagnóstico precoz debe tener un responsable en cada centro.

El programa debe proveer los siguientes elementos:

- Entrenamiento del personal encargado de la realización de la prueba y de la información a la familia.
- Información a los padres de forma adecuada y sin alarma.
- Desarrollo y mantenimiento de una base de datos con los casos detectados y su seguimiento (diagnóstico y tratamiento) y con los casos en los que no se realiza la detección en el momento del alta hospitalaria.

Protocolos para establecer la coordinación interdisciplinar con los otros profesionales implicados (logopedas, educadores, movimiento asociativo de padres).

1.11.- Otoemisiones Acústicas

Concepto

Se define en la actualidad a la otoemisión acústica (OEA) como la fracción de sonido generada por la actividad fisiológica de la cóclea que puede ser registrada en el conducto auditivo externo ^(44, 186).

Su mecanismo íntimo se explicó luego de múltiples investigaciones, confirmándose su origen en la actividad contráctil de las células ciliadas externas y como expresión de la integridad de la función mecánica de la membrana basilar y las propias células, elementos que forman parte de los mecanismos activos de la cóclea. La onda sonora se propaga a lo largo de la membrana basilar en sentido inverso a la onda de Békéssy, atraviesa el oído medio y alcanza el CAE donde puede ser registrada ^(186, 187).

Origen

En el siglo XIX von Helmholtz describió por primera vez la fisiología de la cóclea, sugiriendo de manera acertada la ubicación tonotópica de las células ciliadas, que se extienden a lo largo de la membrana basal, respondiendo las situadas en la base a estímulos agudos y las situadas en el ápice a estímulos graves.

Ya en el siglo XX von Békéssy elaboró su teoría de la onda viajera para explicar la conducta de la cóclea de ser capaz de diferenciar tanto amplitudes como diferencias de tono, probando que la cóclea presentaba un comportamiento pasivo ante el estímulo del sonido ⁽¹⁸⁶⁾. (*Figura 11*)

Békéssy corrobora a von Helmholtz en cuanto a la organización tonotópica de la cóclea, descubriendo además que cada frecuencia hace vibrar la membrana basal con el máximo de amplitud en un punto determinado.

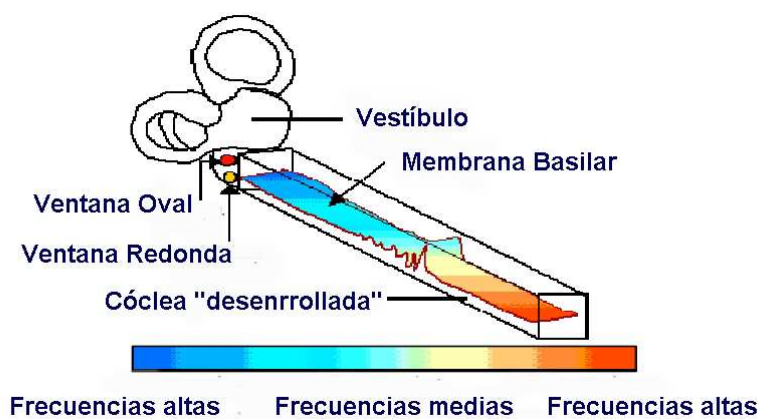


Figura 11: La cóclea, la onda viajera sobre la membrana basilar. ⁽¹⁸⁸⁾

Para Thomas Gold en 1948, el comportamiento de la cóclea era activo y no pasivo, argumentando que con seguridad debía existir un mecanismo activo con producción de energía en la generación de los movimientos de la membrana basilar. Más tarde completó su hipótesis del “resonador activo” agregando que mediante un micrófono sumamente sensible debería ser posible detectar vibraciones audibles en el conducto auditivo externo originadas por el mecanismo activo vibratorio de la membrana basal y transmitidas en sentido inverso hacia la cadena osicular del oído medio y a la membrana timpánica.

Las limitaciones técnicas de esa época hicieron que Gold nunca pudiera demostrar el acierto de su hipótesis ⁽¹⁵⁷⁾.

Pasaron treinta años y otro físico David Kemp retoma los trabajos de Gold, logrando registrar e individualizar por primera vez los sonidos provenientes de la cóclea, mediante micrófonos ultrasensibles. Presentó sus resultados en 1978 en el Journal of the Acoustical Society of America, en un trabajo titulado “Emisiones acústicas provenientes del interior del sistema auditivo humano”, llamando a esos sonidos que lograba como respuesta al estímulo de un click, “ecos cocleares”.

El rol activo de las células ciliadas externas comenzó entonces a ser progresivamente aceptado por la comunidad científica.

A la confirmación de Kemp sobre la existencia de las otoemisiones acústicas, le siguió la investigación de William Brownell, que confirmó la electromotricidad de las CCE. Publicó sus resultados en 1985, demostrando que la estimulación eléctrica de las CCE aisladas *in vitro* producía cambios reversibles en su longitud, relacionando este fenómeno con la existencia de proteínas contráctiles (prestina, miosina, actina, actinmiosina), con el gran número de mitocondrias y con un importante retículo endoplasmático.

También confirmó su hallazgo al comprobar que las otoemisiones desaparecían cuando la contractilidad de las CCE era inhibida mediante la administración de fármacos como los salicilatos y los antibióticos aminoglucósidos, reconocidos ototóxicos ⁽¹⁵⁷⁾.

Posteriores investigaciones encuentran evidencias que localizan en la cóclea el sistema biológico no lineal en el que se originan las otoemisiones, al ser éste un órgano en el que se encuentran estructuras susceptibles de activarse mecánicamente tras su estimulación sonora y con capacidad para producir energía acústica tras ésta activación ^(184, 187).

El modo en que se crea la onda sonora de las OEA y el mecanismo íntimo de origen de esta energía acústica aún no se conoce con exactitud, pero algunas investigaciones establecen el origen de la onda en imperfecciones en el alineamiento espacial de las CCE por un lado y por otro con la capacidad de distorsión no lineal de la cóclea dependiente del estímulo sonoro.

Clasificación

Según se requiera o no una señal estímulo para lograr su registro, las otoemisiones acústicas se clasifican en dos tipos:

- OEA espontáneas (OEAE), registradas en ausencia de cualquier estímulo.
- OEA provocadas (OEAP), registradas tras estimulación acústica.

A su vez las OEAP se clasifican según el tipo de señal acústica que se deba utilizar para investigarlas en:

- OEAP Transitorias (OEAPT), registradas tras un estímulo tipo clic.
- Otoemisiones Acústicas Productos de Distorsión (OEAPD), registradas tras el estímulo con dos tonos puros simultáneos.
- Otoemisiones Acústicas Estímulo-Frecuencia (OEAEF), registradas tras el estímulo con un tono puro constante.

Algunos investigadores han propuesto una clasificación diferente de las otoemisiones acústicas, considerando que la tradicionalmente conocida es demasiado simple al dividir las según el tipo de estímulo utilizado.

Shera y Guinan basados en experiencias en animales y simulaciones computarizadas, recomiendan clasificarlas basándose en los dos distintos mecanismos de producción. Hay otoemisiones que nacen de un mecanismo lineal y otras son generadas por un mecanismo no lineal ⁽¹⁹⁰⁾.

Así las otoemisiones productos de distorsión pertenecen a las que proceden de mecanismos lineales y las otoemisiones transitorias, estímulo frecuencia y las espontáneas pertenecen a las que son generadas por un mecanismo no lineal.

Características generales

Las otoemisiones acústicas presentan determinadas características comunes a todos los tipos:

- **Objetivas:** Esta característica las hace ideales para examinar la audición de pacientes con alguna dificultad voluntaria o involuntaria para la comunicación.

Entre las situaciones involuntarias se encuentran los recién nacidos y niños pequeños, lo cual sumado a su valor como investigación específica de la función coclear hace que sean el método de elección para el screening neonatal universal.

En niños mayores y adultos, por su parte, han demostrado ser un aporte en casos de personas con discapacidades psíquicas o físicas donde se hace difícil determinar la audición mediante la audiometría o bien cuando el paciente examinado trata de simular una hipoacusia severa.

- **No invasivas:** Esta condición hace que los adultos la acepten sin inconvenientes y los recién nacidos sometidos a su determinación no requieren sedación farmacológica previa.
- **Rápidas:** No se necesita más de dos minutos para la realización del estudio.
- **Individuales y reproducibles:** Son absolutamente individuales, con variabilidad entre individuos. Se reproducen en un mismo estudio, garantizando su presencia, y en estudios posteriores, cuando permanecen las mismas características del estado de salud coclear.
- **Reflejan salud coclear:** Se puede decir que las otoemisiones están presentes en todos los individuos con audición normal, ausentes o reducidas, en aquellos donde exista alguna disfunción del oído medio o interno.

1.11.1.-Otoemisiones Acústicas Espontáneas (OEA)

Descritas por primera vez por Kemp en 1979 al investigar oídos sanos, las otoemisiones acústicas espontáneas son sonidos que se registran en el conducto auditivo externo en ausencia de cualquier tipo de estímulo. Su presencia es indicativo de un normal funcionamiento coclear, por lo menos en la región del espectro frecuencial donde se producen ⁽¹⁵⁷⁾.

Características generales

Las otoemisiones acústicas espontáneas se suelen registrar como una señal compuesta por uno o varios picos frecuenciales, de banda estrecha muy estables en el tiempo. La banda en la cual se registran las de mayor amplitud oscila entre 1-2 kHz, aunque se pueden extender en un rango frecuencial entre 0.5-6 kHz.

La amplitud promedio varía entre 5 a 15 dB, pero se suelen encontrar algunas de intensidades más altas, denominadas otoemisiones espontáneas de gran amplitud.

No se registran cuando hay pérdidas auditivas mayores de 30 dB.

La incidencia de registro varía de unas series a otras de la bibliografía, situándose su valor medio alrededor del 35% de la población con audición normal. Las otoemisiones tienden a desaparecer con la edad, siendo menor del 20% a partir de los 50 años ⁽¹⁸⁶⁾.

Lamprecht-Dinessen publica unos resultados donde encuentra otoemisiones en el 90% de neonatos mujeres y en 73% de los varones; a los seis años de edad la prevalencia había descendido al 77% en las niñas y al 68% en los niños ⁽¹⁹¹⁾.

Su baja incidencia de registro en personas con audición normal determina su limitada aplicación en la clínica diaria.

Registro de las OEAE

Para el registro de las otoemisiones espontáneas y debido a la interferencia de los ruidos, tanto ambientales como del propio individuo, es recomendable tratar de reducir al máximo el nivel del piso del ruido. También es necesario poseer un instrumental que provea una buena forma de aceptación de la sonda, ya que la falta de una adecuada colocación de la misma es la principal causa de error en el registro de las otoemisiones.

Relación de las OEAE con ciertos factores

- **Con la edad:** Con el crecimiento se van modificando las características de presentación de las OEAE, reduciéndose la prevalencia, su número y la amplitud. La disminución en el número de las emisiones por la edad parece ser mayor en las frecuencias altas ⁽¹⁹²⁾.
- **Con el sexo:** La mayoría de los estudios epidemiológicos demuestran que las otoemisiones espontáneas son más frecuentes en el sexo femenino que en el masculino. Pero no sólo son más frecuentes sino que también más numerosas por cada oído y de mayor amplitud ⁽¹⁵⁷⁾.
- **Con la lateralidad:** Está ampliamente comprobada la prevalencia del oído derecho en el registro de las emisiones espontáneas, tanto en su número por oído como en la amplitud de las mismas. Se propone como fundamento para esto, una diferente inervación eferente, que sería más activa para el lado derecho del sistema olivococlear medial en las personas diestras.
- **Con la temperatura corporal:** No se ha comprobado que haya modificaciones de las otoemisiones debido a diferencias en la temperatura corporal.
- **Con otras formas de otoemisiones:** En general, cuando hay presencia de otoemisiones espontáneas es previsible hallar las otras formas de otoemisiones provocadas.

1.11.2.- Otoemisiones Acústicas Provocadas Transitorias (OEAPT)

Conocidas también como “ecos cocleares” o “ecos de Kemp”, son la evidencia objetiva de la función del mecanismo coclear e implican una función normal del oído. Actualmente es el tipo de otoemisión que presenta la aplicación clínica más importante.

Características generales

Las otoemisiones provocadas por estímulos transitorios son señales acústicas originadas en la cóclea tras la estimulación de ésta por varios estímulos, de los cuales los *clicks* o los tonos *burst* son los de mayor aplicación. Otros como los estímulos sinusoidales, clic filtrados, etc. pertenecen a exclusivamente al ámbito de los laboratorios de investigación ⁽¹⁹³⁾.

El tono *burst* es una señal tonal sumamente breve con un crecimiento muy rápido que contiene una o varias frecuencias a máxima amplitud. Permite estimular la cóclea con mayores intensidades que con los *clicks*.

El *click* es un ruido de banda ancha en el cual todas las frecuencias incluidas tienen aproximadamente la misma amplitud, es la forma de estímulo más utilizado en la práctica, tanto en la aplicación clínica como en investigación.

Las características acústicas dinámicas de las OEAPT indican que tienen su origen en un sistema no lineal, ya que la progresión de la respuesta a medida que se incrementa la intensidad del estímulo no sigue un crecimiento lineal, alcanzándose la saturación a partir de una determinada intensidad. Por ello es importante la elección de la intensidad del estímulo, ya que guarda relación con la forma de la onda y con las distintas frecuencias en que éstas aparecen, generalmente se utiliza un estímulo de 80 dB SPL y 80 microsegundos (μ s) de duración ^(186, 193).

Las OEAPT se registran durante un período de tiempo que oscila entre 5 a 20 milisegundos (mseg) luego de producido el *click* de la señal, como esta es una señal de banda ancha, estimula toda la cóclea, pero con mayor incidencia en las frecuencias de 1 a 5 kHz. Estas otoemisiones son reproducibles permaneciendo estables por mucho tiempo, siendo esta una característica que permite la comparación de distintos registros en el tiempo pudiendo analizar las variaciones interindividuales que se producen ⁽¹⁹²⁾.

Los umbrales visuales de detección de OEAPT son menores que el umbral psicoacústico de percepción del *click*, lo cual apoya el argumento del origen preneural de las mismas. Estímulos de 20-30 dB SPL pueden ser utilizados para establecer si aparece un OAEPT, pudiéndose extrapolar los datos como que el individuo posee unos umbrales auditivos inferiores a 30 dB HL. Esta estimación se refiere al umbral medio de audición entre las frecuencias audiométricas de 0.5 a 4 kHz ⁽¹⁸⁷⁾.

Se registran en el 96-100% de adultos con audición normal, no registrándose en pacientes con umbrales auditivos que superan los 25-30 dB. De varios estudios se obtienen datos de registro de las OEAP entre un 98-99% de oídos con audición normal, al 2% que no se registran la causa no está aún aclarada aunque se ha podido atribuir a: variaciones anatómicas en oído externo y/o medio, patología otorrinolaringológica que no ha sido diagnosticada correctamente, excesivo ruido ambiental o fisiológico, defectos en la técnica de registro, especialmente en el ajuste de la sonda o bien fallas en el funcionamiento de equipo ^(186, 193, 194).

En la incidencia de aparición de las OAEPT no existe variación entre adultos y niños, pero sí en algunas características. En el recién nacido el espectro de la otoemisión se extiende de forma uniforme entre 1-5 kHz con mayor número de picos frecuenciales de banda estrecha. También la amplitud global de las mismas supera en aproximadamente 10 dB a las de los adultos, atribuyéndose esto más que a cambios en los mecanismos cocleares, al menor tamaño del oído externo que permite un mayor ajuste de la sonda con mejor registro de la respuesta ^(193, 195).

Estas diferencias se mantienen a hasta los dos o tres años de vida, donde las otoemisiones adoptan las características del adulto, manteniéndose hasta los 40 años. A partir de esta edad su incidencia disminuye, llegando sólo a registrarse en un 35% en adultos mayores de 60 años. La cuarta década de la vida es considerada como la década crítica en la que empiezan a manifestarse los signos

de envejecimiento coclear, se objetiva la disminución de los valores de la amplitud global de las OEAP y el incremento lineal de su umbral de aparición ^(186, 193).

Registro de la OEAPT

Los sistemas de registro se fundamentan generalmente en similares principios. En una sonda, que se coloca y ajusta al CAE, que acopla un altavoz emisor del estímulo y un micrófono receptor de la respuesta. La sonda se encuentra unida al resto del hardware, compuesto por las tarjetas con los generadores del estímulo y los analizadores de la respuesta, con su correspondiente unidad analizadora. En la misma unidad o en un ordenador conectado a ésta, se dispone del software específico de cada sistema. Luego de la estimulación adecuada, el sistema trata de extraer la señal biológica. Si esta señal alcanza una amplitud significativa por encima del nivel del ruido, el sistema considera que el registro acústico es una otoemisión y se nos presenta de diferentes formas, señales luminosas, representaciones gráficas o representación numérica ⁽¹⁸⁶⁾.

El método más difundido de análisis de la respuesta, es la que se basa en el registro de una onda temporofrecuencial en la que la OEAPT adopta la morfología de dos ondas superpuestas, y en el espectro frecuencial de ésta tras realizar una transformación de Fourier. El software calcula valores numéricos relacionados con las diferentes bandas de frecuencia en las que se divide este espectro, siendo estos valores numéricos los que se emplean como criterios de pasa/ no pasa.

El registro de las otoemisiones provocadas transitorias es fiable si se cumplen los siguientes parámetros:

- Correcta morfología del estímulo en las gráficas del espectro frecuencial y temporal.
- Intensidad del estímulo entre 75 y 85 dB.
- Nivel de ruido inferior a 39 dB SPL.

- Estabilidad temporal superior a 85%.
- Reproducibilidad igual o superior a 70%.
- Diferencia A-B menor a 5 dB.

Se considera criterio principal para catalogar una OEAPT como correcta la amplitud frecuencial, considerándose positiva cuando este valor es igual o superior de 3 a 6 dB por encima del nivel de ruido en al menos tres bandas frecuenciales (sobre todo entre 1 y 4 kHz), siempre que la reproducibilidad sea superior al 75%.

Por consenso, se acepta una reproducibilidad de un 70% o superior, aunque algunos autores exigen más de un 80% para considerar un registro fiable. El criterio de la CODEPEH cifra el porcentaje de reproducibilidad en más del 70% (196, 197).

Relación de las OEAPT con ciertos factores

- **Con la edad:** Como hemos mencionado anteriormente la incidencia de aparición de las OEAPT disminuye de forma progresiva con la edad, considerándose que es a partir de los 40 años la edad crítica en la que se inicia esta disminución.
- **Con el sexo:** El sexo femenino presenta una mayor sensibilidad auditiva que el masculino, y este fenómeno se manifiesta tanto en evaluaciones del segmento central como en el periférico (audiometría, logaudiometría y potenciales evocados auditivos). En cuanto a la amplitud de las OEAPT las diferencias a favor del sexo femenino son más evidentes que en las OEAPD. Múltiples causas pueden explicar esta diferencia, una anatómica por la distinta longitud de la cóclea, otras fisiológicas, por factores hormonales y por las diferencias de la temperatura corporal y las variaciones cíclicas en las mujeres. Otro factor a tener en cuenta es que en las mujeres existe mayor prevalencia de OEAE lo que aumentaría la

amplitud de las OEAPT cuando coinciden las frecuencias de ambas emisiones ^(192, 198).

- **Con la lateralidad:** Existe una menor sensibilidad auditiva del oído izquierdo respecto del derecho. Esto se reproduce en el registro de las OEAE como se ha explicado anteriormente. La mayor presencia de OEAE en el oído derecho incrementaría la amplitud de las OEAPT.
- **Con la temperatura corporal:** Estudios en animales realizando mediciones de OEAPT y OEAPD, se observó que entre 33°C y 39°C no existía modificación de ambos tipos de respuestas, sin embargo por encima y debajo de estas temperaturas se reducía de forma considerable la amplitud de las mismas. Es conocido que la hipotermia disminuye el potencial endococlear y por lo tanto probablemente disminuiría también la energía de las CCE ^(192, 199).

Relación de las OEAPT y las OEAE

Algunos estudios han investigado la relación entre la presencia de OEAE y OEAPT en los recién nacidos, hallando que la amplitud de las OEAPT es levemente mayor en los oídos que presentaron OEAE.

Otros autores estudiaron la relación entre ambos tipos de otoemisiones en dos grupos de adultos con audición normal, pero uno presentaba OEAE y otro no, los resultados mostraron que aquellos que presentaban OEAE eran los que también presentaban OEAPT de mayor amplitud ^(192, 200).

1.11.3.- Otoemisiones Acústicas Provocadas tipo Producto de Distorsión. (OEAPD)

Se las ha llamado así debido a que estos sonidos producidos en la cóclea constituyen una respuesta distorsionada por la intermodulación originada en el

oído interno cuando es estimulado con dos tonos simultáneos de frecuencia muy cercana, a los que se conoce como “tonos primarios”.

El tono de respuesta de la otoemisión lograda no se encuentra presente en los estímulos utilizados para estimularla ⁽¹⁹²⁾.

Características Generales

Como fenómeno físico acústico, la existencia de los productos de distorsión es conocida desde hace mucho tiempo, cuando Tartini, un famoso músico describió la existencia de un tercer tono “misterioso” que aparecía cuando en su violín ejecutaba dos cuerdas simultáneas en notas de tonos muy vecinos, por esta razón durante mucho tiempo estos productos de distorsión fueron conocidos como “ecos de Tartini” ⁽¹⁹²⁾.

