

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

PROGRAMA DE DOCTORADO: Patología Quirúrgica, Reproducción Humana y Factores
Psicológicos y el Proceso de Enfermar. Bienio 2007-2009.

Título de la Tesis

**Evaluación del Antecedente Familiar de Hipoacusia
Neurosensorial en la Infancia como Factor de Riesgo en el
Programa de Cribaje Universal de Hipoacusia Infantil del
Complejo Hospitalario Materno-Infantil de Gran Canaria entre
los Años 2007 - 2010**

Tesis doctoral presentada por D^a. Mercedes Valido Quintana

Dirigida por el Dr. D. Ángel Ramos Macías

Dirigida por el Dr. D. Alfredo Santana Rodríguez

El Director

El Director

El Doctorando

Las Palmas de Gran Canaria a 21 de Septiembre de 2015



Evaluación del Antecedente Familiar de Hipoacusia Neurosensorial en la Infancia como Factor de Riesgo en el Programa de Cribaje Universal de Hipoacusia Infantil del Complejo Hospitalario Materno-Infantil de Gran Canaria entre los Años 2007 - 2010



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Tesis presentada para optar al grado de Doctor por la Universidad de

Las Palmas de Gran Canaria

Mercedes Valido Quintana

Directores de tesis:

Prof. Dr. Ángel Ramos Macías

Prof. Dr. Alfredo Santana Rodríguez





AGRADECIMIENTOS

Mi más profundo agradecimiento a los dos directores de esta tesis el Dr. Ángel Ramos y el Dr. Alfredo Santana por toda la ayuda, porque siendo auténticos referentes y personas comprometidas en su trabajo, me lo han puesto siempre fácil y sin condiciones.

A la Dra. Patricia Barber por su desinteresada ayuda y sus clases de estadística.

A todo el Servicio ORL del Hospital Insular de Gran Canaria por acogerme como una más y, en particular, a la Unidad de Hipoacusia y a Silvia, por orientarme entre tantos y tantos datos.

A todo el Servicio ORL del Hospital Dr. Negrín, los que siguen y los que se han ido, por enseñarme todos estos años con toda la paciencia, por ser los mejores compañeros y amigos contribuyendo a que me sienta feliz trabajando en el hospital cada día; al Dr. Cuyás y Dr. Benítez por su inmensa confianza en mí, con especial cariño al Dr. Ayudarte que me ayudó al inicio de esta tesis, a Juan, Florencio, Jesús M., Esperanza, José, Marisol, Sandra, Mai y al Club: Alicia, Ángeles, Débora, Carolina, Felipe, Iballa, Sergio, Javi, Eliana y Carlos.

A mis amigos, la familia que se elige: Davi, Carmen, Mónica, Eli, Hector, Juan, María, Lino, Javi, Cristina, Rosa y toda su familia Alemán en la que me siento como una más. Y los de la facultad, Samuel, Ana, Rosa, Ari, María, Elvira, Ailen, Ander, Cristina, Ela, Rayco, Israel, Schere, Kino y Ángeles. A Paula y toda su familia, por todo el amor y apoyo siempre.

A los pequeños: Javi, María, Diego, Alexia, Kinito, Jorge y Mateo. Recién llegados y ya somos sus aprendices.

A mis abuelas, Lala donde esté será la personas más feliz viendo esta tesis, porque no hay un solo día que no la recuerde; y Sara, por su filosófica y particular visión de esta vida.



A mi hermano Jorge, por ser el mejor compañero de infancia y el más sólido de los pilares siempre. A María por estar a nuestro lado.

A mi hermano Paquito, la persona que más nos enseña de la vida y el amor incondicional. A Juani y Lidia por ser sus fieles escuderas con la ayuda de Cali y Pipa.

A mis tíos y primos que nos acompañan en el camino. Con recuerdo especial a mi tío Juan Rodríguez Betancor, ya no hay tertulias sin él.

Y finalmente, gracias a mis padres, Francisco y Mercedes, por todo lo que soy, sus lecciones de vida, su ejemplo, por fomentar siempre el amor por el estudio y recordarnos cada día que con esfuerzo se logra cualquier meta.

Gracias a Dios por tanto que agradecer.