Si registramos los productos de distorsión como energía acústica, podemos considerar que estamos obteniendo una otoemisión, ya que, por definición, ésta es toda energía acústica generada en la cóclea que puede ser registrada en el CAE ⁽¹⁸⁶⁾.

Cuando a la cóclea se le presentan de forma simultánea dos tonos puros de diferentes frecuencias, conocidos como f_1 y f_2 , por los mecanismos activos ligados a la capacidad contráctil de ésta, se generan nuevos tonos o productos de distorsión, cuya frecuencia de aparición puede calcularse a partir de una fórmula matemática de armónicos, pero de todos se elige uno, el que obedece a la fórmula $2f_1 - f_2$.

Actualmente se cree que los productos de distorsión se originan entre las zonas de estimulación de los dos tonos primarios f_1 y f_2 , y cerca de su media geométrica, considerándose como la energía acústica resultante de la incapacidad de respuesta de la membrana basilar frente a dos estímulos simultáneos.

Los productos de distorsión permiten estudiar frecuencias específicas de la cóclea en forma independiente, a diferencia de las emisiones transitorias, que estimulan la cóclea en su totalidad.

El espectro frecuencia en que pueden registrarse es más amplio que para las provocadas transitorias; se encuentran entre los 0.5 y 8 kHz. Debido a su amplio rango dinámico o crecimiento de la amplitud de respuesta en función de la intensidad del estímulo, permite una evaluación completa de la función coclear en intensidades de estimulación umbral y supraumbral. Los productos de distorsión desaparecen cuando el umbral auditivo tonal se eleva por encima de los 45 dB (186, 192).

Registro de las OEAPD

Las OEAPD pueden analizarse a través de distintas formas de registro: en el espectro de frecuencias, aplicando la transformada rápida de Fourier como DP-grama y como señales de entrada/salida (Input/output), éstas dos últimas son las empleadas en la práctica clínica.

La sonda utilizada para su registro presenta tres canales. Dos para la emisión de los tonos primarios y uno de recepción.

El DP-grama permite el estudio de la función coclear mediante una representación gráfica de las distintas amplitudes de los productos de distorsión generados tras la variación de frecuencia de los primarios, manteniendo la intensidad del estímulo constante. En el gráfico se representa el promedio del ruido de fondo y la amplitud del producto de distorsión medido en el CAE como nivel de presión acústica en dB SPL. Se considera un producto de distorsión como válido cuando se presenta con una amplitud que supera en más de 3 dB SPL el ruido de fondo correspondiente (186, 201, 202).

El registro de las curvas de entrada/ salida (Input/output), o de crecimiento de la respuesta, es otra forma de investigar las OEAPD, manteniendo fija la frecuencia

se va variando la intensidad de la señal, en forma descendente, hasta llegar a identificar el umbral de la emisión coclear ^(186, 192).

Para cada frecuencia, se estimula con los dos tonos primarios y se va variando de manera progresiva su intensidad en un rango de entre 25 y 75 dB SPL.

Estas curvas permiten conocer el nivel exacto del umbral de los productos de distorsión en cada frecuencia, siempre con un mínimo de 3 dB SPL por encima de umbral de ruido, permitiendo una evaluación completa de la función coclear.

1.11.4.- Otoemisiones Acústicas Estímulo-Frecuencia (OEAEF)

Este tipo de otoemisión se produce como respuesta a un estímulo tonal puro continuado, de forma que la cóclea emite una señal en la misma frecuencia del estímulo. El registro de la otoemisión así estimulada es difícil, el hecho de que algunas de sus características son similares a las de las OEAP y que su registro no aporta datos nuevos con respecto a los otros tipos de otoemisiones provocadas, es la razón por lo que no se ha profundizado en sus posibles aplicaciones clínicas ^(186, 192).

1.12.- Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral

El sonido que llega hasta el oído es procesado por sus diferentes partes y transformado por las células sensoriales de la cóclea en una serie de potenciales de acción, que se transmiten al cerebro por conducción neuronal.

Los PEATC representan las respuestas bioeléctricas provocadas en el sistema nervioso auditivo central a la altura del tronco cerebral en los 10 mseg siguientes a la presentación de un estímulo acústico ⁽²⁰³⁻²⁰⁵⁾.

Luego de la aplicación del estímulo auditivo se grafican las ondas generadas en las diferentes porciones de la vía auditiva:

- **ONDA I:** Representa el potencial de acción del nervio auditivo, se origina en las neuronas del primer orden coclear, concretamente en el órgano de Corti.
- **ONDA II:** Esta onda se origina a nivel de los núcleos cocleares.
- **ONDA III:** Dicha onda se forma en el complejo olivar superior.
- **ONDA IV:** Se origina en el lemnisco lateral.
- **ONDA V:** Es posiblemente una de las más importante y su obtención se debe a la escala que la vía auditiva realiza en el tubérculo cuadrigémino o el colículo inferior.
- **ONDA VI:** Se origina a nivel del cuerpo geniculado interno.
- **ONDA VII:** Es la última onda en distinguirse y se origina en las variaciones que la vía auditiva realiza en la zona tálamo-corticales.

Estas ondas son específicas, siendo las cinco primeras las más constantes.

La latencia entre el estímulo y el peak de la onda I refleja el tiempo de conducción periférico, mientras que el tiempo de conducción central es entre el peak de la onda I y el de la onda V.

Se trata de un examen objetivo, ya que los PEATC son desencadenados por estímulos instantáneos en tiempo e independientes del estado de vigilia o sueño a la vez que no son influenciados por sedación y/o anestesia. Nos indica además el umbral auditivo, que corresponde al mínimo estímulo auditivo con que aparece la onda V.

La correlación con la audiometría no es absoluta, en general el umbral determinado por el PEATC es hasta 20 dB mayor que el determinado por la audiometría para las frecuencias 2-4 kHz.

Parámetros que influyen en el registro de un PEATC

El registro final de los PEATC está influenciado por parámetros de estimulación, de registro, y las variables introducidas por las características del propio sujeto.

Parámetros de estimulación

Los registros de los PEATC vienen a su vez determinados por el modo de presentación, el tipo de estímulo, la polaridad o fase, el ratio de presentación y la intensidad.

En relación al modo de presentación, la estimulación más indicada es la monoaural toda vez que nos proporciona información acerca de las diferencias interaurales ⁽²⁰³⁾.

El estímulo más ampliamente usado en la clínica es el *click*. Es un estímulo de corta duración, aproximadamente 100 μ s que genera respuestas cerebrales sincrónicas y de gran amplitud. Los *clicks* son estímulos muy útiles para el estudio de la audición entre las frecuencias 1 y 4 kHz ⁽²⁰⁵⁾.

La polaridad o fase del estímulo pueden ser de tres tipos en los casos de los *clicks*: condensación, rarefacción y alternante, si bien no existe consenso alguno acerca del efecto de la polaridad sobre la latencia o amplitud de los PEATC ^(203, 206, 207).

El ratio o número de presentaciones del estímulo acústico por unidad de tiempo es otro parámetro que influye en el registro de los PEATC. El aumento del mismo genera un incremento de la latencia a la vez que disminuye la amplitud de las ondas del PEATC ^(203, 208).

Este aumento de la latencia de los diversos componentes no es significativo hasta que el ritmo de presentación de estímulo es aumentado por encima de los 10 *clicks* por segundo.

Cuanto más precoz es un componente, menor es la influencia que ejerce el aumento del número de presentación del estímulo.

La onda V es menos vulnerable en relación al resto de los componentes del PEATC, la amplitud de la misma permanece estable, mientras que la presentación del estímulo no sea mayor a 33 *clicks* por segundo. Cuando se incrementa el número de estímulos de 10 a 80 por segundo, disminuye un 10% la amplitud de la onda V, mientras que las ondas I y III disminuyen en un 50%.

Esto sugiere dos cosas, que los PEATC son consecuencia de fenómenos neurofisiológicos generados por procesos independientes dentro del tronco cerebral y que la onda V, aparece como un componente mucho más resistente al fenómeno de adaptación ⁽²⁰³⁾.

Cambios en la intensidad del estímulo acústico también alteran la latencia y amplitud de los componentes del PEATC.

Parámetros de registro

El registro de un PEATC es sumamente sensible a la localización de los electrodos. La posición de los electrodos determina la latencia, amplitud y morfología de los componentes que constituyen la respuesta ^(26, 205, 209).

Los filtros de paso de banda junto al sistema de preamplificación usados contribuyen a la reducción de los efectos contaminantes del ruido de fondo. El paso de banda utilizado puede alterar de manera significativa la morfología del PEATC ^(203, 209-213).

La mayor parte del ruido en los registros de PEATC se registran en la región de las bajas frecuencias por ello se suele utilizar un paso de banda de entre 150 Hz y 3 kHz. En la clínica habitual se utilizan los *clicks* de moderada intensidad, con el paso de banda mencionado anteriormente.

Características del propio sujeto

Los efectos del sexo sobre la latencia y amplitud de los componentes del PEATC han sido ampliamente estudiados, encontrando diferencias en los componentes I, III y V, mientras se observan pocos cambios en el intervalo I-V.

Las latencias son más prolongadas en los PEATC registrados en hombres, mientras que las amplitudes son menores en los registros de PEATC de mujeres en particular en las ondas I y V ^(205, 214-216).

Con relación a la edad existen diferencias entre la morfología de los PEATC de recién nacidos y adultos. En el recién nacido la onda I es de mayor amplitud y de latencia más prolongada que la del adulto. Este aumento de latencia es interpretada como una maduración incompleta de las frecuencias agudas de la cóclea y/o de la transmisión entre las células ciliadas y las fibras del nervio auditivo.

Debido al incremento de la latencia de la onda I, la latencia de la onda V en el RN también se prolonga. El tiempo de transmisión central o intervalo I-V es mayor en el RN que en el adulto. La disminución con la edad de la latencia de los intervalos interondas puede indicar la progresiva mielinización de los axones, el aumento de las sinapsis y el aumento del grosor de los mismos. Luego del nacimiento el intervalo de onda I-III, disminuye de manera más rápida que el intervalo III-V ⁽²¹⁵⁾.

La vía auditiva inicia su proceso de maduración en el cuarto mes de vida intrauterina y termina aproximadamente a los 2 años de edad donde los componentes del PEATC alcanzan latencias y amplitudes similares al adulto.

El registro de los PEATC también se ve influenciado por diámetro cefálico del sujeto, las latencias van en aumento a medida que la dimensión cefálica se hace mayor, probablemente debido al aumento de longitud de la vía auditiva ^(217, 218).

Disminuyen las amplitudes de las ondas I, III y V al aumentar el diámetro cefálico, posiblemente debido a que al aumentar el mismo, se incrementa la distancia entre los electrodos y las neuronas generadoras de la respuesta y que en personas con mayor dimensión cefálica las estructuras óseas aparentemente pudieran ser más gruesas y atenuar la señal eléctrica ⁽²⁰⁵⁾.

El efecto de la temperatura sobre los PEATC es de difícil explicación, pero en estudios realizados tanto en animales como en el hombre se constata que la disminución de la temperatura corporal conlleva un aumento de la latencia de los componentes del potencial ⁽²¹⁹⁻²²²⁾.

En relación con el uso de fármacos, los PEATC son resistentes a la mayoría de los fármacos, no obteniéndose cambios después del uso de sedantes sino al contrario, al disminuir los artefactos musculares, mejoran el registro de los mismos ⁽²⁰⁵⁾.

Aplicación clínica de los PEATC en el recién nacido y lactante

El registro de los potenciales evocados auditivos de corta latencia es considerado como el método de elección para el estudio de la audición en el recién nacido y lactantes ^(223, 224).

A partir de la edad gestacional de 30 semanas la onda I, III y V se presentan de forma estable ⁽¹⁵²⁾.

Como se comentara anteriormente el registro de los componentes del PEATC en el RN son diferentes al adulto. La maduración de la vía auditiva es incompleta al nacer, completándose este proceso aproximadamente a los 2 años de edad. Las ondas I, III y V presentan en el RN latencias prolongadas en relación al adulto, las mismas van disminuyendo con la edad en relación a la maduración progresiva de la vía auditiva. La onda V en el RN presenta unas latencias de entre 7.1 y 8.5 ms, a 60 dB nHL y 30 dB nHL respectivamente. La amplitud de la onda V es menor mientras que la de la onda I es mayor en comparación con la del adulto.

El intervalo I-V en prematuros y RN aparece prolongado con respecto al adulto, y como se mencionara anteriormente desde el nacimiento el intervalo de onda I-III, disminuye de manera más rápida que el intervalo III-V.

En prematuros la gran variabilidad de los PEATC hace difícil fijar estadísticamente los intervalos de normalidad, sobre todo si tenemos en cuenta que la prematuridad es un factor de riesgo asociado a hipoacusia. Se puede establecer en 20 dB nHL el límite superior de normalidad, en cuanto al umbral del RN ⁽²¹⁵⁾.

1.13.- Medición de la audición en niños menores de tres años

Cuando se sospecha una Hipoacusia, la audiometría tonal es la prueba básica para la valoración de la función auditiva de un paciente. Pero en los niños es preciso explorar la audición de forma diferente a como se lleva a cabo en el adulto, y pruebas objetivas y subjetivas se combinan siempre para llegar a un diagnóstico auditivo real ⁽²²⁵⁾.

El CEAF editó en el año 2005 una guía para la valoración integral del niño con discapacidad auditiva desde los 0-6 meses hasta los 8 años de edad ⁽¹⁷⁹⁾.

Niños de hasta 6 meses

En estas edades son las pruebas objetivas en las que nos apoyaremos ante un diagnóstico de hipoacusia, pero existen algunos métodos subjetivos que nos permitirían conocer cualitativamente la audición en este grupo de edad, aunque es importante que exista una armonía entre estos dos grupos de evaluaciones. Las pruebas subjetivas que se pueden realizar son pruebas de observación de la conducta y relacionadas con los reflejos que el niño presenta y que irán desapareciendo a medida que crezca.

La audiometría conductual sin condicionamiento al sonido (AOC), es la evaluación característica utilizada en la evaluación auditiva durante los primeros

meses de vida, se basa en la observación de la conducta refleja frente a la presentación de un estímulo sonoro.

El niño dependiendo de la edad es capaz de localizar un sonido en el espacio en un plano horizontal primero y luego en otro superior o inferior a su cuerpo. Esto se manifiesta en niños de pocas semanas o meses por el giro de los ojos hacia la fuente sonora, reflejo cocleooculogiro o bien a partir del tercer mes de vida por los movimientos de giro cervical, reflejo cocleocefalogiro.

Ante un ruido breve e intenso, los niños normoyentes en los primeros dos meses de vida, pueden reaccionar con los llamados reflejos de emergencia, el reflejo de Moro (apertura de brazos y llanto), el reflejo cocleoopalpebral (parpadear de manera súbita), el reflejo de sorpresa (llorar o interrupción del llanto y movimientos del cuerpo), y el reflejo respiratorio (aparece una inspiración profunda, seguida de apnea, y a los 5-10 segundos, la respiración vuelve a ser normal) ^(141, 174, 204, 226).

Las evaluaciones se realizan a campo libre, en una habitación silenciosa y el estímulo ha de tener una intensidad de 20 dB por encima del sonido ambiental, puede ser presentado por medio de juguetes sonoros acústicamente tipificados en su intensidad y frecuencia o con audiómetros pediátricos o portátiles. Las respuestas que se esperan son de giro cefálico espontáneo a niveles de intensidad de estímulo razonablemente bajos.

La realización de la prueba necesita de personal muy experimentado ya que se deben disminuir al mínimo las limitaciones en relación a la posible habituación del explorado, que deja de mostrar interés por el estímulo sonoro y por lo tanto la respuesta de giro cefálico no se produce como por la posibilidad de quien no está habituado a realizar este tipo de evaluación siendo poco objetivo en su observación o bien no sabe interpretarlas. Las pruebas objetivas que se realizan en este período de tiempo son los PEATC y los Potenciales de estado estable (PEAee).

Niños desde los 6 meses a los 18 meses

Hacia los 6 meses, los niños presentan una serie de habilidades que permiten conocer mejor su audición. Empiezan a balbucear y a emitir sonidos que pueden confundir, ya que es una capacidad automática sin que su presencia indique que el niño sea necesariamente normoyente.

Por otro lado además se cuenta con la información por parte de los padres en relación a la observación de las actitudes y reacciones de sus hijos ante un estímulo sonoro⁽²⁰⁴⁾.

Una de las pruebas subjetivas es la audiometría conductual con condicionamiento al sonido, que consiste en condicionar al niño para que gire la cabeza hacia el juguete próximo a la fuente sonora, visible sólo a voluntad del explorador. Una vez logrado se modifica el estímulo disminuyendo la intensidad hasta que no haya respuesta.

El refuerzo aumenta la sensibilidad y especificidad de las técnicas de AOC, por lo que se aconseja utilizar esta evaluación cuando se observe la posibilidad de condicionar al bebé^(179, 226-228).

Se necesita personal experto y habituado a realizar este tipo de evaluaciones en bebés y es frecuente la necesidad de repetir la exploración varias veces para hallar el umbral real.

Otra prueba es la audiometría por refuerzo visual (ARV) que consiste en presentar un sonido a un niño al que se está distrayendo para observar si modifica su comportamiento.

El refuerzo visual debe ser presentado inmediatamente después del estímulo sonoro como refuerzo positivo. El refuerzo visual generalmente es un juguete iluminado, animado o de ambos tipos. Una vez que el niño esté bajo el control de estímulo se va disminuyendo la intensidad del mismo buscando el nivel de

respuesta mínimo del niño. Pueden usarse distintos tipos de estímulos, tono puro, modulado, un ruido de banda estrecha, palabras o el emitido por juguetes sonoros ^(179, 229-231).

Permite averiguar el nivel de respuesta mínimo, término que introdujo Matkin describiendo con él el nivel más bajo de intensidad del estímulo que provoca una respuesta conductual coherente. Utilizar este término en lugar de umbral auditivo implica que la respuesta puede mejorar al madurar el niño ⁽²³²⁾.

La prueba puede ser realizada a campo libre, y si el niño lo permite por vibrador óseo y auriculares. Debe ser realizada por un examinador experimentado en la técnica y en la realización de éste tipo de pruebas en niños pequeños.

Es de elección en niños de entre 6 y 24 meses, aunque puede ampliarse hasta los 3 años de edad, ya que la maduración y el comportamiento de los niños a estas edades es variable. Es igualmente eficaz como evaluación auditiva en niños con retrasos del desarrollo, siempre que su edad mental sea equivalente a 8-10 meses.

En RN prematuros y grandes prematuros es importante no apoyarse en la edad real sino en la edad corregida ^(225, 229, 233).

También se utiliza en la valoración pruebas pasadas a los padres, Hitos de Northern si alcanza lo que se espera del niño según edad madurativa en audición y lenguaje ⁽¹⁴¹⁾. (Cuadro 5)

Cuadro 5: Hitos de Northern en el desarrollo del lenguaje⁽¹⁴¹⁾

<p>Del nacimiento a los 3 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se sobresalta ante los ruidos fuertes. • Se despierta ante sonidos. • Reflejo del parpadeo o mayor apertura de los ojos ante los ruidos.
<p>De 3 a 4 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se tranquiliza con la voz de la madre. • Deja de jugar, escucha los nuevos sonidos. • Busca la fuente de sonidos nuevos que no están a la vista.
<p>De 6 a 9 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disfruta con los juguetes musicales. • Arrulla y gorjea con inflexiones. • Dice “mamá”.
<p>De 12 a 15 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Responde a su nombre y al “no”. • Cumple pedidos simples. • Cuenta con un vocabulario expresivo de 3 a 5 palabras. • Imita algunos sonidos.
<p>De 18 a 24 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conoce las partes del cuerpo. • Cuenta con un vocabulario expresivo mínimo de 20 a 50 palabras (utiliza frases de 2 palabras). • Un 50% del habla es inteligible para los extraños.
<p>A los 36 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuenta con un vocabulario expresivo de 500 palabras (utiliza oraciones de 4 a 5 palabras). • Un 80% del habla es inteligible para los extraños. • Comprende algunos verbos.

Las pruebas objetivas utilizadas en este grupo de edad son las mismas a los del grupo de edad anterior, los PEATC y PEAee.

Niños desde los 18 meses a los 3 años

Aproximadamente a partir del año y medio de edad los niños han adquirido una serie de habilidades visuales, destrezas manuales y capacidades psicointelectuales que permiten “ampliar” las posibilidades de evaluación.

Generalmente en este intervalo de edad se inicia en los más pequeños y de manera casi rutinaria con la ARV, en cambio en niños de 2 años en adelante es probable que pierdan el interés por el refuerzo visual y la introducción de un refuerzo motor suele serle de mayor motivación, ya que le exige un grado de colaboración más activa. Así la audiometría por actuación podría considerarse un paso intermedio entre la ARV y la audiometría lúdica útil en niños a partir de los 3 años.

La Audiometría por actuación consiste en condicionar al niño para que ejecute una acción cuando oiga un estímulo sonoro que puede ser un tono puro, sonido complejo e incluso palabras, enviados a través de auriculares, vibrador óseo o campo libre si el niño no acepta los anteriores. Con esta filosofía los “juegos” más utilizados en nuestro medio son el *peep-show* y el garaje de Perelló ^(179, 234, 235).

La utilización correcta de estas pruebas aporta resultados tremendamente útiles por su fiabilidad, identificando el umbral audiométrico en los niños, necesitando un explorador entrenado, tiempo y paciencia ya que en ocasiones suelen necesitarse varias sesiones con el niño.