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	17
1.1. FISIOLÓGÍA DE LA AUDICIÓN	21
1.1.A. FISIOLÓGÍA DEL OÍDO EXTERNO	21
1.1.A.1. Función de transmisión del oído externo	21
1.1.A.2. Función de localización de las fuentes sonoras	22
1.1.B. FISIOLÓGÍA DEL OÍDO MEDIO	23
1.1.B.1. Función de transmisión del oído medio y adaptación de impedancia	23
1.1.B.2. Función de Protección del Oído Interno	27
1.1.C. FISIOLÓGÍA DEL OÍDO INTERNO Y DEL NERVIO AUDITIVO.....	28
1.1.C.1. Bases Morfológicas de la Cóclea	28
1.1.C.2. Bases Funcionales de la Cóclea	36
1.1.C.3. Potenciales Globales de la Cóclea	39
1.1.C.4. Otoemisiones Acústicas Cocleares.....	40
1.1.D. FISIOLÓGÍA DE LOS CENTROS AUDITIVOS.....	41
1.1.D.1. Análisis de frecuencias	41
1.2. LA HIPOACUSIA NEONATAL E INFANTIL	45
1.3. ETIOLOGÍA E HISTORIA DE LA HIPOACUSIA.....	54
1.4. FACTORES DE RIESGO DE HIPOACUSIA NEONATAL E INFANTIL.....	58
1.5. POTENCIALES EVOCADOS DEL TRONCO CEREBRAL.	60
1.6. OTOEMISIONES EVOCADAS AUTOMÁTICAS.	63
1.7. SCREENING AUDITIVO NEONATAL	68
1.8. HIPOACUSIAS GENÉTICAS NO SINDRÓMICAS	75
1.8.A. GENES IMPLICADOS EN LA HIPOACUSIA.....	78
1.8.A.1. Genes que codifican componentes de membrana	78
1.8.A.2. Genes Implicados en la Función de los Estereocilios.....	83
1.8.A.3. Genes que Codifican Componentes de la Matriz Extracelular	84
1.8.A.4. Genes que Codifican Factores de Transcripción	86
1.8.A.5. Genes que Afectan a la Función Sináptica	87
1.8.A.6. Genes mitocondriales	87
1.8.B. ESTUDIOS GENÉTICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL.....	88



1.9. MEDICIÓN DE LA AUDICIÓN EN NIÑOS MENORES DE 3 AÑOS	91
1.9.A. NIÑOS DE HASTA 6 MESES	91
1.9.B. NIÑOS DESDE LOS 6 MESES A LOS 18 MESES.....	92
1.9.C. NIÑOS DESDE LOS 18 MESES A LOS 3 AÑOS	95
2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	97
2.1. JUSTIFICACIÓN.....	99
2.2. HIPÓTESIS	100
3. OBJETIVOS	101
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	105
4.1. DISEÑO.....	107
4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	107
4.3. POBLACIÓN	108
4.4. EVALUACIÓN AUDIOLÓGICA	109
4.5. DATOS Y VARIABLES	113
4.6. ANÁLISIS GENÉTICO	114
4.6.A. EXTRACCIÓN DEL ADN GENÓMICO.....	114
4.6.B. ANÁLISIS GENÉTICO DE LA MUTACIÓN 35delG.....	115
4.6.C. ANÁLISIS GENÉTICO DE LA MUTACIÓN R143W	115
4.6.D. ANÁLISIS GENÉTICO DE LA MUTACIÓN A1555G.....	116
4.7. SISTEMAS DE INFORMACIÓN.	116
4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	117
5. RESULTADOS.....	119
5.1. FACTORES DEMOGRÁFICOS	121
5.2. FACTORES OBSTÉTRICOS Y PERINATALES.....	123
5.3. ANTECEDENTE FAMILIAR DE HIPOACUSIA	126
5.4. FACTORES DE RIESGO	129
5.4.A. Factores de Riesgo de Hipoacusia Neonatal Clásicos	129
5.4.B. Otros factores de riesgo	133
5.5. SCREENING AUDITIVO	136
5.6. HIPOACUSIA.....	138
5.6.A. Oído Derecho	139
5.6.B. Oído Izquierdo	141
5.7. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	143
5.8. TRATAMIENTO DE LA HIPOACUSIA	144
5.9. GENÉTICA.....	144