En algunos casos el niño no se condiciona a los estímulos sonoros que se le presenta y es preciso corroborar los hallazgos de dicha audiometría por medio de pruebas verbales. En ellas se utiliza el limitado vocabulario del niño, el examinador investiga con los padres las palabras que conoce el niño y es capaz de identificar, repitiéndolas o realizando una acción determinada ⁽²³⁶⁾.

En condiciones similares a las exploraciones anteriores y disminuyendo de manera progresiva la intensidad, el explorador presenta al niño órdenes sencillas

que debe realizar con juguetes reales o le realiza preguntas acerca de láminas que muestran escenas habituales de su vida. También se puede ofrecer al niño un conjunto de imágenes y que éste señale la que corresponde a cada palabra-estímulo, observar la respuesta del niño a su propio nombre o la reacción al presentarle una melodía musical conocida.

Las pruebas objetivas siguen siendo los PEATC y los PEAAe, necesarias cuando la colaboración del niño es imposible, pero siempre deben ser complementadas y corroboradas por la realización de las evaluaciones subjetivas.



II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1.- Justificación:

La hipoacusia permanente en la infancia es un problema de salud pública relevante. Su prevalencia es de 1/1000 recién nacidos vivos si consideramos sólo a la hipoacusia neurosensorial congénita, profunda y bilateral y de 5/1000 recién nacidos vivos si tenemos en cuenta todos los grados de hipoacusia ⁽¹⁾.

Un diagnóstico precoz supone el primer elemento para llegar a un tratamiento eficaz y esto es determinante en los casos de hipoacusia en recién nacidos, ya que la pérdida de la audición no sólo produce efectos permanentes en el desarrollo del lenguaje oral sino que también puede tener implicaciones en el desarrollo evolutivo, emocional y social ⁽¹⁷⁴⁾.

La hipoacusia en la infancia cumple con todos los criterios definidos por la OMS para considerar que un programa de detección precoz o screening esté justificado, al ser una enfermedad ampliamente conocida y aceptada por la comunidad científica donde su presencia trae consigo importantes repercusiones en diversas áreas del desarrollo global del niño ⁽¹⁵²⁾.

Existe desde el año 1993 consenso internacional de realizar *screening* para la identificación precoz de la Hipoacusia, y desde el año 2003 el Ministerio de Sanidad y Consumo, junto a los Gobiernos de las Comunidades Autónomas, aprueban la propuesta de la CODEPEH para el establecimiento de programas de detección precoz de la sordera a nivel nacional ⁽⁶⁾.

Ya desde 1994 se establecen los criterios o factores de riesgo asociados a hipoacusia, siendo revisados en el año 2000. Entre el 10 y 30% de los recién nacidos, cumplirían con alguno de éstos factores de riesgo, siendo la hiperbilirrubinemia al nacer uno de éstos ⁽¹⁶⁴⁾.

La ictericia severa que precisa exanguinotransfusión se ha convertido en una situación relativamente rara en la actualidad; sin embargo, la hiperbilirrubinemia moderada se observa en aproximadamente el 60 % de los neonatos a término y

en el 80 % de los neonatos pretérmino durante la primera semana de vida debido a una menor vida media de las células rojas de la sangre y a la inmadurez de la función hepática. Los avances en los tratamientos médicos han disminuido notablemente la severidad y la incidencia del temido Kernicterus en los recién nacidos a término ^(119, 237).

Los RN con hiperbilirrubinemia suponen un 2,30% de la población total de RN.

En Canarias según datos del Instituto Canario de Estadística (ISTAC) entre los años 2007 y 2011, nacieron un total de 95.092 RN, siendo los lugares de nacimiento: Centros sanitarios, domicilios y otros lugares. La tasa media de natalidad en la Comunidad Autónoma Canaria entre los años 2007-2011 fue de 9,12 x 1000 RN. En Gran Canaria, el número total de nacimientos es de 36.753 RN, siendo los lugares de nacimiento: Centros sanitarios, domicilios y otros lugares. La tasa media de natalidad en Gran Canaria entre los años 2007-2011 fue de 8,76 x 1000RN ⁽²³⁸⁾.

El total de RN en el Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, entre los años 2007 a 2011 fue de 34.487 RN. El total de niños que nacieron con alguno de los factores de riesgo que recoge la CODEPEH en el 2010 fue de 6.911 RN; de los cuales 796 RN tuvieron el factor de riesgo hiperbilirrubinemia que requirió transfusión como factor de riesgo, solo o acompañado de otros, de sordera neurosensorial para los neonatos, suponiendo el 2,30% de los RN en el Complejo Hospitalario ⁽⁶⁾.

De la detección precoz de estos problemas y de su tratamiento va a depender en gran parte la calidad de vida de estos niños en el futuro, por lo que se hace necesario el control periódico de determinados aspectos del niño, de entre los que se encuentra la valoración de la audición ⁽⁵⁾.

La hiperbilirrubinemia al nacer es un factor de riesgo asociado a hipoacusia que generalmente se asocia a otros que podrían tener efecto sobre la audición de manera sinérgica y por lo tanto el riesgo de pérdida auditiva es sustancialmente

mayor que en niños que no los presentan, aunque todavía la asociación entre muy bajo peso al nacer y pérdida de la audición sigue siendo poco conocida^(239, 240).

Teniendo en cuenta esto, este trabajo pretende establecer la relación existente entre la hiperbilirrubinemia al nacer como factor de riesgo de hipoacusia neurosensorial en los niños nacidos en el período comprendido entre enero de 2007 y diciembre de 2011 en el Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, por lo que se han planteado las siguientes hipótesis y objetivos:

2.2.- Hipótesis:

- *Hipótesis 1:* Los R.N. que presentaron como factor de riesgo para hipoacusia hiperbilirrubinemia perinatal presentan algún grado de hipoacusia neurosensorial.
- *Hipótesis 2:* Todos los R.N. que presentaron como factor de riesgo para hipoacusia hiperbilirrubinemia perinatal presentan la asociación de otro factor de riesgo auditivo.

2.3.- Objetivos

A) Primario:

Investigar el grado de hipoacusia del R.N. en el Programa de Screening Universal Neonatal de Hipoacusia Infantil del CHUIMI que presentaron el diagnóstico de hiperbilirrubinemia perinatal como factor de riesgo.

B) Secundario:

- Investigar la asociación a otro factor de riesgo para hipoacusia.



III. MATERIAL Y MÉTODO

3.1.- Población y muestra

En este estudio se pretende conocer el grado de hipoacusia del RN que presentó hiperbilirrubinemia perinatal como factor de riesgo para hipoacusia, la presencia de hipoacusia neurosensorial y la asociación a otro factor de riesgo para hipoacusia

Se realizó estudio retrospectivo de los recién nacidos en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2007 y 31 de diciembre de 2011 que presentaron como factor de riesgo el diagnóstico de hiperbilirrubinemia perinatal.

En ese periodo se cribaron 34.487 RN, de los cuales 796 pacientes presentaron como factor de riesgo para hipoacusia la hiperbilirrubinemia al nacer, bien sola o asociada a otro factor de riesgo para hipoacusia; de los cuales 475 (59,67 %) son niños y 321 (40,33 %) niñas.

3.2.- Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión de los pacientes son:

- Recién nacido entre el 1 de Enero de 2007 y el 31 de Diciembre de 2011.
- Recién nacido que presentaron como factor de riesgo para hipoacusia la hiperbilirrubinemia al nacer.
- Recién nacido con hiperbilirrubinemia perinatal nacido en el Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria.
- Recién nacido con hiperbilirrubinemia perinatal nacido en Clínicas Privadas de Las Palmas de Gran Canaria, derivados al Servicio de Neonatología del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil.

- Recién nacido con hiperbilirrubinemia perinatal derivados de otros centros de la red del Servicio Canario de la Salud, al Servicio de Neonatología del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil.

3.3.- Recogida de datos y variables analizadas

En la sesión del Comité Ético de Investigación Clínica del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil del 26 de Octubre de 2012, se aprueba la realización del protocolo de investigación, considerando que cumple con los requisitos necesarios de idoneidad en relación a los objetivos del Estudio. **(Anexo I)**.

Los instrumentos utilizados para este estudio son

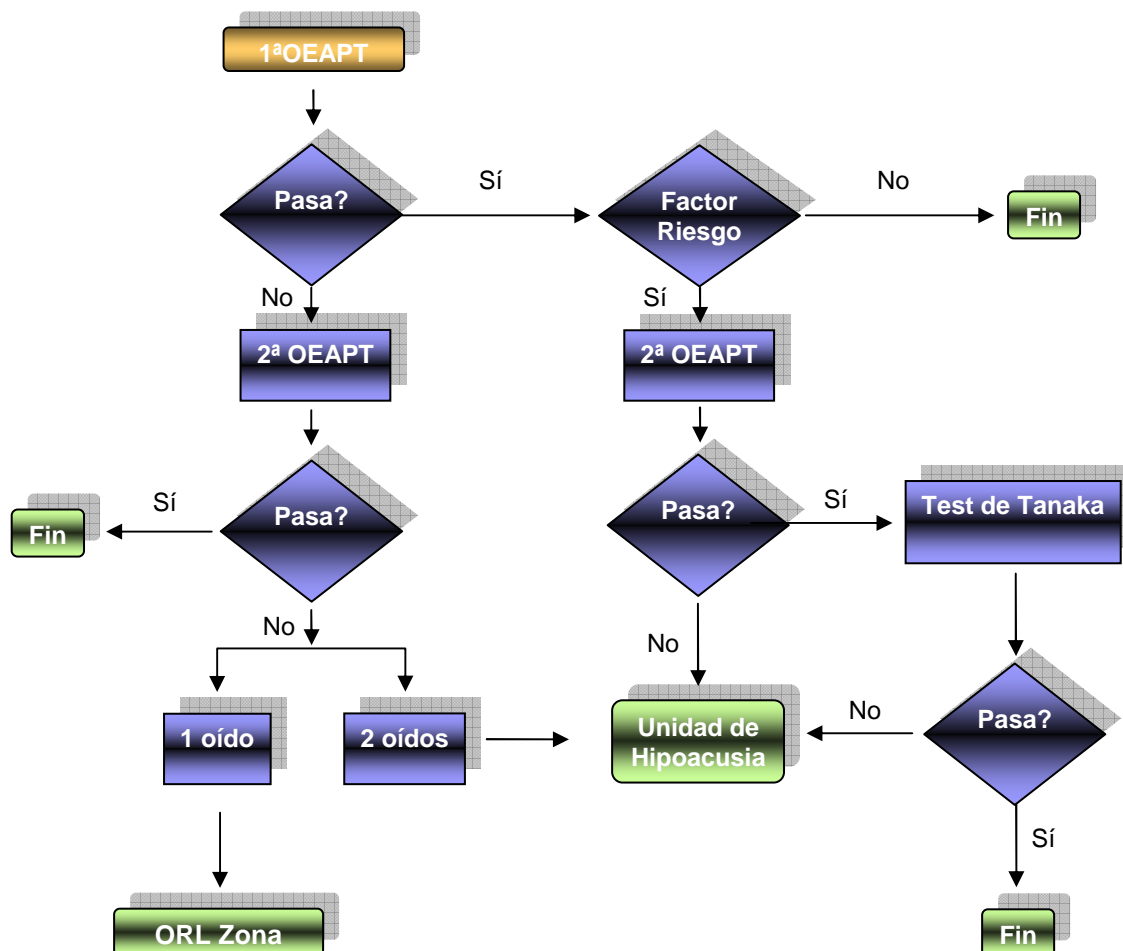
Aplicativo Informático del Programa de Cribaje Universal de la Hipoacusia Infantil de la Comunidad Autónoma de Canarias

En Enero de 2007 y monitorizado por la Consejería de Sanidad, se implementa el Programa de Screening Universal de Hipoacusia Infantil de la Comunidad Autónoma de Canarias, en el Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria; basado en un sistema de cribado poblacional universal en dos fases que se expone en el **Cuadro 6**.

Anteriormente sólo se realizaba la detección precoz de la sordera en RN que presentaran al nacer algún factor de riesgo asociado a hipoacusia.

En el aplicativo informático, sistema desarrollado y utilizado para el Programa de Screening Universal de Hipoacusia Infantil de la Comunidad Autónoma de Canarias, se vuelcan los datos de todos los recién nacidos incluidos en el Programa es decir: nacidos en el Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria, los nacidos en Clínicas Privadas de Las Palmas de Gran Canaria y en otros centros de la red del Servicio Canario de Salud que son derivados al Servicio de Neonatología del Complejo Hospitalario Universitario

Insular Materno Infantil, como así también los resultados de las exploraciones realizadas en las diferentes fases siguiendo el Protocolo del mismo para cada niño en particular.



Cuadro 6: Protocolo del Programa de Cribaje Universal de la Hipoacusia Infantil de la Comunidad Autónoma de Canarias. (262, 263)

Campos

Para poder volcar los datos del RN, en primera instancia se deben cargar los datos de filiación de la madre, nombre y apellido, fecha de nacimiento, número de seguridad social, número del Documento Nacional de Identidad y número de teléfono.

Cargados los datos de la madre se asocia un RN donde se completan los siguientes campos y en el siguiente orden:

- Fecha de nacimiento oficial del niño.
- N° de Historia Clínica.
- Presenta o no factor de riesgo asociado para padecer hipoacusia.
- Nombre y apellidos completos.
- Centro de nacimiento.
- Observaciones, donde se rellena algún dato secundario de importancia como puede ser otro número de teléfono de contacto, presencia de patología asociada no relacionada con hipoacusia, fecha de solicitud de PEATC y resultados de los mismos una vez realizados.

Una vez cumplimentados estos campos, se accede de manera directa a la ficha del RN mediante fecha de nacimiento o número de Historia Clínica para completar los siguientes campos:

- Qué factor de riesgo para hipoacusia presenta.
- Fecha de prueba.
- Fecha de registro.
- Medio utilizado para realizar la prueba.
- Resultados obtenidos en las pruebas de las OEAPT tanto en oído derecho como en oído izquierdo en las diferentes fases del Programa.
- Alta o no del Programa de Cribaje Universal de la Hipoacusia Infantil.
- Remisión de interconsulta al Facultativo Especialista de Área si correspondiera.

- Si se remite a la Unidad de Hipoacusia del Servicio de Otorrinolaringología.
- Ingresa o no al Programa de Implantes Cocleares.

Historia clínica

Se recogen datos de la Historia Clínica del niño en los apartados Neonatología y Otorrinolaringología.

Formulario de recogida de datos

Para el control de los niños incluidos en el estudio se ha utilizado un formulario de base de dato donde se recogió toda la información precisa que nos permitía conocer en qué situación del estudio se encontraba cada sujeto.

Campos

El formulario recoge para cada niño incluido en el estudio, número de Historia Clínica, sexo, peso y semanas de gestación al nacer. También se recogen cada uno de los factores de riesgo que presenta el RN y el resultado de las OEAPT para oído derecho e izquierdo respectivamente.

Otro campo que se complementa es si el paciente ha sido enviado a PEATC, si ha asistido a la prueba y el resultado del mismo, así como los decibelios a los que se presenta la respuesta para cada oído.

Asimismo se recoge si se ha enviado o no a despistaje auditivo como también si el niño ha asistido o no a la cita.

El formulario recoge además datos del tratamiento implementado en aquellos niños con diagnóstico de hipoacusia.

Para el estudio se llevó a cabo la selección de pacientes atendiendo al criterio de niños nacidos entre el 1 de enero de 2007 y 31 de diciembre de 2011, incluidos en el Programa de Screening Universal de Hipoacusia Infantil del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria que presentaban hiperbilirrubinemia como factor de riesgo para hipoacusia al nacer.

Siguiendo el Protocolo del Programa de Screening Universal de Hipoacusia Infantil de la Comunidad Autónoma de Canarias, la primera exploración se realiza en la maternidad durante las primeras 48 hs de vida aprovechando la estancia hospitalaria de la madre. La técnica elegida es la detección de las otoemisiones acústicas mediante dispositivos portátiles y automatizados (Echo-ScreenTA Plus).

El criterio para “**Pasar**” el cribado es presentar otoemisiones acústicas en ambos oídos, pero si el niño presenta factor de riesgo asociado aun siendo las OEAPT positivas pasa a la segunda fase.

Si en cambio el niño “**No pasa**” un oído es derivado para su seguimiento por el Médico ORL Especialista de Área.

En la segunda fase la técnica utilizada es la detección de las otoemisiones mediante la utilización de los sistemas Intelligent Hearing Systems e Interacoustic⁽²³⁶⁾.

De los niños que superan la segunda fase, se les hace entrega a los padres de un cuestionario de seguimiento audiológico, el Test audiológico infantil de Tanaka (**Anexo II**) y se les informa que el RN será citado en la Unidad de Hipoacusia del Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria para realizarle una valoración de la audición mediante pruebas subjetivas entre los 6 y 12 meses de vida. También se les informa de que si vieran respuestas positivas en el Test deben asistir a su Médico ORL Especialista de Área para que éste lo derive a la Unidad de Hipoacusia para su valoración.

Las pruebas que se llevan a cabo se refieren a audiometría conductual con condicionamiento al sonido: batería sonora (tambor, sonajeros, campana pequeña, cascabeles, maraca, caja china), sonidos ambientales, la audiometría pediátrica en frecuencias centrales, acimetría verbal; si ésta evaluación es normal el niño es dado de alta, y se controla en coordinación con Atención Primaria. Si hubiera sospecha de Hipoacusia será citado en consulta en la misma Unidad de Hipoacusia para que el médico ORL especialista realice la valoración terapéutica adecuada a cada caso en particular.

Si en esta segunda fase el RN “no pasa” ambos oídos es derivado a la Unidad de Hipoacusia del Servicio de Otorrinolaringología para su seguimiento mediante la realización de PEATC a partir de los 6 meses de vida.

El niño que no asiste a la cita de la segunda fase, se lo recita y si no asiste por segunda vez se lo cita para realizarle PEATC a partir de los 6 meses de vida.

Luego de cada fase se les hace entrega a los padres de un formulario donde consta el resultado de las pruebas realizadas, identificando cada oído por separado como “Pasa” o “No Pasa” (**Anexo III**).

A todos los RN, las otoemisiones acústicas en la primera exploración son recogidas mediante dispositivos portátiles de mano automatizados Echo-ScreenTA Plus en donde los resultados se basan en el mismo criterio estandarizado y objetivo, con resultados automáticos “Pasa” o “No Pasa” (Pass/Refer), que no requiere interpretación. Los parámetros están configurados previamente y no tienen que ser ajustados. Distingue entre el ruido externo y la respuesta del paciente.

El estímulo utilizado es un “click”, a una frecuencia de 60 Hz aproximadamente no lineal, con una intensidad de 70-85 dB SPL y en un rango de frecuencias de 1.5 kHz a 3.5 kHz. La duración de la prueba, una vez insertada la sonda y en condiciones óptimas, es de unos 20 segundos aproximadamente. Se utiliza una sonda especial con adaptador de espuma. En la pantalla se observa

representación de la curva estadística de significancia, progreso de la medición y diagnóstico del cribado mediante método de evaluación estadística binominal con indicación de Pass o Refer. Se realiza la impresión de los resultados del cribado mediante impresora térmica para su archivo.

A la segunda fase, pasan todos los niños con el factor de riesgo de hiperbilirrubinemia al nacer, hayan o no pasado la primer fase y la técnica utilizada es la detección de las OEAPT mediante la utilización de los sistemas Intelligent Hearing Systems e Interacoustic.

En el sistema Intelligent Hearing Systems (Audiotest TE) el estímulo utilizado son de tipo “click”, con rango frecuencial de 200 HZ a 8000 Hz, con una intensidad de hasta 95 dB SPL. Los datos de normalidad son definidos por el usuario, sistema modificable de rechazo y artefactos.

Se utiliza una sonda especial, hay visualización de la resonancia del estímulo en el CAE. Visualización de las curvas de respuesta frecuencia / tiempo, ruido o relación señal / ruido, en la pantalla. El gráfico de frecuencias es por bandas. Posee una base de datos integrada, con posibilidad de edición de informes y fácil exportación de datos.

El sistema Interacoustic utiliza sonda especial para OEAPT, el estímulo son de tipo “click”, lineales o no lineales, en un rango de frecuencia de entre 400 Hz y 4000 Hz +/- 2 dB SPL. Los algoritmos pueden ser modificados por el usuario. Visualización de gráficos de estímulo y respuesta frecuencial en la pantalla. Ventana temporal. Bandas Pass/Refer, intensidad de la otoemisión adquirida en dB. Intensidad de la relación señal / ruido en dB. Edición e impresión de todas las curvas y valores numéricos obtenidos en la prueba.

El algoritmo predeterminado utilizado para el resultado “Pasa” en los sistemas Intelligent Hearing Systems (Audiotest TE) e Interacoustic son, estímulo tipo click de 75 a 95 dB, se analizan el rango de frecuencias entre 500 Hz y 6000 Hz , tres

de ellas deben presentar 3 dB en relación señal / ruido y más del 75% de onda de reproductibilidad .

Los niños cuyo resultado es “no pasa” en ambos oídos para las otoemisiones acústicas o bien no asisten a la cita de la segunda fase se les realizan a partir de los 6 meses de vida PEATC. Se utiliza el sistema Intelligent Hearing Systems, equipo formado por módulo externo portátil Smart Box Lite conectado por USB a PC.

El módulo externo USB presenta ganancia fija de 100 K, filtro de hendidura de 50 Hz, medidor de impedancias basado en software, relación rechazo: > 95 dB a 500 Hz y > 115 dB a 50Hz con filtro de Paso Alto fijo a 30 Hz y filtro de Paso Bajo fijo a 1500 Hz, nivel de ruido < 0,2 uVrms (30 – 1500 Hz).