6. DISCUSIÓN	147
7. CONCLUSIONES.....	157
8. ANEXOS.....	161
8.1. VARIABLES	163
8.2. GENES RELACIONADOS CON LA HIPOACUSIA GENÉTICA NO SINDRÓMICA	168
8.2.A . Herencia Autosómica Dominante. DFNA.....	168
8.2.B . Herencia Autosómica Recesiva. DFNB.....	169
8.2.C . Herencia Ligada al X. DFNX.....	172
8.3. TEST DE TANAKA.....	173
9. BIBLIOGRAFÍA	175





ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AAP: Academia Americana de Pediatría
AD: Autosómica Dominante
ADN: Ácido Desoxirribonucleico
AEP: Asociación Española de Pediatría
AFHNI: Antecedente Familiar de Hipoacusia Neurosensorial en la Infancia
AOC: Audiometría Conductual sin Condicionamiento al Sonido
AR: Autosómica Recesiva
ARV: Audiometría por Refuerzo Visual
ATL: Audiometría Tonal Liminar
CAE: Conducto Auditivo Externo
CAI: Conducto Auditivo Interno
CCAA: Comunidades Autónomas
CCE: Células Ciliadas Externas
CCI: Células Ciliadas Interna
CERMI: Comité de Representantes de Minusválidos
CHUIMI: Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil
CGRP: Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina
CMV: Citomegalovirus
CODEPEH: Comité para la Detección Precoz de la Hipoacusia
Cx: Conexina
dB: Decibelio
DPOEA: Producto de Distorsión Acústica
FIAPAS: Federación Española de Padres y Amigos de los Sordos
GABA: Ácido Gamma-Aminobutírico
HNS: Hipoacusia Neurosensorial
Hz: Herzios
IC: Intervalo de Confianza
INSALUD: Instituto Nacional de Salud
ISTAC: Instituto Canario de Estadística
JCIH: *Joint Comité on Infant Hearing*



Kg: Kilogramos
IM: Intramuscular
IV: Intravenoso
mg: Miligramos
ml: Mililitro
mseg: Milisegundo
mV: Milivoltios
OR: Odds Ratio
OEA: Otoemisiones Acústicas
OEAE: Otoemisiones Acústicas Espontáneas
OEAp: Otoemisiones Acústicas Provocadas
OEApd: Otoemisiones Acústicas Productos de Distorsión
OEApT: Otoemisiones Acústica Provocadas Transitorias
OEAT: Otoemisiones Acústicas Evocadas Transitorias
ORL: Otorrinolaringología
PDH: Programas de Detección Precoz de la Hipoacusia
PEAee: Potenciales Evocados Auditivos de Estado Estable
PEATC: Potenciales Evocados del Tronco Auditivo
PEATCa: Potenciales Evocados del Tronco Auditivo Automáticos
RMN: Resonancia Magnética Nuclear
RN: Recién Nacido
RR: Riesgo Relativo
SEORL: Sociedad Española de Otorrinolaringología
SNC: Sistema Nervioso Central
TAC: Tomografía Axial Computerizada
TEOAE: Otoemisiones Acústicas Evocadas Transitorias
TORCHS: Toxoplasmosis, Rubeola, Citomegalovirus, Herpes, Sarampión y VIH
TRP: Potencial Receptor Transitorio
UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal
UNHC: Universal Newborn Hearing Screening



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Efecto de pantalla de la cabeza. El sonido (representado como un movimiento sinusoidal) alcanza los dos oídos en momentos diferentes (T1 y T2) y en distintas fases debido al obstáculo que supone la cabeza motivo por el cual localizamos los sonidos en el plano horizontal. (Modificado de “El oído externo”. Gil-Carcedo LM, Vallejo Valdezate LA.)^[3]

Figura 2. Modo de vibración de la membrana timpánica a 1.000 Hz en diferentes intensidades (40, 60, 80 y 100 dB SPL) obtenido mediante un modelo tridimensional del oído medio humano. (Modificado de Gil-Carcedo et al.)^[5]

Figura 3. Ondas captadas por el pabellón auricular a través del CAE.