Estímulo tipo click hasta 10000 Hz, intensidad de 0 a 100 dB HL en incrementos de 1 dB, ritmo de 0.1 a 100/ segundos. Fiabilidad de las mediciones +/- 1 dB SPL Se utilizan electrodos estándar tipo click, cable de electrodos con terminal TP.

Las evaluaciones audiológicas subjetivas son realizadas en cabina sonoamortiguada dotada con precabina para el operador, con audiómetro Audiotest 340 Interacoustic AS DK-5610 Asswns. Denmark 2088CE0123 y juego de altavoces AMBIT 106 Loud Speaker EU, Ecler S.A.

También se utiliza el Audiómetro Pediátrico de mano Interacoustic PA5, con estímulos de tipo tono warble, banda estrecha (NB) y ruido blanco (WN), en frecuencias 500, 1000, 2000, 3000 y 4000 Hz, intensidades de 30 a 80 dB, en saltos de 10 dB para tonos warble y WN y 20-70 dB en tonos NB.

Todas las pruebas fueron realizadas por el equipo de profesionales de la Unidad de Hipoacusia del Servicio de Otorrinolaringología formado por Médicos especialistas ORL, enfermeros y logopedas con especialización en audiología.

3.4.- Análisis estadístico de los datos

En cada grupo de estudio, las variables categóricas se resumieron mediante porcentajes y las numéricas en medias y desviaciones típicas.

Para estudiar las posibles asociaciones entre variables categóricas se utilizó el test exacto de Fisher ($p < 0.05$) o p-valor obtenido mediante la prueba Chi-cuadrado de Pearson ($p < 0.001$).

Un contraste de hipótesis se consideró estadísticamente significativo cuando el correspondiente p-valor fue inferior a 0.05.

El paquete estadístico utilizado fue el SPSS (versión 20.0).

IV. RESULTADOS

4.1.- Análisis y resultados

La muestra está constituida por 796 pacientes, que presentan como factor de riesgo principal hiperbilirrubinemia, de los cuales 475 (59,67 %) son niños y 321 (40,33 %) niñas. **(Gráfico 1).**

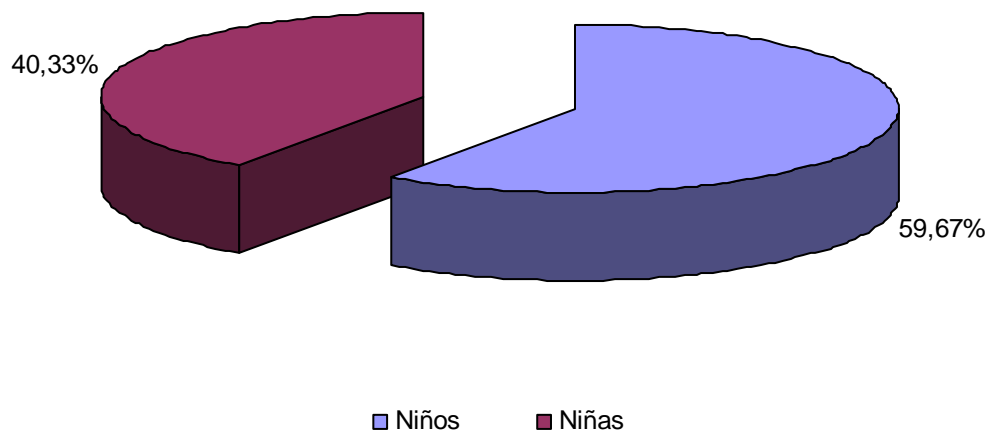


Gráfico 1: Distribución por sexo de la muestra

La **Tabla 1** muestra la estadística descriptiva de la distribución de los factores de riesgo por sexo.

Del total de la muestra presentan "solo hiperbilirrubinemia" un total de 443 pacientes siendo 255 (32.04%) niños y 188 (23.61) niñas.

"Solo ototóxicos" lo presentan 178 (22.36) pacientes, 113 (14.20%) niños y 65 (8.16%) niñas. En cuanto al factor de riesgo "solo bajo peso" aparecen 18 (2.27%) pacientes de los cuales 10 (1.26%) son niños y 8 (1.01%) niñas.

Como primer grupo de asociación de factores de riesgo de la muestra se encuentra "solo otros" en el que se incluyen asfixia, historia familiar de sordera,

malformación de cabeza y cuello al nacer y cardiopatías congénitas con un total de 29 (3.63%) pacientes de los cuales 18 (2.26%) son niños y 11 (1.37%) niñas.

Como segundo grupo de esta muestra, se presenta la asociación de los factores de riesgos hiperbilirrubinemia al nacer con la del uso de ototóxicos, bajo peso y otros, con un total de 128 (16.09%) pacientes, donde 79 (9.93%) son niños y 49 (6.16%) niñas.

Tabla 1. Descriptiva de la distribución de los factores de riesgo por sexo

	Niño		Niña		Total	
	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%
Solo Hb	255	32.04	188	23.61	443	55.65
Solo Ototóxico	113	14.20	65	8.16	178	22.36
Solo BP	10	1.26	8	1.01	18	2.27
Solo Otros	18	2.26	11	1.37	29	3.63
Hb + Otot.+ BP + Otros	79	9.93	49	6.16	128	16.09
Total	475	59.69	321	40.31	796	100.00

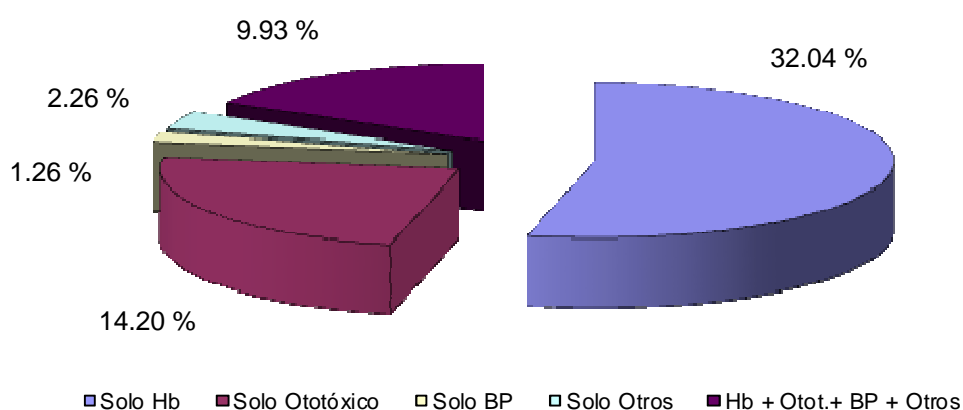


Gráfico 2: Distribución de Factores de Riesgo en niños

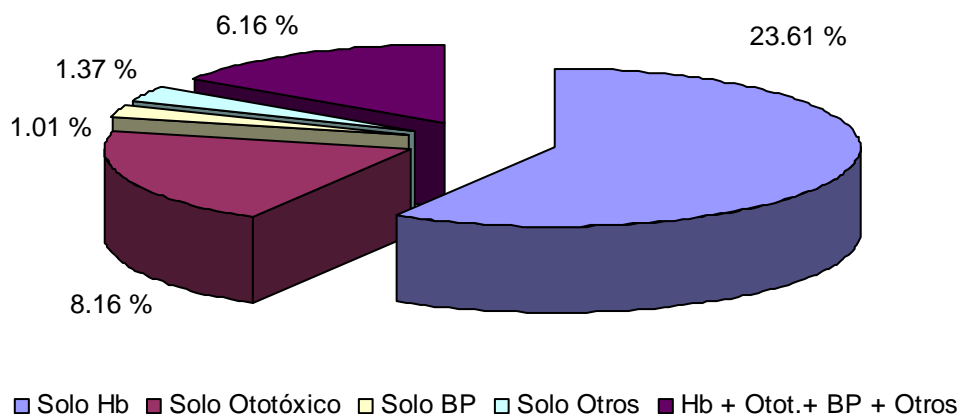


Gráfico 3: Distribución de Factores de Riesgo en niñas

La **Tabla 2** muestra la estadística descriptiva de los resultados obtenidos para cada oído en las pruebas de la primera y segunda fase del Programa de Screening Universal de la Hipoacusia Infantil, según sexo.

En la primera fase se observan los siguientes resultados:

- Para el oído derecho “**Pasa**” 427 (58.41%) niños y 304 (41.59%) niñas, “**No Pasa**” 48 (73.85%) niños y 17 (26.15%) niñas.
- Para el oído izquierdo las otoemisiones fueron **positivas** en 429 (58.93%) niños y 299 (41.07%) niñas, estaban **ausentes** en 46 (67.65%) niños y 22 (32.35%) niñas.

Por su parte en la segunda fase del Programa se observa que los resultados obtenidos de la prueba de OEAPT son:

- Para el oído derecho se obtuvieron otoemisiones **positivas** en 355 (58.87%) niños y 248 (41.13%) niñas; estaban **ausentes** 23 (60.53%) niños y 15 (39.47%) niñas, y no asistieron a la prueba 97 (62.58%) niños y 58 (37.42%) niñas.

- Para el oído izquierdo el resultado fue de “**Pasa**” 350 (58.33%) niños y 250 (41.67%) niñas; “**No Pasa**” 28 (68,29%) niños y 13 (31,71%) niñas, y “**No asisten**” 97 (62,58%) niños y 58 (37,42%) niñas.

Tabla 2. Descriptiva del resultado de las pruebas del Programa de Screening Universal de la Hipoacusia Infantil

		Sexo			
		Niño		Niña	
		Recuento	%	Recuento	%
1ª OEAPT Oído Derecho	Pasa	427	58.41	304	41.59
	No Pasa	48	73.85	17	26.15
	Total	475	59,7	321	40,3
1ª OEAPT Oído Izquierdo	Pasa	429	58.93	299	41.07
	No Pasa	46	67.65	22	32.35
	Total	475	59,7	321	40,3
2ª OEAPT Oído Derecho	Pasa	355	58.87	248	41.13
	No Pasa	23	60.53	15	39.47
	No Asiste	97	62.58	58	37.42
	Total	475	59,7	321	40,3
2ª OEAPT Oído Izquierdo	Pasa	350	58.33	250	41.67
	No Pasa	28	68.29	13	31.71
	No Asiste	97	62.58	58	37.42
	Total	475	59,7	321	40,3

Los niños que no pasaron la segunda fase del Programa de Cribaje Universal de la Hipoacusia así como los niños que no asistieron a la misma, se les solicitó una prueba de PEATC entre los 6 y 12 meses de vida. Por otro lado todos aquellos niños citados y que no acudieron a la prueba de los PEATC fueron enviados para la realización de un despistaje auditivo de seguimiento.

A la fase de diagnóstico del Programa de Cribaje Universal de la Hipoacusia Infantil se enviaron a estudio para PEATC un total de 185 recién nacidos, 116 niños (14.57% del total de la muestra) y 69 niñas (8.67% del total de la muestra).

En la **Tabla 3** se muestran los resultados que se han obtenidos por PEATC:

- Para el oído derecho, PEATC normales en 43 niños (23.24%) y 19 niñas (10.27%).

En relación al grado de hipoacusia observamos que 9 niños (4.86%) y 8 niñas (4.32%) presentan hipoacusia conductiva; 10 niños (5.41%) y 3 niñas (1.62%) presentan hipoacusia neurosensorial.

- Para el oído izquierdo los PEATC fueron normales en 40 (21.62%) niños y 19 (10.27%) niñas.

En relación al grado de hipoacusia observamos que 12 niños (6.49%) y 7 niñas (3.78%) presentan hipoacusia conductiva; 10 niños (5.41%) y 4 niña (2.16%) presentan hipoacusia neurosensorial.

Tabla 3. Descriptiva de la fase de diagnóstico del Programa de Screening Universal de la Hipoacusia Infantil

		Sexo			
		Niño		Niña	
		Recuento	%	Recuento	%
Se derivó a PEATC	Sí	116	14.57	69	8.67
	No	359	45.10	252	31.66
	Total	475	59.67	321	40.33
Diagnóstico obtenido por PEATC Oído Derecho	Normal	43	23.24	19	10.27
	H. Conductiva	9	4.86	8	4.32
	H. Neurosensorial	10	5.41	3	1.62
	No Asiste	54	29.19	39	21.08
	Total	116	62.70	69	37.30
Diagnóstico obtenido por PEATC Oído Izquierdo	Normal	40	21.62	19	10.27
	H. Conductiva	12	6.49	7	3.78
	H. Neurosensorial	10	5.41	4	2.16
	No Asiste	54	29.19	39	21.08
	Total	116	62.70	69	37.30

Un total de 93 niños no asistieron a la evaluación con PEATC de los cuales 54 (29.19%) eran niños y 39 (21.08%) niñas, que fueron derivados a una evaluación y seguimiento con despistaje auditivo a la cual asistieron 37 (39.78%) niños y 29 (31.20%) niñas y no acudieron 17 (18.27%) niños y 10 (10.75) niñas (**Tabla 4**).

Todos los resultados obtenidos en el despistaje, fueron comparables con los resultados esperados en niños de esa edad.

Tabla 4. Descriptiva del seguimiento de los niños que no asistieron a la fase Diagnóstica

		Sexo			
		Niño		Niña	
		Recuento	%	Recuento	%
Despistaje Auditivo	Sí	54	58.06	39	41.94
Asistió	Sí	37	39.78	29	31.20
	No	17	18.27	10	10.75
	Total	54	58.05	39	41.95

En la **Tabla 5** se muestra la descriptiva de las variables numéricas distribuidas por sexo donde se observa que la media de semanas de gestación al nacer fue de 35.36 semanas, con un mínimo de 24 y un máximo de 42 semanas, el peso al nacer presenta una media de 2504 g, con un máximo de 5000 g y un mínimo de 510 g respectivamente. La media de respuesta obtenida en los PEATC fue de 23.90 dB, con un mínimo de 20 dB y un máximo 100 dB para ambos oídos.

Respecto al sexo observamos que para los niños la media de semanas de gestación es de 35.39, con un mínimo de 24 semanas y un máximo de 42 semanas; mientras que para las niñas la media fue de 35.31 semanas, con un mínimo de 25 y un máximo de 42 semanas. Cuando estudiamos el peso al nacer vemos que en los niños la media es de 2536 g y en las niñas 2456 g, con un mínimo de 660 g y máximo de 5000 g para los niños y mínimo de 510 g y máximo de 4635 g para las niñas.

Los resultados obtenidos al estudiar las respuestas por PEATC en oído derecho muestran una media de 25.52 dB en los niños y 20 dB en las niñas, con 100 dB como máximo y 20 dB como mínimo de respuesta en dicho oído en ambos sexos.

En cambio cuando estudiamos la respuesta en oído izquierdo se observa que la media es de 28.79 dB en los niños y 20 dB en las niñas, con 100 dB como máximo y 20 dB como mínimo de respuesta en dicho oído en ambos sexos.

Tabla 5. Descriptiva de las variables numéricas por sexo

		Semanas de Gestación	Peso (gr.)	Umbral (dB) OD PEATC	Umbral (dB) OI PEATC
Niños	Mínimo	24	.660	20	20
	Máximo	42	5.000	100	100
	Media	35.39	2.536	25.52	28.79
Niñas	Mínimo	25	.510	20	20
	Máximo	42	4.635	100	100
	Media	35.31	2.456	20.00	20.00
Total	Mínimo	24	.510	20	20
	Máximo	42	5.000	100	100
	Media	35.36	2.504	23.90	23.90

En relación a la distribución de los factores de riesgo por pérdida auditiva marcada por los resultados de los PEATC, observamos que de los 92 RN que asistieron a dicha prueba, aquellos que presentaron sólo hiperbilirrubinemia al nacer como factor de riesgo, 14 presentaron hipoacusia y 31 presentaron audición normal.

Los RN que presentaron sólo ototóxico como factor de riesgo, 8 fueron hipoacúsicos y 6 con audición normal. Asimismo los que presentaron solo el factor de riesgo bajo peso al nacer 2 fueron hipoacúsicos.

En aquellos RN que presentaban el grupo de factores de riesgo denominado "otros" compuesto por asfixia, antecedentes de historia familiar de sordera, malformación de cabeza y cuello y cardiopatía congénita, 1 presentó hipoacusia y 1 audición normal. En los RN donde además de la hiperbilirrubinemia presentaban la asociación del uso de medicación ototóxica, bajo peso y otros, 19 niños presentaron audición normal, mientras que 10 presentaron alguna tipo de hipoacusia (**Tabla 6**).

Tabla 6. Distribución de los factores de riesgo por pérdida auditiva marcada por PEATC

	Hipoacúsico		Total
	No	Si	
Sólo Hiperbilirrubinemia	31	14	45
Solo Ototóxico	6	8	14
Solo Bajo Peso	0	2	2
Solo Otros	1	1	2
Hb + Otot. + BP + Otros	19	10	29
Total	57	35	92

92 pacientes asistieron y se realizaron PEATC, en 57 pacientes el resultado de la prueba fue normal, de éstos 39 (68.40%) eran niños y 18 (31.60%) niñas. Por otro lado 35 pacientes presentaron diagnóstico de hipoacusia de los cuales 23 (65.70%) eran niños y 12 (34.30%) niñas (**Gráficos 4 - 5**)

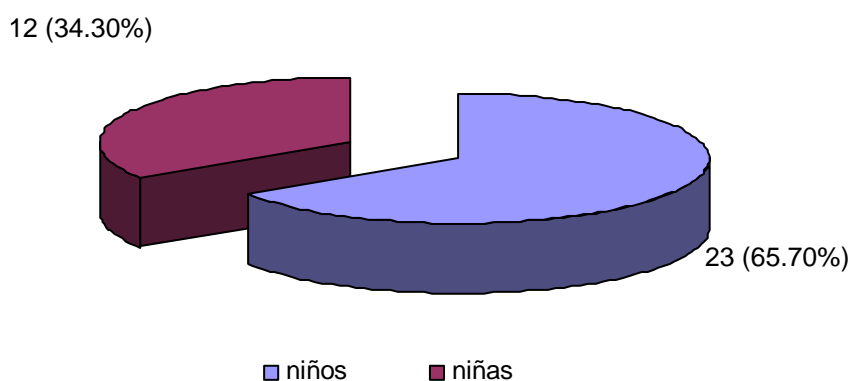


Gráfico 4: Distribución de pacientes hipoacúsicos

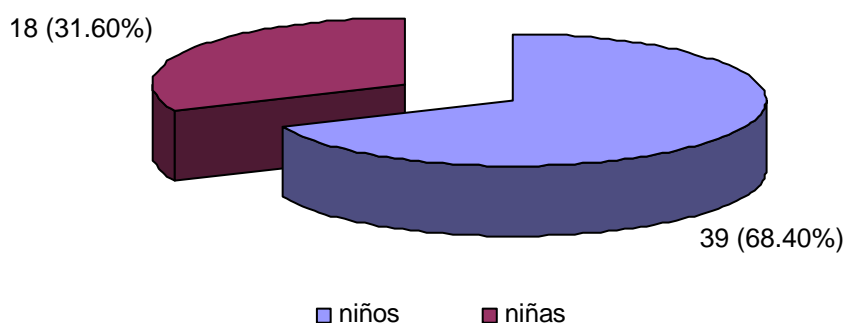


Gráfico 5: Distribución de pacientes no hipoacúsicos

Si estudiamos la distribución del tipo de hipoacusia según oído derecho/izquierdo marcada por PEATC observamos que de los 92 pacientes que se les realizó la prueba, 4 presentaron hipoacusia conductiva unilateral de oído izquierdo, 13 presentaron hipoacusia conductiva bilateral, 2 hipoacusia conductiva de oído izquierdo y neurosensorial del oído derecho, 1 hipoacusia conductiva unilateral del oído derecho.

Asimismo 10 pacientes presentaron hipoacusia neurosensorial bilateral, 1 hipoacusia neurosensorial unilateral oído derecho y 1 oído izquierdo, y en 3 pacientes se observó hipoacusia conductiva de oído derecho y neurosensorial de oído izquierdo. (Tabla 7).

Tabla 7. Distribución del tipo de hipoacusia según oído derecho/izquierdo marcada por PEATC

		PEATC				Total
		oído derecho				
		Normal	Hipoacusia Conductiva	Hipoacusia Neurosensorial	No Asiste	
PEATC oído izquierdo	Normal	57	1	1	0	59
	H. Conductiva	4	13	2	0	19
	H. Neurosensorial	1	3	10	0	14
	No Asiste	0	0	0	93	93
Total		62	17	13	93	185

La **Tabla 8** muestra la distribución del tipo de hipoacusia según los factores de riesgos asociados a la hiperbilirrubinemia, y que han sido detectados por PEATC, tanto como una hipoacusia neurosensorial o conductiva unilateral o bilateral.

Tabla 8. Distribución del tipo de hipoacusia por factores de riesgo marcada por PEATC

	Hipoacusia Bilateral		Hipoacusia Unilateral		Total
	Neurosensorial	Conductiva	Neurosensorial	Conductiva	
Sólo Hiperbilirrubinemia	3	6	5	1	15
Solo Ototóxico	2	4	2	0	8
Solo Bajo Peso	1	0	0	1	2
Solo Otros	0	2	0	1	3
Hb + Otot. + BP + Otros	4	1	0	2	7
Total	10	13	7	5	35

La **Tabla 9** muestra el estudio de la asociación entre la semana de gestación y el sexo donde se observa que de los 475 (59.67%) niños 258 (32.41%) son de menos de 37 semanas de gestación y 217 (27.26%) de más de 37 semanas de gestación.

Por otro lado obtenemos que de 321 (40.33%) niñas son 169 (21.23%) son de menos de 37 semanas de gestación y 152 (19.10%) de más de 37 semanas. Observamos que la asociación resultó ser no significativa ($p=0.348$).

Tabla 9. Estudio de la asociación entre semana de gestación y sexo

Sexo	Pretérmino (< 37 semanas)		Término (> 37 semanas)		Total		p-valor*
	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%	
Niño	258	32.41	217	27.26	475	59.67	0.348
Niña	169	21.23	152	19.10	321	40.33	
Total	427	53.64	369	46.36	796	100.00	100 %

*p-valor obtenido mediante el test exacto de Fisher

La **Tabla 10** muestra la distribución de los valores de bilirrubina total en sangre atendiendo a las semanas de gestación y el sexo.

Se observa dentro de los valores discretos de hiperbilirrubina total en sangre (de 5 a 13.99 mg/dl), un total de 166 (20.85%) niños, de los cuales 124 (15.58%) son a pretérmino, es decir con menos de 37 semanas de gestación, y 42 (5.27%) lo son a término, con más de 37 semanas de gestación; y 115 (14.45%) niñas, siendo 83 (10.43%) a pretérmino y 32 (4.02%) a término.

Al referirnos a valores entre 14 y 19.99 mg/dl de hiperbilirrubina total en sangre, aparecen 245 (30.78%) niños de los cuales 115 (14.45%) son a pretérmino y 130 (16.33%) a término; y 153 (19.22%) niñas, siendo 73 (9.17%) a pretérmino y 80 (10.05%) a término.

Al hablar de los valores de hiperbilirrubina total en sangre, superiores a 20 mg/dl se observa un total de 64 (8.04%) niños de los cuales 19 (2.39%) son a pretérmino y 45 (5.65%) a término; y 53 (6.66%) niñas, siendo 13 (1.63%) a pretérmino y 40 (5.03%) a término.

Tabla 10. Descriptiva por semana de gestación y por sexo de los valores de bilirrubina total en sangre

Sexo	Valores de BT (mg/dl)	Pretérmino (< 37 semanas)		Término (> 37 semanas)		Total	Total %
		Recuento	%	Recuento	%		
Niño	5 á 13.99 mg/dl	124	15.58	42	5.27	166	20.85
	14 á 19.99	115	14.45	130	16.33	245	30.78
	≥ 20	19	2.39	45	5.65	64	8.04
Niña	5 á 13.99 mg/dl	83	10.43	32	4.02	115	14.45
	14 á 19.99	73	9.17	80	10.05	153	19.22
	≥ 20	13	1.63	40	5.03	53	6.66
Total		427	53.65	369	46.35	796	100.00

Al relacionar el peso al nacer con el sexo se observa que 119 (14.95%) pacientes tienen un peso superior a 500 g e inferior a 1500 g siendo 71 (8.92%) niños y 48 (6.03%) niñas; 256 (32.17%) presentan un peso superior a 1500 g e inferior a 2500 g de los cuales 151 (18.97%) son niños y 105 (13.20%) niñas; 314 (39.44%) muestran un peso superior a 2500 g e inferior a 3500 g siendo 180 (22.61%) niños y 134 (16.83%) niñas y 107 (13.44%) pacientes tienen un peso superior a 3500 g e inferior a 5000 g siendo 73 (9.17%) niños y 34 (4.27%) niñas (**Tabla 11**).

Tabla 11. Descriptiva de la distribución del peso al nacer por sexo

	Niño		Niña		Total	Total %
	Recuento	%	Recuento	%		
> 500 y < 1500	71	8.92	48	6.03	119	14.95
> 1500 y < 2500	151	18.97	105	13.20	256	32.17
> 2500 y < 3500	180	22.61	134	16.83	314	39.44
> 3500 y ≤ 5000	73	9.17	34	4.27	107	13.44
Total	475	59.67	321	40.33	796	100.00

La **Tabla 12** muestra el estudio de la relación entre los pacientes que se les ha realizado exanguinotransfusión y el sexo observándose que de la muestra total se les ha realizado a 18 (2.27%) pacientes de los cuales 11 (61.11%) son niños y 7 (38.89%) niñas. Se observa que la relación resulta ser no significativa ($p=0.552$)

Tabla 12. Estudio de la asociación entre exanguinotransfusión y el sexo

Sexo	Exanguinotransfusión				p-valor*
	Sí	%	No	%	
Niño	11	61.11	464	59.64	0.552
Niña	7	38.89	314	40.36	
Total	18	2.27	778	97.73	100 %

*p-valor obtenido mediante el test exacto de Fisher

La **Tabla 13** muestra el estudio de la asociación existente entre los pacientes sometidos a exanguinotransfusión y los valores de bilirrubina total en sangre. De los 281 (35.31%) niños con valores de 5 a 13.99 mg/dl, no aparecen niños que se les haya realizado exanguinotransfusión ($p < 0.001$).

En cuanto a la relación de pacientes con valores comprendidos entre 14 y 19.99 mg/dl de hiperbilirrubina total en sangre, a los que se les ha realizado exanguinotransfusión, de los 398 (50%) aparecen un total de 7 (1.76%) niños ($p < 0.001$).

Al referirnos a los 117 (14.69%) pacientes con valores superiores a 20 mg/dl de hiperbilirrubina total en sangre, se les ha realizado exanguinotransfusión a 11 (9.40%) niños ($p < 0.001$).

Tabla 13 . Estudio de la asociación existente entre exanguinotransfusión y los valores de bilirrubina total en sangre ($p < 0.001^*$)

Valores de BT (mg/dl)	Exanguinotransfusión				Total	%
	Sí	%	No	%		
≥ 5 < 13.99	0	.00	281	100	281	35.31
≥ 14 ≤ 19.99	7	1.76	391	98.24	398	50.00
≥ 20	11	9.40	106	90.60	117	14.69
Total	18	2.27	778	97.73	796	100.00

*p-valor obtenido mediante la prueba Chi-cuadrado de Pearson

En la **Tabla 14** donde se estudia la asociación entre la pérdida auditiva marcada por los PEATC y el peso al nacer, se aprecia que de los 30 (32.61%) niños que tienen un peso superior a 500 g e inferior a 1500 g 12 (34.29%) presentan hipoacusia; de los 26 (28.27%) que presentan un peso superior a 1500 g e inferior a 2500 g tienen hipoacusia 11 (31.43%) niños; de los 27 (29.34%) con un

peso superior a 2500 g e inferior a 3500 g son 12 (34.29%) niños los que tienen hipoacusia, no existiendo niños con peso superior a 3500 g que hayan presentado hipoacusia ($p < 0.001$).

Tabla 14. Estudio de la asociación entre el bajo peso y la presencia de hipoacusia marcada por PEATC ($p < 0.001^*$)

	Hipoacusia				Total	Total %
	Sí	%	No	%		
> 500 y < 1500	12	34.29	18	31.58	30	32.61
> 1500 y < 2500	11	31.43	15	26.32	26	28.27
> 2500 y < 3500	12	34.29	15	26.32	27	29.34
> 3500 y ≤ 5000	0	.00	9	15.79	9	9.78
Total	35	38.04	57	61.96	92	100.00

*p-valor obtenido mediante la prueba Chi-cuadrado de Pearson

En la **Tabla 15** se presenta el estudio de la asociación entre la hipoacusia marcada por PEATC y la semana de gestación, observándose que de los 92 niños diagnosticados de hipoacusia 24 (68.57%) son a pretérmino con menos de 37 semanas de gestación y 11 (66.67%) son a término con más de 37 semanas de gestación ($p = 0.017$).

Tabla 15. Estudio de la asociación entre semana de gestación y la presencia de hipoacusia marcada por PEATC ($p = 0.017^*$)

	Hipoacusia				Total	Total %
	Sí	%	No	%		
Pretérmino (< 37 semanas)	24	68.57	38	66.67	62	67.40
Término (> 37 semanas)	11	66.67	19	31.43	30	32.60
Total	35	38.04	57	61.96	92	100.00

*p-valor obtenido mediante la prueba Chi-cuadrado de Pearson

La **Tabla 16** muestra el estudio de la asociación entre la presencia de hipoacusia marcada por PEATC, los valores de bilirrubina total en sangre y la semana de gestación. Se observa que 13 (54.17%) pacientes con valores de bilirrubina total en sangre entre 5 y 13.99 mg/dl y con menos de 37 semanas de gestación así como 2 (18.18%) pacientes con los mismos valores y más de 37 semanas de gestación, presentan hipoacusia. Por otro lado 11 (45.83%) pacientes con valores de bilirrubina total en sangre entre 14 y 19.99 mg/dl y con menos de 37 semanas de gestación así como 5 (45.45%) pacientes con los mismos valores y más de 37 semanas de gestación, presentan hipoacusia. Asimismo 4 (36.36%) niños con valores de bilirrubina total en sangre superiores a 20 mg/dl y más de 37 semanas de gestación comparten diagnóstico de hipoacusia ($p < 0.001$).

Tabla 16. Estudio de la asociación entre el valor de bilirrubina total en sangre, la semana de gestación y la presencia de hipoacusia marcada por PEATC ($p < 0.001^*$)

		Valor de Bilirrubina en mg/dl					
		≥ 5 < 13.99		≥ 14 ≤ 19.99		≥ 20	
Hipoacusia	Semana de gestación	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%
Si	Pretérmino (< 37 semanas)	13	54,17	11	45,83	0	,00
	Término (> 37 semanas)	2	18,18	5	45,45	4	36,36
No	Pretérmino (< 37 semanas)	23	60,53	13	34,21	2	5,26
	Término (> 37 semanas)	2	10,53	10	52,63	7	36,84
Total		40	43.47	39	42.40	13	14.13

*p-valor obtenido mediante la prueba Chi-cuadrado de Pearson

El porcentaje de niños estudiados que tienen diagnóstico de hipoacusia neurosensorial profunda entre los 796 RN con hiperbilirrubinemia es de 2.135 %, siendo superior al porcentaje de hipoacusia esperada en la población general ($p < 0.001$), dato que se muestra estadísticamente significativo.

V. DISCUSIÓN

La audición en conjunción con el resto de los sentidos permite el establecimiento de relaciones sociales y con el entorno; se trata de uno de los principales procesos fisiológicos que posibilita el aprendizaje, siendo de suma importancia para el desarrollo neuropsicológico global.

La hipoacusia es la alteración neurosensorial con mayor prevalencia en los países desarrollados. Aunque las estimaciones varían de 0,5 a 5 de entre cada 1000 recién nacidos, según los estudios, reflejando diferencias etiológicas, epidemiológicas y diagnósticas de la población ⁽¹⁾.

La evidencia científica actual señala que el diagnóstico precoz de la sordera es fundamental ya que su presencia no sólo puede tener efectos permanentes en el desarrollo del lenguaje oral, sino que por su papel fundamental en procesos cognitivos más complejos, puede alterar el desarrollo intelectual, emocional y social del niño. Además es imprescindible aprovechar el período crítico de plasticidad cerebral en los primeros años de vida donde se sientan las bases del desarrollo comunicativo y de la adquisición del lenguaje, así como la maduración de la percepción auditiva y de las capacidades y habilidades que de ella derivan y que inciden en los procesos de maduración neurológica ⁽²⁴¹⁻²⁴³⁾.

El cribado universal se ha extendido progresivamente siguiendo las recomendaciones del European Consensus Development Conference on Neonatal Hearing Screening en 1998, la American Academy of Pediatrics en 1999, y la Comisión para la detección precoz de la hipoacusia infantil en 1999, y su posterior actualización en 2010, consiguiendo en 2011 una revisión y actualización de los indicadores de riesgo de hipoacusia ^(6, 162, 244).

Dentro de los indicadores o factores de riesgo para hipoacusia infantil encontramos la hiperbilirrubinemia siendo un factor de riesgo neonatal que está claramente asociado con la hipoacusia neurosensorial ^(119, 237).

En nuestro estudio sobre un total de 34.487 RN, 796 RN (2.3%) tuvieron la presencia de hiperbilirrubinemia como factor de riesgo de hipoacusia

neurosensorial, bien de forma única o asociado a otros factores de riesgo.

La ictericia severa que precisa exanguinotransfusión se ha convertido en una situación relativamente rara en la actualidad; sin embargo, la hiperbilirrubinemia moderada se observa en aproximadamente el 60 % de los neonatos a término y en el 80 % de los neonatos pretérmino durante la primera semana de vida debido a una menor vida media de las células rojas de la sangre y a la inmadurez de la función hepática. Los avances en los tratamientos médicos han disminuido notablemente la severidad y la incidencia del temido Kernicterus en los recién nacidos a término ^(7, 116).

Con la mejora de las técnicas diagnósticas y con la optimización de los tratamientos como la fototerapia o la exanguinotransfusión, se ha conseguido reducir drásticamente el tiempo de diagnóstico de Kernicterus o de encefalopatía por bilirrubina, pudiendo iniciarse el tratamiento de una forma precoz. Esto ha llevado a una disminución clara en la incidencia de esta patología en los últimos años, si bien más recientemente se está observando un cierto repunte, debido entre otros factores a la mayor supervivencia de los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacimiento (grandes prematuros) ^(119, 120).

Hay evidencia científica que demuestra que la afectación neurosensorial aparece como resultado del aumento de la bilirrubina indirecta en sangre, pero no se ha demostrado el por qué no hay una relación proporcional con los valores que alcanza, por lo que se pueden ver casos con afectación neurosensorial con valores de 8 mg/dL de bilirrubinemia, y casos normales con valores mayores a 25 mg/dL de hiperbilirrubinemia. Por el momento, este efecto se le atribuye a la interrelación con otros factores de riesgo presentes en el neonato que pudieran potenciar el efecto de la hiperbilirrubinemia (prematuridad, bajo peso al nacer, hipoxia, acidosis metabólica o infecciones perinatales) ^(9, 29, 245-249).

Los niveles de hiperbilirrubinemia que hasta no hace mucho se han considerado como “seguras” tanto para RN a término como para los pretérmino, en realidad se ha venido demostrando que pueden ser dañinas para el sistema auditivo y causar

alteraciones aisladas del procesamiento auditivo, sin asociarse a otros signos de Kernicterus clásicos ^(250, 251).

Suresh et al en su estudio de 42 pacientes con Síndrome de Crigler-Najjar, no encontraron ningún caso de hipoacusia a pesar de una exposición prolongada a valores elevados de bilirrubina, mayores de 20 mg/dL en la mayoría, lo que les llevó a indicar que la bilirrubina no es tan tóxica para el sistema auditivo como se supone ⁽²⁵²⁾.

Estos resultados son coincidentes con los de nuestra muestra donde de los 17 niños con diagnóstico de hipoacusia neurosensorial no se encontró ninguno con valores \geq a 20 mg/dl de bilirrubina indirecta dentro de los nacidos a pretérmino; mientras que 4 (36.36%) de los nacidos a término presentaron estos valores. Asimismo cuando el valor se encontraba entre \geq a 14 mg/dl y \leq a 19.99 mg/dl observamos que hay 11 (45.83%) pretérmino y 5 (45.45%) nacidos a término. Por otro lado cuando el valor de bilirrubina se encuentra entre \geq a 5 mg/dl y \leq a 13.99 mg/dl, 13 (54.17%) niños nacidos pretérmino y 2 (18.18%) nacidos a término.

El muy bajo peso al nacer y la prematuridad a menudo son concomitantes, siendo difícil separar completamente los factores que están vinculados a una o la otra. Además se ha observado una incidencia más alta de hipoacusia en aquellos niños prematuros, en comparación con los niños nacidos a término ^(253, 254).

Los recién nacidos grandes prematuros (menos de 32 semanas de edad gestacional) y/o con menos de 1500 g al nacer constituyen una población de mayor riesgo para hipoacusia neurosensorial, ya que algunos estudios reportan una incidencia de hipoacusia neurosensorial que fluctúa entre 2-4 de cada 100 nacidos vivos ^(4, 5, 7, 8, 164).

En estos pacientes las concentraciones de bilirrubina mayores de 14 mg/dL representan un riesgo de hipoacusia en el 30% de los casos ⁽²⁵⁵⁾.

En nuestra muestra al estudiar la asociación entre semana de gestación y la presencia de hipoacusia, observamos que de los 35 (38.04%) niños con diagnóstico de hipoacusia 24 (68.57%) eran RN pretérmino (<37 semanas) y 11 (31.43%) eran RN a término (>37 semanas).

Se ha constatado un incremento de las observaciones de disfunción neurológica inducida por la bilirrubina o de las encefalopatías por bilirrubinas, términos más precisos que el de “Kernicterus”. Entre las causas de este incremento se encuentra la mayor supervivencia de los grandes prematuros. Se acepta que los niveles séricos de bilirrubina superiores a 20 mg/dl aumentan el riesgo de daño neurológico en neonatos de término, pero también se reconoce que el prematuro puede sufrir secuelas importantes con cifras mucho menores, sobre todo si existen factores extra añadidos tales como hipoxia, acidosis, sepsis, hemólisis, poliglobulia o disrupción de la BHE ^(117, 120, 247).

La afectación neurosensorial es una manifestación habitual y bien conocida de la toxicidad por bilirrubina. Sin embargo en 1996 Starr (et al.) describen una neuropatía auditiva o también denominada disincronía auditiva, caracterizada por la ausencia de respuesta a los PEATC, con otoemisiones acústicas conservadas y variable grado de compromiso auditivo. Estos pacientes manifiestan dificultades para la comprensión del lenguaje en ausencia de una importante pérdida auditiva, retardo del lenguaje, problemas de conducta y dificultades en los aprendizajes. Se calcula una prevalencia de este defecto del 5,3 al 14,8% de los neonatos atendidos en cuidados intensivos y especialmente con antecedentes de prematuridad e hiperbilirrubinemia. La respuesta a los audífonos es escasa, sin embargo los resultados con los implantes cocleares son más esperanzadores ^(108, 117, 125, 127, 130).

La hiperbilirrubinemia como factor de riesgo para sorderas neurosensoriales, tal y como la aplica la JCIH y la CODEPEH: “**Hiperbilirrubinemia que precisó exanguinotransfusión**”, resulta una especificidad clínicamente poco clara, por ambigua, ya que no se define el valor de bilirrubinemia que indique la necesidad

de una exanguinotransfusión, cuestión que ni los neonatólogos tienen absolutamente clara, salvo los casos de extrema necesidad ^(5, 6, 116).

En nuestra serie se hicieron 18 exanguinotransfusiones, 11 en niños (61,11%) y 7 en niñas (38,89%) presentando cifras de bilirrubina en sangre por encima de 14 mg/dL.

De los 18 neonatos de nuestra muestra que precisaron exanguinotransfusión, ninguno sufrió hipoacusia neurosensorial severa, siendo coincidente con Wong et al donde en su estudio sobre 99 neonatos con ictericia, describió tres casos de exanguinotransfusión con resultados de PEATC sin alteraciones ⁽²⁵⁶⁾.

Se ha reportado una mejoría de los PEATC tras la exanguinotransfusión. La hipoacusia varía según la afectación nerviosa, que puede ser desde leve hasta profunda, con caída en agudos, puede ser reversible o permanecer en el tiempo, y otros casos pueden desarrollar una hipoacusia progresiva ^(108, 120, 127, 128, 257).

Por este motivo la CODEPEH para 2010 planteó una serie de recomendaciones para las Administraciones, para los profesionales, tanto sanitarios como no sanitarios, y a las familias. Tendentes a la importancia de recordarles que el hecho de haber superado las pruebas auditivas del cribado neonatal de la hipoacusia no permite olvidarse de la necesidad de monitorizar sistemática y consistentemente el desarrollo del lenguaje y de llevar a cabo un cribado auditivo en niños en edad escolar ^(5, 6).

A pesar de los avances científicos, y que los mecanismos fisiopatológicos se conocen mejor pero no en su totalidad seguimos viendo pacientes con secuelas de hiperbilirrubinemia neonatal, debido al incremento en la supervivencia de los prematuros y, en nuestro caso, al aumento de población inmigrante procedente de países menos desarrollados que no disponen de medios para monitorizar la bilirrubina y para tratar las cifras elevadas.

Señalar que no se puede descartar que muchos pacientes afectados de hipoacusia neurosensorial y en los que se desconoce la causa pueden ser atribuibles a la hiperbilirrubinemia del período neonatal o incluso frente algunas manifestaciones neurológicas menores en las que no encontramos una explicación etiológica razonable ⁽²⁴⁷⁾.

En relación a la asociación de los factores de riesgo, Ohl et al, en el 2009 estudió en un total de 1461 niños con uno, dos o más factores de riesgo asociados la presencia de hipoacusia neurosensorial, encontró que las asociaciones de dos o más factores de riesgo aumentan significativamente la pérdida de audición bilateral ⁽²⁵⁸⁾.

Bielecki et al, observó también una mayor incidencia de hipoacusia neurosensorial en pacientes que presentan factores de riesgo auditivo; en un análisis realizado en 5282 RN, mostró una frecuencia de 3.15-3.51% de hipoacusia neurosensorial en aquellos niños con uno o dos factores de riesgo y un 5.4-5.6% cuando presentaban tres o cuatro factores de riesgo asociado, mientras que en los niños con cinco o más factores de riesgo la probabilidad casi se duplica (9.46-10.53%) ⁽²⁴⁰⁾.

En nuestra muestra, de los 35 RN con diagnóstico de hipoacusia neurosensorial, 8 presentaron como único factor de riesgo la hiperbilirrubinemia de los cuales 3 RN (8,57%) presentaron diagnóstico de hipoacusia neurosensorial bilateral y 5 RN (14,28%) presentaron hipoacusia neurosensorial unilateral. 27 RN presentaron la asociación de entre dos y hasta cuatro factores de riesgo, siendo la asociación más frecuente la medicación ototóxica y el muy bajo peso al nacer.