Figura 4. Estructura del oído interno obtenido del laboratorio de oído del Complejo Hospitalario Universitario Materno Insular de Gran Canaria.

Figura 5. Esquema de los estereocilios, sus puentes de unión y la abertura de los canales para el ión potasio. (Modificado de Nouvian R., Malinvaud D., Van den Abbeele T., Puel J.L., Bonfils P., Avan P., Physiologie l’audition. EMC, Elsevier SAS, Paris, Oto-rhino-laryngologie, 20-030-A-10, 2006).

Figura 6. Estructura del Oído Interno en RMN. Obtenida del laboratorio del oído interno del Complejo Hospitalario Universitario Materno Insular de Gran Canaria.

Figura 7. Corte microscópico del oído interno obtenido del laboratorio de oído del Complejo Hospitalario Universitario Materno Insular de Gran Canaria.

Figura 8. Estructura del núcleo del VIII par en cobaya normooyente y sorda. Obtenida del laboratorio de oído interno del Complejo Hospitalario Universitario Materno Insular de Las Palmas.

Figura 9. Organigrama de Recién Nacidos con Factores de Riesgo.

Figura 10. Flujograma de Algoritmo Diagnóstico de Screening Neonatal de Hipoacusia del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria.



Figura 11. Gráfico de Sectores de Distribución de Sexos.

Figura 12. Gráfico Diagrama de Cajas de Pesos e Hipoacusia.

Figura 13. Gráfico de Sectores de Distribución de Necesidad de O2 al Nacimiento.

Figura 14. Gráfico de Sectores de Distribución de Semana Gestacional Agrupada.

Figura 15. Gráfico de Diagrama de Cajas de Distribución de la Semana Gestacional e Hipoacusia.

Figura 16. Gráfico de Barras del Tipo de Familiar Afecto de Hipoacusia Neurosensorial.

Figura 17. Gráfico de Sectores de Tratamiento para la Hipoacusia del Familiar Afecto.

Figura 18. Gráfico de Diagrama de Cajas de de Hipoacusia y Número de Factores de Riesgo.

Figura 19. Gráfico de Líneas de Mediana de los Tiempos de las Pruebas de *Screening*.

Figura 20. Gráfico de Sectores de Tipo de Hipoacusia de los Recién Nacidos.

Figura 21. Gráfico de Sectores de Tipos de Hipoacusia de Oído Derecho.

Figura 22. Gráfico de Barras de Porcentaje de Pérdida Auditiva del Oído Derecho.

Figura 23. Gráfico de Sectores de Tipos de Hipoacusia Oído Izquierdo.

Figura 24. Gráfico de Barras de Porcentaje de Pérdida Auditiva del Oído Izquierdo.

Figura 25. Gráfico de Sectores de Resultado del Test Genético.



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Hitos de Northern en el desarrollo del lenguaje.

Tabla 2. Tabla de Contingencia Hipoacusia-Sexo del Paciente.

Tabla 3. Tabla de Contingencia de Hipoacusia-Número de Familiares con Hipoacusia.

Tabla 4. Tabla de Contingencia de Hipoacusia-Fototerapia como Tratamiento de Hiperbilirrubinemia.

Tabla 5. Tabla de Contingencia de Hipoacusia-Uso de Ototóxico.

Tabla 6. Factores de Riesgo Clásico con Porcentaje, OR e IC.

Tabla 7. Tabla de Contingencia de Hipoacusia-Cardiopatía.

Tabla 8. Factores de Riesgo No Clásicos con Porcentajes, OR e IC.

Tabla 9. Tabla de Contingencia de Hipoacusia-Resultados de TEOAE.

Tabla 10. Tabla de Contingencia de Hipoacusia-Resultado del Primer PEATC.

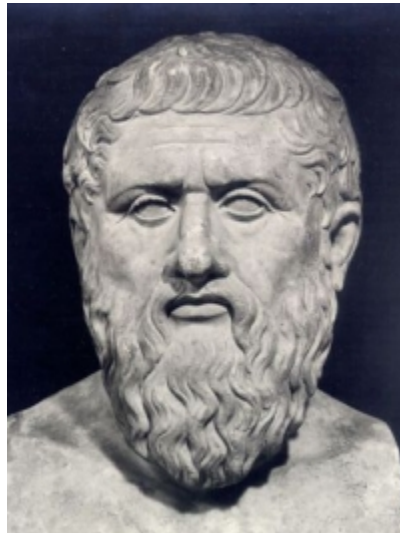
Tabla 11. Tabla de Contingencia de Hipoacusia- Resultado del Segundo PEATC.