La tasa de hipoacusia neurosensorial entre los niños que presentan factores de riesgos asociados en nuestra muestra es del 2.13% datos coincidentes con el estudio realizado por Ptok, Erenberg y colaboradores donde se hace referencia a que la tasa de hipoacusia neurosensorial entre los niños que presentan algún factor de riesgo asociado es de 1-2% ^(163, 259, 260).

En nuestra muestra de los 3 RN con diagnóstico de hipoacusia neurosensorial profunda, incluidos en el Programa de Implantes Cocleares, sólo uno tenía como único factor de riesgo asociado la hiperbilirrubinemia, los otros dos presentaron asociado a la hiperbilirrubinemia la exposición a medicación ototóxica y el muy bajo peso al nacer. Es de destacar que el paciente, que presentó como único factor de riesgo para hipoacusia la hiperbilirrubinemia resultó ser un falso negativo, rescatándose gracias al seguimiento realizado en el Programa del Niño Sano.

Es fundamental que un Programa de Detección Precoz de la Hipoacusia Infantil sea capaz de realizar la recaptación de aquellos pacientes que por diferentes razones no realizan el cribado. Los porcentajes de pérdida de contacto y no asistencia a las citas de seguimiento tanto en Programas de Cribaje de la Hipoacusia como en los programas de seguimiento implementados por las Unidades Neonatales para los RN de muy bajo peso son altos.

En el estudio llevado a cabo por Beswick et al observaron que los niños que presentaban sólo un factor de riesgo auditivo tuvieron significativamente mayores tasas de no asistencia que aquellos con más de un indicador de riesgo auditivo (261).

De los 185 niños (23.24%) que fueron derivados a la fase diagnóstica, un total de 93 (50.27%) no acudió a la cita, por lo que fueron recitados a un despistaje auditivo, encontrándose que asistieron 64 de esta muestra. Se observa que los datos son comparables con los encontrados en otros estudios. Al no ser este el objetivo de esta tesis, no se ha analizado y valorado cuáles pudieron ser las causas o motivos de dichas incomparencias a las citas.



VI. CONCLUSIONES

- El porcentaje de niños con diagnóstico de hipoacusia entre los RN con hiperbilirrubinemia como factor de riesgo neonatal es superior al porcentaje de hipoacusia esperada en la población general ($p < 0.001$).
- La mitad de los niños estudiados presentaron otro factor de riesgo para hipoacusia asociado a la hiperbilirrubinemia al nacer.
- Todos los niños con diagnóstico de hipoacusia neurosensorial presentaron la asociación de otro factor de riesgo para hipoacusia a la hiperbilirrubinemia neonatal.
- De los niños con diagnóstico de hipoacusia neurosensorial profunda, solo uno presentaba la hiperbilirrubinemia neonatal como único factor de riesgo para hipoacusia.
- De los niños con diagnóstico de hipoacusia neurosensorial, ninguno precisó la exanguinotransfusión como tratamiento a su hiperbilirrubinemia neonatal.
- El diagnóstico de hipoacusia neurosensorial no se apreció en neonatos hiperbilirrubinémicos con peso igual o mayor a 3500 gramos al nacer.



VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Epstein, F.H. and P.J. Willems, *Genetic causes of hearing loss*. New England Journal of Medicine, 2000. 342(15): p. 1101-1109.
2. *Joint Committee on Infant Hearing 1994 Position Statement*. American Academy of Pediatrics Joint Committee on Infant Hearing. Pediatrics, 1995. 95(1): p. 152-6.
3. Domenech, E., et al., *Comisión para la detección precoz de la hipoacusia infantil (CODEPEH). Propuesta para la detección e intervención precoz de la hipoacusia infantil*. An Esp Pediatr, 1999. 51: p. 336-44.
4. Joint Committee on Infant, H., et al., *Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs*. Joint Committee on Infant Hearing, American Academy of Audiology, American Academy of Pediatrics, American Speech-Language-Hearing Association, and Directors of Speech and Hearing Programs in State Health and Welfare Agencies. Pediatrics, 2000. 106(4): p. 798-817.
5. American Speech-Language-Hearing, A., *Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs*. Joint Committee on Infant Hearing. Pediatrics, 2007.
6. Trinidad-Ramos, G., et al., *Recomendaciones de la Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia (CODEPEH) para 2010*. Acta Otorrinolaringológica Española, 2010. 61(1): p. 69-77.
7. Shapiro, S.M., V.K. Bhutani, and L. Johnson, *Hyperbilirubinemia and kernicterus*. Clinics in perinatology, 2006. 33(2): p. 387-410.
8. Cashore, W.J., *Neonatal Bilirubin Metabolism*, in *Principles of Perinatal Neonatal Metabolism*. 1998, Springer. p. 865-878.
9. Pruszewicz, A. and I. Pospiech, *Low birth weight as a risk factor of hearing loss*. Scand Audiol Suppl, 2001(52): p. 194-6.

10. Gil-Carcedo, L.M.G.-C.y.E., *Acústica y Audiología Básicas*, in *Otología (Prof: L.M. Gil-Carcedo)*, M.Á. Científica, Editor. 1995, Menarini Área Científica. Barcelona. Spain. p. 127-38.
11. Broto, P.G.-L.y.J.P., *Fisiología del Sistema Auditivo Periférico*, in *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello* M. Panamericana, Editor. 2007, Editorial Médica Panamericana: Madrid. Spain. p. 953-67.
12. Gil-Carcedo, L.M.G.-C.y.E., *Ontogenia y Filogenia del Oído*, in *Otología (Prof: L.M. Gil-Carcedo)*, M.Á. Científica, Editor. 1995, Menarini Área Científica: Barcelona. Spain. p. 23-40.
13. Vallejo LA, G.C.S., Gil Carcedo LM, Sánchez C., *Anatomía Aplicada del Oído Externo y Medio. La Trompa de Eustaquio.*, in *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.*, E.M. Panamericana, Editor. 2007, Editorial Médica Paanamericana: España. p. 845-66.
14. Pickles, J.O., *An introduction to the physiology of hearing*. Vol. 2. 1988: Academic press London.
15. Durrant, J.D. and J. Lovrinic, *Bases of hearing sciences*. Williams andWilkins, Baltimore, 1995.
16. Moreano, E.H., et al., *Prevalence of facial canal dehiscence and of persistent stapediaal artery in the human middle ear: a report of 1000 temporal bones*. The Laryngoscope, 1994. 104(3): p. 309-320.
17. Gil Carcedo, L., *Patología General de las Otitis*, in *Otología*, M.Á. Científica, Editor. 1995, Menarini Área Científica. España. p. 263-71.
18. Marquet, J., *Controversy about the eustachian tube function*. Acta oto-rhino-laryngologica Belgica, 1988. 43(5): p. 412-416.
19. Eden, A.R., P.J. Gannon, and J.T. Laitman, *Mechanisms of middle ear aeration: anatomic and physiologic evidence in primates*. The Laryngoscope, 1990. 100(1): p. 67-75.

20. Bremond, G., et al. *Endoscopy of the eustachian tube. 1st evaluation.* in *Annales d'oto-laryngologie et de chirurgie cervico faciale: bulletin de la Societe d'oto-laryngologie des hopitaux de Paris.* 1989.
21. Gil-Carcedo, L., *Otología.* Vol. Acústica y Audiología Básicas. 1995. 127-38.
22. Tonndorf, J. and S.M. Khanna, *Tympanic-Membrane Vibrations in Human Cadaver Ears Studied by Time-Averaged Holography.* The Journal of the Acoustical Society of América, 1972. 52: p. 1221.
23. Uziel, A., *El oído externo y el oído medio.* Fisiología Neurosensorial en ORL. Ed. Masson SA. París. Pag, 1985: p. 66-74.
24. Palomar-García, V., *Fisiología del oído externo y medio.* Otorrinolaringología. Abelló, P. y Traserra, J. Eds. Pag, 1992: p. 49-53.
25. Broto, P.G.-L.y.J.P., *Anatomía e Histología de la Cóclea,* in *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello,* M. Panamericana, Editor. 2007, Editorial Médica Panamericana S.A.: Madrid. Spain. p. 867-78.
26. Poch J, G.-L.P., *Fisiología coclear,* in *Hipoacusia Neurosensorial,* G.C.S. Vallejo LA, Gil Carcedo LM, Sánchez C., Editor. 2003, Barcelona: Elsevier-Masson: Madrid. p. 1-9.
27. Gil-Loyzaga, P., M. Merchan, and F. Collía, *The ultrastructure of the spiral ligament of the roden cochlea.* Acta Microscópica, 1987. 10(3): p. 399-409.
28. Manrique, M., et al., *Prótesis implantables en otocirugía.* Microfotografía de una sección de una de las espiras de la cóclea (Órgano de Corti), Figura, 2003. 1.
29. Gil-Loyzaga, P., *Histochemistry of glycoconjugates of the auditory receptor-functional implications.* Progress in Histochemistry and Cytochemistry, 1997. 32(1): p. 1-78.

30. Spoendlin, H., *Primary neurons and synapses*. Ultrastructural atlas of the inner ear. Butterworths. London. Britain. Pag, 1984: p. 133-164.
31. Falcón González, J., *Estudio del reconocimiento auditivo musical y melódico en pacientes con implante coclear*. 2011.
32. Gil-Loyzaga, P.E., *Neurotransmitters of the olivocochlear lateral efferent system: with an emphasis on dopamine*. Acta oto-laryngologica, 1995. 115(2): p. 222-226.
33. Cooper, N. and J. Guinan, *Separate mechanical processes underlie fast and slow effects of medial olivocochlear efferent activity*. The Journal of physiology, 2003. 548(1): p. 307-312.
34. Gil-Loyzaga, P. and R. Pujol, *Fisiología del receptor y la vía auditiva*. Fisiología Humana; 2ª Ed. JAF Tresguerres y cols. Ed. McGraw Hill-Interamericana. Pag, 2005: p. 232-45.
35. Battey, J.F., *How your brain understands what your ear hears, chapter information about Hearing, Communication and Understanding*. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders (NIDCD). EEUU, 2003.
36. Zwislocki, J.J., *Analysis of cochlear mechanics*. Hearing research, 1986. 22(1): p. 155-169.
37. Aran, J. and R. Harrison, *Fisiología de la cóclea*. Fisiología Neurosensorial en ORL. Ed. Masson SA. París. Pag, 1985: p. 75-102.
38. Russell, I. and P. Sellick, *Intracellular studies of hair cells in the mammalian cochlea*. The Journal of physiology, 1978. 284(1): p. 261-290.
39. Gitter, A., *Eine kurze Geschichte der Hörforschung-Teil 1: Antike*. Laryngo-Rhino-Otologie, 1990. 69(08): p. 442-445.
40. Berlin, C.I., *Hearing science: recent advances*. 1984: College-Hill Press.

41. Wever, E.G. and C.W. Bray, *The nature of acoustic response: The relation between sound frequency and frequency of impulses in the auditory nerve*. Journal of experimental psychology, 1930. 13(5): p. 344-50.
42. Zheng, J., et al., *Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells*. Nature, 2000. 405(6783): p. 130-1.
43. Brownell, W.E., et al., *Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells*. Science, 1985. 227(4683): p. 194-196.
44. Kemp, D.T., *Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system*. The Journal of the Acoustical Society of America, 1978. 64: p. 1391.
45. Cifuentes, M.S.M.y.M.A.M., *Estructura y Función del Cerebro Auditivo in Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello M. Panamericana, Editor. 2007, EdA.itorial Médica Panamericana S.: Madrid. Spain. p. 969-96.*
46. Gómez JR, S.C., *Vías y centros de la audición, in Hipoacusia Neurosensorial, L. Vallejo Valdezate, Editor. 2003, Barcelona: Elsevier-Masson: Madrid. p. 11-19.*
47. Oliver, D.L., *Neuronal organization in the inferior colliculus, in The inferior colliculus. 2005, Springer. p. 69-114.*
48. Durrant, J.D. and J.H. Lovrinic, *Bases of hearing science (3rd Edit. Baltimore)*. 3rd. Edition ed. 1995, Baltimore. USA: Williams & Wilkins.
49. Rauschecker, J.P. and B. Tian, *Mechanisms and streams for processing of "what" and "where" in auditory cortex*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2000. 97(22): p. 11800-11806.
50. Geschwind, N., *Disconnexion syndromes in animals and man*. 1974: Springer.

51. Mesulam, M., *Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory*. *Annals of neurology*, 1990. 28(5): p. 597-613.
52. Winer, J.A., *Decoding the auditory corticofugal systems*. *Hearing research*, 2006. 212(1): p. 1-8.
53. Ruben, R. and I. Rapin, *Plasticity of the developing auditory system*. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 1979. 89(4 Pt 1): p. 303-311.
54. Jean-Pierre, C., *L'homme neuronal*. Paris, Fayard, 1983.
55. Lightner, D.A. and A.F. McDonagh, *Structure and metabolism of natural and synthetic bilirubins*. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 2001. 21: p. S13-6; discussion S35-9.
56. López-Velázquez, J.A., *Bilirrubina, una vieja amiga con una nueva historia*. *Núcleo*, 2012. 3: p. 4.
57. Rodgers, P.A., et al. *Sources of carbon monoxide (CO) in biological systems and applications of CO detection technologies*. in *Seminars in perinatology*. 1994.
58. Coburn RF, F.H., *Carbon monoxide toxicity*, in *Handbook of physiology* F.L. Fishman AP, Tenney SM, Geiger SR, , Editor. 1987, American Physiology Societym. p. 439-56.
59. Kutty, R.K., et al., *Chromosomal localization of the human heme oxygenase genes: heme oxygenase-1 (HMOX1) maps to chromosome 22q12 and heme oxygenase-2 (HMOX2) maps to chromosome 16p13*. *Genomics*, 1994. 20(3): p. 513-516.
60. Maisels, M.J., et al., *Endogenous production of carbon monoxide in normal and erythroblastotic newborn infants*. *Journal of Clinical Investigation*, 1971. 50(1): p. 1.

61. Bartoletti, A.L., et al., *Pulmonary excretion of carbon monoxide in the human infant as an index of bilirubin production. I. Effects of gestational and postnatal age and some common neonatal abnormalities*. The Journal of pediatrics, 1979. 94(6): p. 952-955.
62. Denney, P.A., D.S. Seidman, and D.K. Stevenson, *Neonatal hyperbilirubinemia*. N Engl J Med, 2001. 344(8): p. 581-590.
63. Khan, P.M., et al., *Electrophoretic characterization and genetics of human biliverdin reductase (BLVR; EC 1.3. 1.24); assignment of BLVR to the p14→ cen region of human chromosome 7 in mouse-human somatic cell hybrids*. Biochemical genetics, 1983. 21(1-2): p. 123-133.
64. Saito, F., et al., *Mapping of the newly identified biliverdin-IX β reductase gene (BLVRB) to human chromosome 19q13. 13→ q13. 2 by fluorescence in situ hybridization*. Cytogenetic and Genome Research, 1995. 71(2): p. 179-181.
65. Tiribelli, C. and J.D. Ostrow, *New concepts in bilirubin and jaundice: Report of the Third International Bilirubin WEorkshop, April 6-8, 1995, Trieste, Italy*. Hepatology, 1996. 24(5): p. 1296-1311.
66. Brodersen, R., *Bilirubin transport in the newborn infant, reviewed with relation to kernicterus*. The Journal of pediatrics, 1980. 96(3): p. 349-356.
67. Ríos, M., *Síndrome icterico del primer trimestre*. Revista chilena de pediatría, 2002. 73(4): p. 399-401.
68. Bratlid, D., *How bilirubin gets into the brain*. Clinics in perinatology, 1990. 17(2): p. 449-465.
69. Wennberg, R.P., et al., *Abnormal auditory brainstem response in a newborn infant with hyperbilirubinemia: improvement with exchange transfusion*. The Journal of pediatrics, 1982. 100(4): p. 624-626.
70. Martínez, R.M.O., et al., *Protocolo de fototerapia en el neonato*.

71. Parrilla, F.J., et al., *Padres de recién nacidos ingresados en UCIN, impacto emocional y familiar*.
72. José M. Rodríguez Miguélez, J.F.A., *Ictericia Neonatal. Protocolo actualizado al año 2008*, in 38, A.E.d. Pediatría., Editor. 2008, Asociación Española de Pediatría: España. p. 372-83.
73. Kivlahan, C. and E.J. James, *The natural history of neonatal jaundice*. Pediatrics, 1984. 74(3): p. 364-370.
74. Gregory, I., *Jaundice in newborn babies*. British Journal of Healthcare Assistants, 2010. 4(11): p. 564-565.
75. Lasker, M.R. and I.R. Holzman, *Neonatal jaundice: when to treat, when to watch and wait*. Postgraduate medicine, 1996. 99(3): p. 187.
76. de Kartzow, R.V., et al., *Ictericia Neonatal. Guías de Práctica Clínica basada en la evidencia. Proyecto ISS. Asociación Colombiana de Facultades de Medicina*, 1996.
77. Maisels, M.J., *Neonatal jaundice*. Pediatrics in Review, 2006. 27(12): p. 443-454.
78. Halamek, L. and D. Stevenson, *Neonatal jaundice and liver disease*. Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant, 2002. 2: p. 1345-89.
79. Schneider II, A.P., *Breast milk jaundice in the newborn*. JAMA: the journal of the American Medical Association, 1986. 255(23): p. 3270-3274.
80. Maisels, M.J., et al., *The effect of breast-feeding frequency on serum bilirubin levels*. American journal of obstetrics and gynecology, 1994. 170(3): p. 880.
81. Maisels, M.J. and T.B. Newman, *Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns*. Pediatrics, 1995. 96(4): p. 730-733.

82. Narayanan, I., et al., *Infant feeding and early neonatal jaundice*. The Indian Journal of Pediatrics, 1987. 54(2): p. 257-260.
83. Stiehm, E Richard and J. Ryan, *Breast-Milk Jaundice: Report of Eight Cases and Effect of Breast Feeding on Incidence and Severity of Unexplained Hyperbilirubinemia*. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, 1965. 109(3): p. 212.
84. de Almeida, M.F.B. and C.M. Draque, *Neonatal jaundice and breastfeeding*. NeoReviews, 2007. 8(7): p. e282-e288.
85. Lascari, A.D., *"Early" breast-feeding jaundice: Clinical significance*. The Journal of pediatrics, 1986. 108(1): p. 156-158.
86. Gartner, L.M. and I.M. Arias, *Studies of prolonged neonatal jaundice in the breast-fed infant*. The Journal of pediatrics, 1966. 68(1): p. 54-66.
87. Martínez, J., et al., *¿Sigue siendo un problema la hiperbilirrubinemia en el recién nacido término sano alimentado a pecho con las cifras actuales de tratamiento?* Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá, 1996. 15(1).
88. Arias, F., *Eritroblastosis fetal*. Guía práctica para el embarazo y el parto de alto riesgo. ed, 1997. 2(Mosby/Doyma): p. 115-31.
89. Gollin, Y. and J. Copel, *Tratamiento de la madre con sensibilización a Rh*. Clim Perinatol, 1995. 3: p. 511-24.
90. Chávez, G.F., J. Mulinare, and L.D. Edmonds, *Epidemiology of Rh hemolytic disease of the newborn in the United States*. JAMA: the journal of the American Medical Association, 1991. 265(24): p. 3270-3274.
91. Fisk, N.M., et al., *Clinical utility of fetal RhD typing in alloimmunized pregnancies by means of polymerase chain reaction on amniocytes or chorionic villi*. American journal of obstetrics and gynecology, 1994. 171(1): p. 50-54.

92. Weiner, C.P., et al., *Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis: II. Outcome of treatment*. American journal of obstetrics and gynecology, 1991. 165(5): p. 1302-1307.
93. Filbey, D., O. Berseus, and M. Carlberg, *Occurrence of anti-D in RhD-positive mothers and the outcome of the newborns*. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 1996. 75(6): p. 585-587.
94. JM., B., *Alloimmune Hemolytic Disease of the Neonate*. , in *Developmental and Neonate Hematology*, P.C. Stockman J, Editor. 1988, Raven Press: New York. p. 223-48.
95. J., B., *Maternal alloimmunization and fetal hemolytic disease* in *Handbook of Medicine of the Fetus & Mother*, H.J. Recce A, Mahoney M, et al (eds). Editor. 1995, Lippincott Philadelphia. p. 1152.
96. Gottvall, T., et al., *Severe Rh (D) immunization: anti-D quantitation and treatment possibilities during pregnancy and after birth*. Acta Paediatrica, 1995. 84(11): p. 1315-1317.
97. Zipursky A, B.J., *Isoimmune Hemolytic Diseases in Hematology of infancy and childhood*., N.-O.e. Saunders, Editor. 2008, Elsevier Health Sciences. p. 443-73.
98. Arias, I.M., et al., *Chronic nonhemolytic unconjugated hyperbilirubinemia with glucuronyl transferase deficiency: clinical, biochemical, pharmacologic and genetic evidence for heterogeneity*. The American journal of medicine, 1969. 47(3): p. 395-409.
99. de Kartzow, R.V., et al., *Ictericia Neonatal*. Guías de Práctica Clínica basada en la evidencia. Proyecto ISS. Asociación Colombiana de Facultades de Medicina, 2008.
100. Park, R. and R. Grand, *Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: a review*. Gastroenterology, 1981. 81(6): p. 1143.