Tabla 12. Tabla de Contingencia de Hipoacusia- Resultado del Test Genético.





1. INTRODUCCIÓN



“Así como los ojos están formados para la astronomía, lo oídos lo están para percibir los movimientos de la armonía”

Platón





La audición es la vía natural para la adquisición del lenguaje, característica evolutiva diferencial del ser humano. El lenguaje, en todas sus modalidades, nos permite además la comunicación a distancia y a través del tiempo, y ha tenido una participación decisiva en el desarrollo de las sociedades y las numerosas culturas tal como las conocemos.

En íntima relación con el desarrollo intelectual (directamente relacionado con las aferencias auditivas al sistema nervioso central), el habla es el medio natural de comunicación del ser humano. Por tanto, la sordera es un impedimento severo cuyos efectos trascienden ampliamente la imposibilidad de hablar. La consecuencia más importante de la Hipoacusia infantil es crecer sin un lenguaje ^[1] con compromiso de la integración social y laboral. Por esto, los problemas auditivos deben ser reconocidos tan tempranamente en la vida del niño como sea posible, para que el proceso de rehabilitación auditiva aproveche la plasticidad neuronal del desarrollo.

Pero el habla no es la única alternativa de comunicación. Anterior a los avances que permitieron restablecer la audición a edades tempranas, y por tanto, desarrollar el lenguaje oral, la opción de comunicación era el lenguaje de signos. Incluso siendo actualmente preferida por algunos padres sordos ante el diagnóstico de Hipoacusia en niños y siendo una forma de comunicación válida para tener una vida plena, la vía auditiva es la que va a permitir estimular el desarrollo psicomotor global en sus máximas capacidades y más evidentemente, permitir la mejor adaptación social.

Una pérdida auditiva no sólo puede tener efectos permanentes en el desarrollo del lenguaje oral, sino, por su papel fundamental en procesos cognitivos más complejos, puede alterar el desarrollo intelectual, emocional y social del niño. También el desarrollo motor en niños hipoacúsicos es más lento, en términos de coordinación, equilibrio y velocidad de movimiento.

La Hipoacusia, en cualquier grado de pérdida auditiva, tiene una prevalencia aproximada en los recién nacidos de 1:2.000. En la década de los 90, la *Joint Comité on Infant Hearing* (JCIH) establece unos criterios de riesgo de padecer Hipoacusia,



revisados en el año 2000 y entre los que se encuentra el antecedente familiar de Hipoacusia neurosensorial en la infancia (AFHNI). La Hipoacusia congénita tiene una incidencia del 1-3:1.000 recién nacidos (RN). Aproximadamente el 60 % de las Hipoacusias prelinguales tienen un origen genético. Probablemente un gran porcentaje de las Hipoacusias tengan influencia genética no demostrada en la práctica asistencial habitual.

Antiguamente la Hipoacusia perceptiva hereditaria se sospechaba cuando existía un individuo sordo con historia familiar de sordera o en casos de Hipoacusia esporádica cuando no se conseguía hallar un diagnóstico etiológico. Los avances en Genética Clínica han hecho que consigamos aproximarnos al origen de la alteración auditiva. La identificación de variantes genéticas específicas asociadas con Hipoacusia ha hecho posible confirmar el diagnóstico de Hipoacusia hereditaria por medio de aproximaciones genéticas, contribuyendo además a un mejor conocimiento del desarrollo, función y patología del oído interno.

La Hipoacusia hereditaria es, genéticamente hablando, una enfermedad muy heterogénea con una gran cantidad de genes capaces de provocar alteraciones auditivas. Añadiendo complejidad, se ha comprobado que diferentes mutaciones en un mismo gen pueden ocasionar fenotipos distintos.



1.1.FISIOLOGÍA DE LA AUDICIÓN.

La fisiología de la audición es un proceso bien conocido desde hace tiempo. En los últimos años se ha dado un gran avance en la profundización de los mecanismos moleculares y la genética del oído interno.