101. Merritt, R.J., *Cholestasis associated with total parenteral nutrition*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 1986. 5(1): p. 9-22.
102. Williams, J.W., et al., *Liver abscess in newborn: Complication of umbilical vein catheterization*. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, 1973. 125(1): p. 111.
103. Cohen, D.A., et al., *Quiste congénito del colédoco*.
104. Newborn, T., *Practice Parameter: Management of Hyperbilirubinemia in the Healthy*. Pediatrics, 1994. 94(4).
105. Newman, T.B. and M.J. Maisels, *Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: a kinder, gentler approach*. Pediatrics, 1992. 89(5): p. 809-818.
106. Chandra, R.S., *Biliary atresia and other structural anomalies in the congenital polysplenia syndrome*. The Journal of pediatrics, 1974. 85(5): p. 649-655.
107. Mazzi Gonzales de Prada, E., *Neonatal hyperbilirubinemia*. Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría, 2005: p. 26.
108. Penn, A.A., et al., *Kernicterus in a full term infant*. Pediatrics, 1994. 93(6): p. 1003-1006.
109. McDonagh, A., *Is bilirubin good for you?* Clinics in perinatology, 1990. 17(2): p. 359-369.
110. Hyperbilirubinemia, S.O., *Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation*. Pediatrics, 2004. 114(1): p. 297-316.
111. Martínez, J., et al., *Manejo del recién nacido con hiperbilirrubinemia*. Fundación Carlos Gianantonio. Buenos Aires: Proneo, 2001: p. 141-93.
112. Picó, M.J.C. and M.S. Maciá, *Neonatal hyperbilirubinemia: review of the current situation 2011*.

113. Kappas, A., G.S. Drummond, and T. Valaes, *Mediante una sola dosis de Sn-mesoporfirina se evita la aparición de hiperbilirrubinemia importante en los recién nacidos con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa*. Pediatrics, 2001. 51(1): p. 52.
114. Kappas, A., *Sn-mesoporfirina para prevenir una hiperbilirrubinemia grave como alternativa a la exanguinotransfusión en recién nacidos cuyos padres son Testigos de Jehová*. Pediatrics, 2001. 51(6).
115. Esmeraldo, F.S., *Desenvolvimento de uma célula solar fotoeletroquímica utilizando a mesoporfirina como sensibilizador orgânico*. 2013.
116. Martínez, J.C., *El real problema del recién nacido icterico: Nuevas guías de la Academia Estadounidense de Pediatría*. Archivos argentinos de pediatría, 2005. 103(6): p. 524-532.
117. Wennberg, R.P., et al., *Toward understanding kernicterus: a challenge to improve the management of jaundiced newborns*. Pediatrics, 2006. 117(2): p. 474-485.
118. Hansen, T.W.R., *Pioneers in the scientific study of neonatal jaundice and kernicterus*. Pediatrics, 2000. 106(2): p. e15-e15.
119. Shapiro, S.M., *Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND)*. Journal of perinatology, 2004. 25(1): p. 54-59.
120. Hansen, T.W.R., *Mechanisms of bilirubin toxicity: clinical implications*. Clinics in perinatology, 2002. 29(4): p. 765-778.
121. Coskun, A., et al., *Hyperintense globus pallidus on T1-weighted MR imaging in acute kernicterus: is it common or rare?* European radiology, 2005. 15(6): p. 1263-1267.
122. Govaert, P., et al., *Changes in globus pallidus with (pre) term kernicterus*. Pediatrics, 2003. 112(6): p. 1256-1263.

123. Larroche, J.-C., *Kernicterus and posticteric encephalopathy*, in *Developmental pathology of the neonate* J.-C. Larroche, Editor. 1977, Elsevier. Excerpta Medica Amsterdam: North-Holland. p. 447-54.
124. RL, F., *Perinatal lesions of grey matter*. *Developmental Neuropathology*, 1989: p. 115-24.
125. Ostrow, J., et al., *New concepts in bilirubin encephalopathy*. *European journal of clinical investigation*, 2003. 33(11): p. 988-997.
126. Ahdab-Barmada, M. and J. Moossy, *The neuropathology of kernicterus in the premature neonate: diagnostic problems*. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 1984. 43(1): p. 45-56.
127. Starr, A., et al., *Auditory neuropathy*. *Brain*, 1996. 119(3): p. 741-753.
128. Berlin, C.I., T. Morlet, and L.J. Hood, *Auditory neuropathy/dyssynchrony: its diagnosis and management*. *Pediatric Clinics of North America*, 2003. 50(2): p. 331-340.
129. Harris, M.C., et al., *Developmental follow-up of breastfed term and near-term infants with marked hyperbilirubinemia*. *Pediatrics*, 2001. 107(5): p. 1075-1080.
130. Shallop, J.K., et al., *Cochlear implants in five cases of auditory neuropathy: postoperative findings and progress*. *The Laryngoscope*, 2001. 111(4): p. 555-562.
131. Yilmaz, Y., et al., *Magnetic resonance imaging findings in patients with severe neonatal indirect hyperbilirubinemia*. *Journal of child neurology*, 2001. 16(6): p. 452-455.
132. Sugama, S., A. Soeda, and Y. Eto, *Magnetic resonance imaging in three children with kernicterus*. *Pediatric neurology*, 2001. 25(4): p. 328-331.
133. Yokochi, K., *Magnetic resonance imaging in children with kernicterus*. *Acta Paediatrica*, 1995. 84(8): p. 937-939.

134. Okumura, A., et al., *Preterm infants with athetoid cerebral palsy: kernicterus?* Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2001. 84(2): p. F136-F137.
135. JC, L., *Kericterus and posticteric encephalopathy*, in *Developmental pathology of the neonate*, N.-H. Elsevier, Editor. 1977, Elsevier. p. 447-54.
136. Newman, T.B., et al., *Outcomes among newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg per deciliter or more*. New England Journal of Medicine, 2006. 354(18): p. 1889-1900.
137. Morris, B.H., et al., *Aggressive vs. conservative phototherapy for infants with extremely low birth weight*. New England Journal of Medicine, 2008. 359(18): p. 1885-1896.
138. Maisels, M.J. and A.F. McDonagh, *Phototherapy for neonatal jaundice*. New England Journal of Medicine, 2008. 358(9): p. 920-928.
139. Arellano Rodriguez, B., *Caracterización genética de sordera neurosensoriales*, in *Servicio de Otorrinolaringología*. 2000, Universidad Autónoma de Madrid: Madrid . España.
140. Wilson, J., *Deafness in developing countries. Approaches to a global program of prevention*. Arch Otolaryngol, 1985. 111(1): p. 2-9.
141. Downs, M.P., *Hearing in children*. 2002: Wolters Kluwer Health.
142. Rondinelli, R.D., E. Genovese, and C.R. Brigham, *Ear, Nose, Throat and related structures*, in *Guides to the evaluation of permanent impairment*. 2008, American Medical Association.
143. Lalwani, A., E. Lynch, and A. Mhatre, *Molecular Genetics. A brief overview*. Pediatric Otology and Neurotology. Ed AK Lalwani and KM Grundfast. Lippincott-Raven, 1998: p. 49-86.
144. Kokotas, H., M. Petersen, and P. Willems, *Mitochondrial deafness*. Clinical genetics, 2007. 71(5): p. 379-391.

145. PE, B., *Diseases of the inner ear and sensorineural hearing loss*, in *Pediatric Otolaryngology*, J.E. Saunders, Editor. 2003, Bluestone, Stool, Kenna.
146. Español, S., *Clasificación audiométrica de las deficiencias auditivas*. Bureau International D'audiophonologie, 1997.
147. Manrique Rodríguez, M. and M. Romero Panadero, *Clasificación y etiología de la hipoacusia neurosensorial*. Manrique Rodríguez MJ, Huarte Irujo A. Implantes Cocleares. Masson, 2002.
148. Peña Casanova, J., *Introducción a la patología y terapéutica del lenguaje*. Manual de Logopedia. J Peña Casanova, 2ª ed. Masson, 1994.
149. Manrique, M., et al., *Cerebral auditory plasticity and cochlear implants*. International journal of pediatric otorhinolaryngology, 1999. 49: p. S193-S197.
150. Batlle, E.S., A. Bonavida, and E.P. Scherdel, *Tratado de audiología*. 2005: Masson. 103-07.
151. Copano, T.A., et al., *Detección precoz de la hipoacusia infantil*. Vox Paediatrica, 2002. 10(1): p. 33-36.
152. Ventura, J.M.A.y.A.M., *Cribado Auditivo Neonatal*, in *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello* M. Panamericana, Editor. 2007, Editorial Médica Panamericana S.A.: Madrid. Spain. p. 1179-86.
153. Johnson, J.L., et al. *Implementing a statewide system of services for infants and toddlers with hearing disabilities*. in *Seminars in Hearing*. 1993. Copyright© 1993 by Thieme Medical Publishers, Inc.
154. Mehl, A.L. and V. Thomson, *Newborn hearing screening: the great omission*. Pediatrics, 1998. 101(1): p. e4-e4.

155. Moore, J.K. and Y.-L. Guan, *Cytoarchitectural and axonal maturation in human auditory cortex*. Journal of the Association for Research in Otolaryngology, 2001. 2(4): p. 297-311.
156. Bixquert, V., C. Jaudenes, and I. Patiño, *Incidencia y repercusiones de la hipoacusia en niños*. En CODEPEH. Libro blanco sobre hipoacusia. Detección precoz de la hipoacusia en recién nacidos. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2003: p. 13-24.
157. Werner, A.F., *Teoría y práctica de las otoemisiones acústicas*. 2006: Ediciones Médicas Internacionales.
158. Yoshinaga-Itano, C., et al., *Language of early-and later-identified children with hearing loss*. Pediatrics, 1998. 102(5): p. 1161-1171.
159. Gil-Loyzaga, P., *Neuroplasticidad y Sistema Auditivo*, in *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello* M. Panamericana, Editor. 2007, Editorial Médica Panamericana S.A.: Madrid. Spain. p. 1057-65.
160. Curnock, D.A., *Identifying hearing impairment in infants and young children*. BMJ: British Medical Journal, 1993. 307(6914): p. 1225.
161. Organization, W.H., *Prevention of hearing impairment*. World Health Assembly Resolution, 1995. 48: p. 12.
162. Grandori, F., *The European consensus development conference on neonatal hearing screening (Milan, May 15-16, 1998)*. Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, 1999. 125(1): p. 118.
163. Erenberg, A., et al., *Newborn and infant hearing loss: detection and intervention*. American Academy of Pediatrics. Task Force on Newborn and Infant Hearing, 1998-1999. Pediatrics, 1999. 103(2): p. 527.
164. *Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs*. Joint Committee on Infant Hearing. Am J Audiol, 2000. 9(1): p. 9-29.

165. MacAndie, C., H. Kubba, and M. McFarlane, *Epidemiology of permanent childhood hearing loss in Glasgow, 1985-1994*. *Scott Med J*, 2003. 48(4): p. 117-9.
166. Calonge, N., et al., *Universal screening for hearing loss in newborns: US Preventive Services Task Force recommendation statement*. *Pediatrics*, 2008. 122(1): p. 143-8.
167. Nelson, H.D., C. Bougatsos, and P. Nygren, *Universal newborn hearing screening: Systematic review to update the 2001 US Preventive Services Task Force Recommendation*. *Pediatrics*, 2008. 122(1): p. e266-e276.
168. de la Sociedad, C.d.E. and E. de Neonatología. *Recomendaciones de mínimos para la asistencia al recién nacido sano*. in *Anales de Pediatría*. 2001.
169. Yoshinaga-Itano, C., *Levels of evidence: universal newborn hearing screening (UNHS) and early hearing detection and intervention systems (EHDI)*. *Journal of communication disorders*, 2004. 37(5): p. 451-465.
170. Manrique, M., et al., *Prospective long-term auditory results of cochlear implantation in prelinguistically deafened children: the importance of early implantation*. *Acta Oto-Laryngologica*, 2004. 124(Supplement 552): p. 55-63.
171. Ramos, T., *Valoración de los criterios de riesgo de padecer hipoacusias a la vista del resultado de un programa de cribado universal*. Tesis Doctoral. Available from: <http://www.usbadajoz.es>.
172. González de Aledo Linos, A., et al. *Cribado universal de la hipoacusia congénita en Cantabria: resultados de los dos primeros años*. in *Anales de Pediatría*. 2005. Elsevier.
173. Alzina de Aguilar, V. *Detección precoz de la hipoacusia en el recién nacido*. in *Anales de Pediatría*. 2005. Elsevier Doyma.

174. Marco, J., et al., *Control de calidad de un programa de detección, diagnóstico e intervención precoz de la hipoacusia en recién nacidos. Documento oficial de la Comisión para la Detección de la Hipoacusia en Recién Nacidos (CODEPEH)*. Acta otorrinolaringológica española, 2004. 55(3): p. 103-106.
175. Sequí, J., et al., *Organización del cribado auditivo neonatal con otoemisiones en hospitales secundarios: factible, eficiente, efectivo*. Acta pediátrica española, 2005. 63(11): p. 465.
176. Sequí, J., *¿ Detección de hipoacusia solo en neonatos de riesgo*. An Pediatr (Barc.), 2007. 66: p. 87-106.
177. Weichbold, V., D. Nekahm-Heis, and K. Welzl-Mueller, *Universal newborn hearing screening and postnatal hearing loss*. Pediatrics, 2006. 117(4): p. e631-e636.
178. Trinidad Ramos, G., et al., *Control de niños de riesgo dentro de un programa de cribado auditivo universal*. Fiapas, 2003(92): p. I-XII.
179. de Audiofonología, C.E., *Manual técnico para la utilización de la Guía para valoración integral del niño con discapacidad auditiva*. 2011.
180. Parving, A. and D. Stephens, *Profound permanent hearing impairment in childhood: causative factors in two European countries*. Acta otolaryngologica, 1997. 117(2): p. 158-160.
181. Mafong, D.D., E.J. Shin, and A.K. Lalwani, *Use of laboratory evaluation and radiologic imaging in the diagnostic evaluation of children with sensorineural hearing loss*. The Laryngoscope, 2002. 112(1): p. 1-7.
182. Preciado, D.A., et al., *A diagnostic paradigm for childhood idiopathic sensorineural hearing loss*. Otolaryngology--Head and Neck Surgery, 2004. 131(6): p. 804-809.

183. Chiang, C.-E. and D.M. Roden, *The long QT syndromes: genetic basis and clinical implications*. Journal of the American College of Cardiology, 2000. 36(1): p. 1-12.
184. Jáudenes, C.y.P., I., *Información básica para el acceso temprano a la lengua oral (2ª Edición)* Dossier divulgativo para familias con hijos/as con discapacidad auditiva 2008. Segunda Edición (Confederación española de familias de personas sordas-FIAPAS).
185. Gallo-Terán, J., et al., *Neuropatía auditiva secundaria a la mutación Q829X en el gen de la otoferlina (OTOF) en un lactante sometido a screening neonatal de hipoacusia*. Acta Otorrinolaringologica Espanola, 2001. 57(7): p. 333-335.
186. A. Morant Ventura, J.M.A.y.M.O.A., *Otoemisiones Acústicas*, in *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello* M. Panamericana, Editor. 2007, Editorial Médica Panamericana S.A.: Madrid. Spain. p. 1157-65.
187. Kemp, D.T., S. Ryan, and P. Bray, *A guide to the effective use of otoacoustic emissions*. Ear and hearing, 1990. 11(2): p. 93-105.
188. *El oído Humano*. <http://www.lpi.tel.uva.es>.
189. Brownell, W.E., *Outer hair cell electromotility and otoacoustic emissions*. Ear and hearing, 1990. 11(2): p. 93-105.
190. Shera, C.A. and J.J. Guinan Jr, *Evoked otoacoustic emissions arise by two fundamentally different mechanisms: a taxonomy for mammalian OAEs*. The Journal of the Acoustical Society of America, 1999. 105: p. 782-98.
191. Lamprecht-Dinnesen, A., et al., *Effects of age, gender and ear side on SOAE parameters in infancy and childhood*. Audiology and Neurotology, 1998. 3(6): p. 386-401.
192. Werner, A.F., *Teoría y práctica de las otoemisiones acústicas*. Vol. Cap. 1. 2006: Ediciones Médicas Internacionales. 1-18.

193. Werner, A.F., *Teoría y práctica de las otoemisiones acústicas*. Vol. Cap. 4. 2006: Ediciones Médicas Internacionales.
194. Kapadia, S. and M.E. Lutman, *Are normal hearing thresholds a sufficient condition for click-evoked otoacoustic emissions?* The Journal of the Acoustical Society of America, 1997. 101: p. 3566.
195. Kemp, D.T., *Otoacoustic emissions analysis and interpretation for clinical purpose*, in *Cochlear Mechanisms and Otoacoustic Emissions* F. Grandori, Editor. 1990, Avd Audiol. p. 77-98.
196. Trinidad, G., et al., *Técnicas de screening de la audición*. Libro blanco sobre hipacusia. Detección precoz de la hipoacusia en recién nacidos. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2003: p. 45-119.
197. Morant Ventura, A., Marco Algarra J., *Otoemisiones <ústicas, provocadas y productos de distorsión: fundamentos, métodos, aplicaciones clínicas.*, ed. Vertere. Vol. 22. 1999.
198. Chan, J. and B. McPherson, *Spontaneous and transient evoked otoacoustic emissions: A racial comparison*. Journal of Audiological Medicine, 2001. 10(1): p. 20-32.
199. Khvoles, R., S. Freeman, and H. Sohmer, *Effect of temperature on the transient evoked and distortion product otoacoustic emissions in rats*. Audiology and Neurotology, 1998. 3(6): p. 349-360.
200. Osterhammel, P.A., et al., *The influence of spontaneous otoacoustic emissions on the amplitude of transient-evoked emissions*. Scandinavian Audiology, 1996. 25(3): p. 187-192.
201. Pérez del Valle B, M.V.A., Contreras Castelló A, Orts Alborch M, Marco Algarra J., *Registro de productos de distorsión acústica en pacientes con hipoacusia neurosensorial*. Acta Otorrinolaringol Esp, 1996. 47: p. 111-118.
202. Perez Fernandez, N., et al., *Otoemisiones acústicas de productos de distorsión*. Acta Otorrinolaringológica Española, 1993. 44: p. 265-265.

-
203. Delgado J, Z.F., Barajas JJ. , *Normalización de los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral. Resultados en una muestra de adultos normooyentes [en-línea]*. *Auditio: Revista electrónica de audiología*, 2003. 1 Febrero 2003,vol2(1): p. 13-18.
204. Vallejo Valdezate L, G.-C.S.E., Gil-Carcedo García LM., *Exploración básica de la audición.* , in *Exploración general en ORL.* , G.-C.G.L. (ed.), Editor. 2000, Masson: Madrid. p. 19-39.
205. J.J. Barajas de Prat, F.Z.C.y.R.F.B., *Potenciales Evocados Auditivos*, in *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello M.* Panamericana, Editor. 2007, Editorial Médica Panameicana S.A.: Madrid. Spain. p. 1133-55.
206. Coats, A.C. and J.L. Martin, *Human auditory nerve action potentials and brain stem evoked responses: effects of audiogram shape and lesion location.* *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 1977. 103(10): p. 605-622.
207. Beattie, R.C., *Interaction of click polarity, stimulus level, and repetition rate on the auditory brainstem response.* *Scandinavian Audiology*, 1988. 17(2): p. 99-109.
208. Chiappa, K.H., K.J. Gladstone, and R.R. Young, *Brain stem auditory evoked responses: studies of waveform variations in 50 normal human subjects.* *Archives of Neurology*, 1979. 36(2): p. 81-87.
209. Barajas, J., *Brainstem response audiometry as subjective and objective test for neurological diagnosis.* *Scandinavian audiology*, 1985. 14(1): p. 57-62.
210. Katbamna, B., et al., *Effects of electrode montage on infant auditory brainstem response.* *Scandinavian audiology*, 1995. 24(2): p. 133-136.
211. Mair, I. and E. Laukli, *Identification of early auditory-evoked responses.* *International Journal of Audiology*, 1980. 19(5): p. 384-394.

212. Stapells, D.R. and T.W. Picton, *Technical aspects of brainstem evoked potential audiometry using tones*. Ear and Hearing, 1981. 2(1): p. 20-29.
213. Cacace, A., M. Shy, and S. Satya-Murti, *Brainstem auditory evoked potentials A comparison of two high-frequency filter settings*. Neurology, 1980. 30(7): p. 153-160.
214. Jerger, J. and J. Hall, *Effects of age and sex on auditory brainstem response*. Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, 1980. 106(7): p. 387-391.
215. Jiang, Z.D., et al., *The effect of click rate on latency and interpeak interval of the brain-stem auditory evoked potentials in children from birth to 6 years*. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section, 1991. 80(1): p. 60-64.
216. Patterson, J.V., et al., *Age and sex differences in the human auditory brainstem response*. Journal of gerontology, 1981. 36(4): p. 455-462.
217. Dehan, C.P. and J. Jerger, *Analysis of gender differences in the auditory brainstem response*. The Laryngoscope, 1990. 100(1): p. 18-24.
218. Trune, D.R., C. Mitchell, and D.S. Phillips, *The relative importance of head size, gender and age on the auditory brainstem response*. Hearing research, 1988. 32(2): p. 165-174.
219. Dempsey, J.J., E. Censoprano, and M. Mazor, *Relationship between Head Size and Latency of the Auditory Brainstem Response: Le Rapport qui existe entre le volume de la tête et la latence des réponses auditives du tronc cérébral*. International Journal of Audiology, 1986. 25(4-5): p. 258-262.
220. Jones, T.A., J.J. Stockard, and W.J. Weidner, *The effects of temperature and acute alcohol intoxication on brain stem auditory evoked potentials in the cat*. Electroencephalography and clinical neurophysiology, 1980. 49(1): p. 23-30.

221. Doyle, W.J. and T.J. Fria, *The effects of hypothermia on the latencies of the auditory brain-stem response (ABR) in the rhesus monkey*. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1985. 60(3): p. 258-266.
222. Bridger, M. and J. Graham, *The influence of raised body temperature on auditory evoked brainstem responses*. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*, 1985. 10(4): p. 195-199.
223. Stockard, J.J., F.W. Sharbrough, and J.A. Tinker, *Effects of hypothermia on the human brainstem auditory response*. *Annals of neurology*, 1978. 3(4): p. 368-370.
224. Werner, A.F., *Teoría y práctica de las otoemisiones acústicas*. 2006: Ediciones Médicas Internacionales.
225. Salesa, E., E. Perelló, and A. Bonavida, *Tratado de audiolología*. Editorial Masson, Barcelona España, 2005: p. 103-107.
226. M. I. Pitarch Ribas, A.H.I.y.J.M.A., *Audiología Infantil (Exploración de la Audición en niños)*, in *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello* M. Panamericana, Editor. 2007, Editorial Médica Panamericana S.A.: Madrid. Spain. p. 1167-78.
227. Suzuki, T. and Y. Ogiba, *Conditioned orientation reflex audiometry: A new technique for pure-tone audiometry in young children under 3 years of age*. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 1961. 74(2): p. 192-198.
228. Huarte, A., et al., *Protocolo para la valoración de la audición y el lenguaje, en lengua española, en un programa de implantes cocleares*. *Acta Otorrinolaringolog Esp*, 1996. 47(suppl 1): p. 1-14.
229. Widen, J.E. *Behavioral screening of high-risk infants using visual reinforcement audiometry*. in *Seminars in Hearing*. 1990. Copyright© 1990 by Thieme Medical Publishers, Inc.

230. Moore, J.M., G. Thompson, and R.C. Folsom, *Auditory responsiveness of premature infants utilizing visual reinforcement audiometry (VRA)*. Ear and hearing, 1992. 13(3): p. 187-194.
231. Talbott, C.B., *A longitudinal study comparing responses of hearing-impaired infants to pure tones using visual reinforcement and play audiometry*. Ear and hearing, 1987. 8(3): p. 175-179.
232. Bess, F.H., *Childhood deafness: causation, assessment, and management*. 1977: Psychological Corp.
233. Johnson, K., *Evaluación audiológica de los niños con una sospecha de hipoacusia*, in *Diagnóstico y tratamiento de la hipoacusia en lactantes y niños pequeños.*, D.D. Backous, Editor. 2003, MacGraw Hill Interamericana: Madrid. p. 673-694.
234. Dix, M.R. and C. Hallpike, *The peep-show*. British Medical Journal, 1947. 2(4531): p. 719-722.
235. Salesa Batlle, E., *Audiometría infantil. Distintas pruebas. Realización y valor de las mismas*. Revista de Logopedia, Foniatría y Audiología, 1982. 2(1): p. 4-9.
236. McCormick, B., *Paediatric audiology 0-5 years*. 1993: Whurr Publishers.
237. Conlee, J.W. and S.M. Shapiro, *Morphological changes in the cochlear nucleus and nucleus of the trapezoid body in Gunn rat pups*. Hear Res, 1991. 57(1): p. 23-30.
238. Canarias, G.d., *Instituto Canario de Estadística (ISTAC) Estadística*, Editor., Gobierno de Canarias: Canary Island.
239. Wood, S.A., A.C. Davis, and G.J. Sutton, *Effectiveness of targeted surveillance to identify moderate to profound permanent childhood hearing impairment in babies with risk factors who pass newborn screening*. International journal of audiology, 2013. 52(6): p. 394-399.

240. Bielecki, I., A. Horbulewicz, and T. Wolan, *Risk factors associated with hearing loss in infants: an analysis of 5282 referred neonates*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2011. 75(7): p. 925-30.
241. Force, U.P.S.T., *Guide to clinical preventive services. (Internet) Third Edition: Periodic Updates, 2000-2003 Force*. Strength of Recommendations and Quality of Evidence. 2000-2003, Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality.
242. Mehl, A.L. and V. Thomson, *The Colorado newborn hearing screening project, 1992–1999: on the threshold of effective population-based universal newborn hearing screening*. Pediatrics, 2002. 109(1): p. e7-e7.
243. Wake, M., et al., *Hearing impairment: a population study of age at diagnosis, severity, and language outcomes at 7–8 years*. Archives of Disease in Childhood, 2005. 90(3): p. 238-244.
244. Trinidad, C.G., et al., *Recomendaciones de la Comisión para la Detección Precoz de Hipoacusias (CODEPEH) para 2010*. Rev. FIAPAS, 2009(131).
245. Yoshikawa, S., et al., *The effects of hypoxia, premature birth, infection, ototoxic drugs, circulatory system and congenital disease on neonatal hearing loss*. Auris Nasus Larynx, 2004. 31(4): p. 361-8.
246. Wennberg, R., et al., *Brainstem bilirubin toxicity may be potentiated and reversed by modulating pCO₂*. Pediatr Res, 1992. 31: p. 229.
247. Campistol, J., et al., *Disfunción neurológica inducida por bilirrubina*. Neurología, 2012. 27(4): p. 202-211.
248. Shapiro, S.M., *Bilirubin toxicity in the developing nervous system*. Pediatr Neurol, 2003. 29(5): p. 410-21.
249. Tiensoli, L.O., et al., *Triagem auditiva em hospital público de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil: deficiência auditiva e seus fatores de risco em neonatos e lactentes*. Cad. Saúde Pública, 2007. 23(6): p. 1431-41.

250. Ngo, R.Y.S., et al., *Auditory neuropathy/auditory dys-synchrony detected by universal newborn hearing screening*. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 2006. 70(7): p. 1299-1306.
251. Saluja, S., et al., *Auditory neuropathy spectrum disorder in late preterm and term infants with severe jaundice*. International journal of pediatric otorhinolaryngology, 2010. 74(11): p. 1292-1297.
252. Suresh, G. and J.F. Lucey, *Lack of deafness in Crigler–Najjar syndrome type 1: a patient survey*. Pediatrics, 1997. 100(5): p. e9-e9.
253. Cañete S, O. and M. Torrente A, *Evaluación del programa de detección precoz de hipoacusia en recién nacidos prematuros extremos (RNPE), experiencia Hospital Padre Hurtado*. Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello, 2011. 71(2): p. 117-122.
254. Martines, F., et al., *Audiologic profile of infants at risk: Experience of a Western Sicily tertiary care centre*. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 2012. 76(9): p. 1285-1291.
255. De Vries, L., S. Lary, and L. Dubowitz, *Relationship of serum bilirubin levels to ototoxicity and deafness in high-risk low-birth-weight infants*. Pediatrics, 1985. 76(3): p. 351-354.
256. Wong, V., W.-X. Chen, and K.-Y. Wong, *Short-and long-term outcome of severe neonatal nonhemolytic hyperbilirubinemia*. Journal of child neurology, 2006. 21(4): p. 309-315.
257. Worley, G., et al., *Delayed development of sensorineural hearing loss after neonatal hyperbilirubinemia: a case report with brain magnetic resonance imaging*. Developmental Medicine & Child Neurology, 1996. 38(3): p. 271-277.
258. Ohl, C., et al., *Newborn hearing screening on infants at risk*. International journal of pediatric otorhinolaryngology, 2009. 73(12): p. 1691-1695.

-
259. Ptok, M., *Early detection of hearing impairment in newborns and infants*. Deutsches Ärzteblatt International, 2011. 108(25): p. 426.
260. Kiatchoosakun, P., et al., *Incidence and risk factors associated with hearing loss in high-risk neonates in Srinagarind Hospital*. Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaihet thangphaet, 2012. 95(1): p. 52.
261. Beswick, R., et al., *Targeted surveillance for postnatal hearing loss: A program evaluation*. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 2012. 76(7): p. 1046-1056.
262. Castillo, M., et al., *Detección precoz de hipoacusia. Situación actual*. Canarias Médica y Quirúrgica Mayo-Agosto 2008, 2008.
263. Borkoski-Barreiro, S.A., et al., *Evaluación del muy bajo peso (≤ 1.500 g) al nacer como indicador de riesgo para la hipoacusia neurosensorial*. Acta Otorrinolaringológica Española, 2013. 64(6): p. 403-408.



VIII. RELACIÓN DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Definición
AAP	Academia Americana de Pediatría.
ACOG	Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos.
ADN	Ácido Desoxirribonucleico.
AOC	Audiometría Conductual sin Condicionamiento del Sonido.
ARV	Audiometría con Refuerzo Visual.
BFMF	Escala de Valoración de la Función Motriz Fina.
BHE	Barrera hematoencefálica.
BI	Bilirrubina indirecta.
BIAP	Bureau International d'Audiophonologie.
BIND	Disfunción neurológica Inducida por Bilirrubina.
BLVR	Biliverdina reductasa.
BT	Bilirrubina Total.
CAE	Conducto Auditivo Externo.
CAI	Conducto Auditivo Interno.
CCAA	Comunidades Autónomas.
CCE	Células Ciliadas Externas.
CCI	Células Ciliadas Internas.
CEAF	Comité Español de Audiofonología.
CHUIMI	Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil.

Abreviatura	Definición
CI	Coeficiente Intelectual.
CO	Monóxido de carbono.
CODEPEH	Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia Infantil.
CVS	Muestreo de vellosidades coriónicas.
dB	Decibelios.
dBHL	decibels Hearing Level.
dBSPL	decibels Sound Pressure Level.
ECMO	Membrana de oxigenación extracorpórea.
ET	Exanguinotransfusión.
FDA	Administración de drogas y alimentos de los Estados Unidos de América.
FT	Fototerapia.
GMFCS	Sistema de Clasificación de la Función Motora Grosera.
Hb	Hemoglobina.
Hto	Hematocrito.
Hz	Hercios.
ISTAC	Instituto Canario de Estadística.
JCIH	Joint Committee on Infant Hearing de los EEUU.
Kg	Kilogramo.
KHz	Kilohercios.

Abreviatura	Definición
L	Litro.
mEq	Miliequivalente.
Mg/dl	Miligramos por decilitro.
mOsm	Miliosmol.
Mseg	Milisegundo.
NPT	Nutrición parenteral total.
OEA	Otoemisión Acústica.
OEAE	Otoemisión Acústica Espontánea.
OEAEF	Otoemisión Acústica Estímulo Frecuencia.
OEAP	Otoemisiones Acústicas Provocadas.
OEAPD	Otoemisión Acústica Producto de Distorsión.
OEAPT	Otoemisión Acústica Provocada Transitoria.
ORL	Otorrinolaringología.
PAEee	Potenciales Evocados Auditivos de Estado Estable.
PEATC	Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral.
PEATCa	Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral Automáticos.
PUBS	Muestreo percutáneo de sangre umbilical.

Abreviatura	Definición
RM	Resonancia magnética.
RN	Recién Nacido.
ROP	Retinopatía de la Prematuridad.
SnMP	Mesoporfirina de estaño.
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences.
TAC	Tomografía Axial Computarizada.
TIU	Transfusiones intrauterinas.
TORCHS	Toxoplasma, Rubeola, Cytomegalovirus, Herpes, Sífilis.
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.
USPSTF	United States Preventive Services Task Force.

IX. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla

1. Descriptiva de la distribución de los factores de riesgo por sexo.
2. Descriptiva del resultado de las pruebas del Programa de Screening Universal de la Hipoacusia Infantil.
3. Descriptiva de la fase de diagnóstico del Programa de Screening Universal de la Hipoacusia Infantil.
4. Descriptiva del seguimiento de los niños que no asistieron a la fase Diagnóstica.
5. Descriptiva de las variables numéricas por sexo.
6. Distribución de los factores de riesgo por pérdida auditiva marcada por PEATC.
7. Distribución del tipo de hipoacusia según oído derecho/izquierdo marcada por PEATC.
8. Distribución del tipo de hipoacusia por factores de riesgo marcada por PEATC.
9. Estudio de la asociación entre semana de gestación y sexo.
10. Descriptiva por semana de gestación y por sexo de los valores de bilirrubina total en sangre.
11. Descriptiva de la distribución del peso al nacer por sexo.
12. Estudio de la asociación entre exanguinotransfusión y el sexo.
13. Estudio de la asociación existente entre exanguinotransfusión y los valores de bilirrubina total en sangre.

Tabla

14. Estudio de la asociación entre el bajo peso y la presencia de hipoacusia marcada por PEATC.
15. Estudio de la asociación entre el valor de bilirrubina total en sangre, la semana de gestación y la presencia de hipoacusia marcada por PEATC.
16. Estudio de la asociación entre el valor de bilirrubina total en sangre, la semana de gestación y la presencia de hipoacusia marcada por PEATC.

X. ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico

1. Distribución por sexo de la muestra.
2. Distribución de factores de riesgo en niños.
3. Distribución de factores de riesgo en niñas.
4. Distribución de pacientes hipoacúsicos.
5. Distribución de pacientes no hipoacúsicos.



XI. ÍNDICE DE FIGURAS Y CUADROS

Figura

1. Anatomía del oído humano.
2. Interior del laberinto óseo izquierdo.
3. Sección de la segunda vuelta del caracol. Tinción de Mallory.
4. Puntos de máxima estimulación en la cóclea para distintas frecuencias.
5. Ganglio espiral y núcleo coclear.
6. Fascículo arqueado subcortical.
7. Estructura química de la bilirrubina.
8. Metabolismo de la bilirrubina.
9. RM coronal, secuencia T2 FLAIR. Hiperintensidad en núcleos pálidos.
10. Imagen macroscópica del cerebro con pigmentación amarilla de los núcleos pálidos. RM coronal T2-FLAIR de la misma observación.
11. La cóclea, la onda viajera sobre la membrana basilar.

Cuadro

1. Clasificación de la hiperbilirrubinemia según el mecanismo de producción.
2. Algoritmo diagnóstico de la ictericia.
3. Espectro clínico de la encefalopatía por hiperbilirrubinemia.
4. Parámetros cualitativos en la fase de detección de un programa de *screening*.
5. Hitos de Northern en el desarrollo del lenguaje.
6. Protocolo del Programa de Screening Universal de Hipoacusia Infantil de la Comunidad Autónoma Canaria.

XII. ANEXOS



Servicio Canario de la Salud Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil	Certificado Protocolo	Informe Protocolo: CI: CEIC-CHUIMI-598
--	----------------------------------	---

Vicente Olmo Quintana, Presidente del Comité Ético Investigación Clínica del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil,

CERTIFICA:

Que este Comité, en la sesión celebrada el 26 de octubre de 2012, ha evaluado la propuesta del investigador D. Cándido Gabriel Corujo Santana, para que se realice el estudio de investigación:

“Evaluación de la hiperbilirrubinemia como factor de riesgo de hipoacusia neurosensorial en el programa de screening universal de hipoacusia infantil del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria, durante el periodo 2007-2011”

Versión Protocolo: Versión 1 del 05/07/12

Versión HIP y CI: Versión 1 del 05/07/12

1. Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
2. La capacidad del investigador principal, Dr. Cándido Gabriel Corujo Santana del Servicio de Otorrinolaringología del CHUIMI.
3. Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el Consentimiento Informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
4. El alcance de las compensaciones previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
5. El CEIC del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).
6. Que se cumplen los preceptos éticos formulados en la orden SAS 3470/2009 y la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones medicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable para este tipo de estudios.
7. La composición actual del CEIC del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil es la siguiente:

PRESIDENTE:

D. Vicente Olmo Quintana Farmacéutico de Atención Primaria

SECRETARIA:

D^a Alicia Díez Del Pino Farmacéutica Hospitalaria CHUIMI

VOCALES:



Servicio Canario de la Salud Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil	Certificado Protocolo	Informe Protocolo: CI: CEIC-CHUIMI-598
--	----------------------------------	---

D. Antonio Tugores Cester,	Unidad de Investigación, CHUIMI
D ^a Ana Wagner Fahlin,	Endocrina Serv. de Endocrinología CHUIMI
D ^a Beatriz Sánchez Lerma	Farmacéutica Hospitalaria CHUIMI
D. Jordi López García	Neumólogo, Servicio de Neumología CHUIMI
D ^a Luz Casasnovas Susana	Farmacóloga Clínica, Dpto. Farmacología ULPGC
D. José Juan Morales Castro	Enfermero Área de Quirófano CHUIMI
D. Ángel Ramos Macías	Otorrino Serv. de Otorrinolaringología CHUIMI
D. José María Limiñana Cañal	Bioestadístico, ULPGC
D ^a Eva Elisa Álvarez León	Subdirectora Médica CHUIMI
D. José L Alonso Bilbao	Técnico en Salud Pública, Gerencia A. Primaria
D. Juan C Rodríguez Bermejo	Comisión de Investigación, Docencia y Formación
D ^a . Carmen López Araujo	Servicio Atención al Paciente CHUIMI
D ^a . Blanca Valenciano Fuente	Pediatra Servicio de Pediatría HUMIC
D ^a María del Pilar Traid Díaz	Asesora Jurídica CHUIMI
D ^a Teresa Tavío Mendoza	Secretaria Administrativa CEIC

8. Este CEIC emite un **INFORME FAVORABLE**.
9. Y que este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado por el investigador en el CHUIMI.

Lo que firmo en Las Palmas de Gran Canaria, a 31 de octubre de 2012



Firmado D. Vicente J. Olmo Quintana

CEIC-CHUIMI-598

DETERMINE SI SU HIJO OYE

Este test consiste en realizar una serie de pruebas y anotar la reacción de su hijo al presentarle varios ruidos. Hacerlo con todos los ruidos.

SONIDO AGUDO (campanilla, flauta).

Respuesta:

Gira la cabeza a la derecha.

Gira la cabeza a la izquierda.

No responde.

SONIDO GRAVE. (tambor, no usar ruidos metálicos).

Respuesta:

Gira la cabeza a la derecha.

Gira la cabeza a la izquierda.

No responde.

DESPERTAR AL NIÑO DURANTE EL SUEÑO: presentar ruido de alta intensidad al iniciar al niño en el sueño.

Respuesta:

Se despierta.

No se despierta



Servicio
Canario de la Salud



Gobierno
de Canarias

TEST AUDIOLÓGICO INFANTIL DE TANAKA (Anexo II)

**PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ
DE LA SORDERA.**

Unidad de Hipoacusia
Servicio de Otorrinolaringología



Complejo Hospitalario Universitario
Insular Materno Infantil

Las Palmas de Gran Canaria

INDICADORES DEL DESARROLLO COMUNICATIVO Y DEL LENGUAJE

Recién nacido hasta 6 meses:

- No se mueve, llora o se altera con ruidos intensos.
- No se despierta con ruidos intensos.
- No imita los ruidos.
- No gira la cabeza y dirige la mirada hacia el ruido.
- No se calma al consolarlo solo con la voz.

Desde el 6° mes al primer año:

- No se orienta hacia la voz.
- No balbucean palabras.
- No entiende palabras sencillas: "adiós" "aplaude".

Del 1° al 2° año de vida:

- No dirige su cabeza hacia la persona que habla.
- No se alarma con ruidos del ambiente (timbre, teléfono...).
- No responde a preguntas sencillas.
- No nombra ningún objeto familiar.
- No identifica su nombre.
- Necesita ver diversos gestos cuando le dicen algo.
- No hace frases de dos palabras.
- Cuando ve la televisión no le importa el volumen a la que está.

INDICADORES DE CAUSAS DE SORDERA

Durante el embarazo:

- La madre tuvo rubéola u otra infección vírica.
- La madre abusó de drogas o alcohol.

Mi recién nacido desde el nacimiento al 1° mes:

- Pesó menos de 1.500 gr.
- Tiene aspecto anormal de la cara.
- Nació con piel muy amarilla y precisó transfusión de sangre.
- Estuvo en cuidados intensivos por más de 15 días.
- Recibió antibióticos por vena.
- Tuvo meningitis.

Mi familia:

- Tengo familiares con sordera de aparición en los 3 primeros años de vida.

Mi hijo (1 mes - 2 años):

- Recibió antibióticos por vena.
- Tuvo meningitis.
- Tiene una enfermedad neurológica.
- Tiene infecciones con pus en los oídos más de tres meses seguidos.

RESULTADO DE LAS PRUEBAS REALIZADAS (Anexo III)



Servicio Canario de la Salud
COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO
INSULAR- MATERNO INFANTIL



PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE SORDERA. UNIDAD DE HIPOACUSIA COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO INSULAR-MATERNO INFANTIL

El programa de Detección Precoz de Sordera utiliza las otoemisiones acústicas evocadas automáticas como prueba de screening. Estas otoemisiones son sonidos cuyo origen está en las células ciliadas externas del Órgano de Corti, situado en la cóclea, que se registran en el conducto auditivo externo tras el empleo de un estímulo acústico.

La presencia de otoemisiones indica, por tanto, el correcto funcionamiento en el momento en que se realiza la prueba, de las células ciliadas externas del órgano de Corti y lo indicamos con resultado PASA. El resultado NO PASA, indica que no hemos hallado otoemisiones.

¿Qué limitaciones tiene la prueba?

Cabe una posibilidad muy remota que un niño se considere que oye normal (por la presencia de otoemisiones en el conducto auditivo externo) cuando en realidad no es así pues no detecta si tiene un daño cerebral que no le permita oír (cosa muy poco frecuente y para lo cual los **niños de alto riesgo** son posteriormente seguidos).

Nombre: _____

Apellidos: _____

Fecha: _____

Resultados del screening auditivo:

Oído derecho	Oído izquierdo