La fisiología auditiva incluye la fisiología del oído externo, medio e interno, así como la del sistema nervioso auditivo. De un modo simplificado, el oído traduce la señal acústica en una señal organizada de actividad neural que permite la percepción auditiva. El oído extrae la información del tiempo, de la frecuencia y de la intensidad del estímulo sonoro hasta la corteza cerebral.

1.1.A. FISIOLOGÍA DEL OÍDO EXTERNO.

El oído externo tiene una doble función: protección del oído medio (y en especial de la membrana timpánica) y sobre todo una función de amplificación. El oído externo modifica la percepción del campo sonoro al amplificar ciertas frecuencias, pero también aumenta la directividad a causa de la difracción de las ondas sonoras sobre el conjunto del volumen craneal y del oído externo, en especial del pabellón auricular.^[2]

1.1.A.1. Función de transmisión del oído externo.

El oído externo modifica la fase y la amplitud de la señal sonora incidente en función del ángulo de la incidencia y de la frecuencia de la señal sonora. Cada estructura anatómica contribuye al establecimiento de esta función.

Se ha podido estudiar la contribución de cada elemento del volumen corporal y del oído externo a esta función de transmisión global. El volumen corporal (tronco, cabeza y cuello) induce una amplificación del sonido alrededor de 10 decibelios con



una débil selectividad de las frecuencias. La oreja o pabellón permite una amplificación con una ganancia inferior a 10 decibelios para las frecuencias entre 5kHz y 6kHz. El conducto auditivo externo (CAE) y la membrana timpánica afectan a las frecuencias vecinas de 2 a 5kHz. [2]

1.1.A.2. Función de localización de las fuentes sonoras.

La oreja del humano es prácticamente inmóvil y se orienta hacia el sonido mediante movimientos de la cabeza. El pabellón auricular contribuye a la localización de la procedencia del sonido. El hecho de poseer dos orejas separadas por la cabeza, que se comporta como una pantalla acústica (figura 1), hace que el sonido llegue a ambos oídos con una diferencia temporal y de fase, lo que sirve para localizar el sonido en el plano horizontal. De la misma manera los repliegues del pabellón, y en particular la concha, sirven para localizar el sonido en el plano vertical. [3]

La binauralidad mejora la percepción del sonido en alrededor de 8 dB con respecto a las situaciones de audición con un solo oído. El CAE conduce la onda sonora hacia la membrana timpánica y protege el oído medio con su sinuosidad, sus pelos y la secreción de sus glándulas de cerumen. Contribuye también a que el aire tenga la misma temperatura a uno y otro lado de la membrana timpánica.

Además el CAE puede considerarse como un tubo sonoro que:

- Transforma las ondas sonoras esféricas en planas
- Refuerza la resonancia de las frecuencias comprendidas entre 2.000 Hz. y 4.000 Hz (múltiplos de la longitud del CAE)
- En su espacio se producen interferencias al originarse ondas estacionarias. [4]



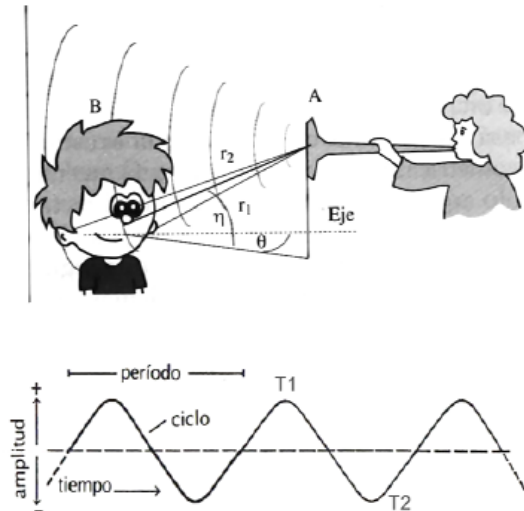


Figura 1. Efecto de pantalla de la cabeza. El sonido (representado como un movimiento sinusoidal) alcanza los dos oídos en momentos diferentes (T_1 y T_2) y en distintas fases debido al obstáculo que supone la cabeza motivo por el cual localizamos los sonidos en el plano horizontal. (Modificado de “El oído externo”. Gil-Carcedo LM, Vallejo Valdezate LA.)^[3]

1.1.B. FISIOLÓGÍA DEL OÍDO MEDIO.

La función principal del oído medio es transformar las vibraciones sonoras aéreas que llegan a la membrana timpánica en variaciones de presiones en los compartimentos líquidos del oído interno. Este tipo de transformaciones obliga a adaptar la impedancia entre el medio exterior (aéreo) y el medio interior coclear (líquido). El oído medio también tiene un papel de protección del oído interno.

1.1.B.1. Función de transmisión del oído medio y adaptación de impedancia.

Los modelos experimentales que permiten analizar las vibraciones del oído medio son relativamente complejos en la medida que deben integrar movimientos en las tres dimensiones, de amplitud microscópica y sujetos a una gran variabilidad individual y entre cada especie.^[2]



- Desplazamiento de la Membrana Timpánica.

Békesy en 1965 demostró que la membrana timpánica no vibra de la misma manera ante sonidos de diferentes tonos. Hasta los 2.400 Hz el tímpano vibra como un cono rígido rotando sobre un eje situado próximo al margen superior de la membrana. Por encima de este tono, la membrana timpánica pierde rigidez y cuánto más alta sea la frecuencia, vibra menos superficie timpánica y sobre un eje cada vez más próximo a su margen inferior.

Los desplazamientos del tímpano se han estudiado en animales con técnicas diversas y muy especializadas. Estas técnicas han permitido demostrar el carácter microscópico de los desplazamientos que se producen. De manera que son diferentes las áreas timpánicas de movilidad máxima en función de la intensidad y frecuencia utilizados, existiendo dos frecuencias de resonancia en el tímpano localizadas en las frecuencias 1.000 y 2.000 Hz (Figura 2). [4,5,6]

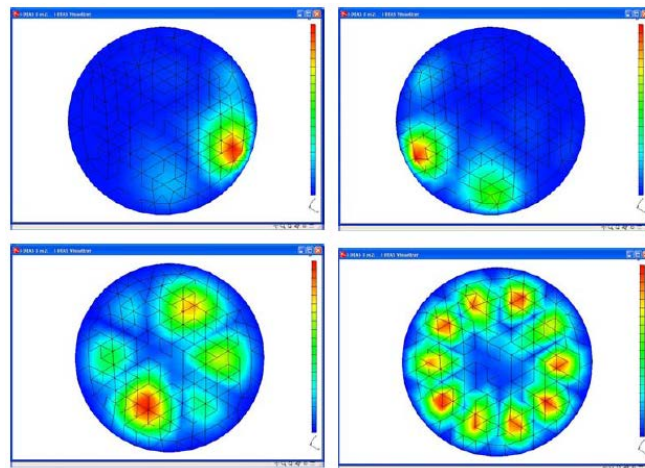


Figura 2. Modo de vibración de la membrana timpánica a 1.000 Hz en diferentes intensidades (40, 60, 80 y 100 dB SPL) obtenido mediante un modelo tridimensional del oído medio humano. (Modificado de Gil-Carcedo et al.) [5]

Se han encontrado en gatos como animal de experimentación, zonas del tímpano que presentan un máximo de amplitud de las vibraciones a cada lado del manubrio. En cambio, los movimientos del propio martillo parecen ser de menor amplitud que los de la membrana timpánica. [2]



- Desplazamiento de la Cadena Osicular.

El acoplamiento mecánico entre el tímpano y el mango del martillo hace que una fuerza que actúe sobre el primero se transmita al segundo (figura 3). No obstante, las modalidades precisas de este acoplamiento aún se desconocen en parte. El eje de rotación de los huesecillos y de suspensión de los ligamentos osiculares coincide con el centro de inercia rotacional de los huesecillos, lo que crea así un fenómeno de palanca. Cuanto más se aleja este eje del equilibrio, mayor es el desplazamiento de la membrana timpánica. La relación de palanca se estima por la medición de la relación entre la distancia del ombligo del tímpano al eje de rotación y la distancia entre el eje de rotación y la articulación incudo-estapedial. Recientemente se ha demostrado que este eje rotacional no es fijo, sino que su posición varía en función de la frecuencia, lo que modifica por consiguiente la relación de palanca, y que el movimiento observado no es solo de rotación, sino que existe un componente de traslación^[2]. El componente de rotación es esencial cuando el sistema se estimula a bajas frecuencias; a altas frecuencias, el componente de traslación parece predominar sobre la rotación del bloque martillo-yunque. Los movimientos del estribo se parecen a un pistón que entra y sale de la ventana oval.



Figura 3. Ondas captadas por el pabellón auricular a través del CAE



- Adaptación de la Impedancia del Oído Medio.

La función de transformador de la impedancia del oído medio consiste en transformar las vibraciones de bajas presiones y grandes desplazamientos del aire en vibraciones de alta energía con pequeños desplazamientos que permiten una conducción de los líquidos laberínticos. Los tres mecanismos son, en esencia:

- La relación de superficie entre la membrana timpánica y la platina del estribo. Esta relación es de 20-30. La fuerza aplicada en la membrana timpánica sobre una gran superficie se retransmite a la platina del estribo con un aumento de presión proporcional a la relación de las superficies. Algunos autores han estimado que una parte de la membrana timpánica no tendría un papel activo, ya que está fijada al anillo timpánico, por lo que calcularían que la relación de superficies activas es de 14/1.
- El brazo de palanca de la cadena osicular martillo-yunque: el mango del martillo en proyección parece más largo que la rama descendente del yunque en un factor 1,15-2,5. Por tanto, el desplazamiento transmitido al estribo por el yunque es inferior al que genera la vibración sobre el martillo.
- Un tercer factor menos apreciable se produce en la propia membrana timpánica.

El resultado de estos tres factores produce una ganancia de un factor de 180. La transmisión del sonido entre un medio gaseoso y un medio líquido sin adaptación de impedancia perdería más del 99% de la energía acústica, lo que corresponde a una atenuación sonora de alrededor de 30dB. El mecanismo de transformación de impedancia que ejerce el oído medio en el ser humano permitiría transmitir hasta dos tercios de la energía hacia la cóclea.

La adaptación de impedancia ejercida por el oído medio no es homogénea para todas las frecuencias. La transmisión es menos eficaz para las frecuencias más bajas y más altas. No obstante, es probable que los factores



que afectan a las altas y bajas frecuencias sean diferentes. La membrana timpánica, y en especial, su elasticidad, desempeñan un papel destacado en bajas frecuencias, mientras que en las altas frecuencias parece predominar la participación de resonadores del oído medio.

1.1.B.2. Función de Protección del Oído Interno.

Se ejerce fundamentalmente por los músculos del oído medio. El músculo del martillo o tensor del tímpano, se inserta en el manubrio del martillo. Su contracción empuja al martillo en sentido anterior y medial. El segundo músculo es el estapedio, que se inserta en la parte posterior del estribo, y cuya contracción tracciona de éste en sentido posterior. La contracción de estos dos músculos aumenta la rigidez de la cadena osicular. Los mecanismos fisiológicos de contracción refleja del músculo del martillo se conocen peor que los del estapedio, y se suele equiparar el reflejo acústico únicamente con el reflejo estapedial.^[2]

El reflejo acústico tiene un efecto especialmente nítido en las bajas frecuencias, donde produce una reducción del orden de 15dB en algunos estudios. En otros, se han visto atenuaciones mucho más tenues, del orden de 2dB, para las intensidades de 20dB por encima del umbral del reflejo, en especial para las frecuencias agudas. Los músculos del oído medio se contraen en respuesta a los sonidos de intensidad superior de 80dB. El arco reflejo correspondiente es polisináptico, y pasa por el tronco del encéfalo. Dado que el músculo del estribo está inervado por el nervio facial, el arco reflejo correspondiente constituye un bucle acústico-facial que pasa por el núcleo coclear ventral y por el núcleo del nervio facial. Al contrario, el músculo del martillo, inervado por el trigémino, participa en el bucle acústico-trigeminal. Se han descrito vías multisinápticas de latencia más prolongada que discurren por la formación reticular.

El tiempo de reacción de estos reflejos acústicos está limitado por el tiempo sináptico de cada relevo. Por tanto, la latencia del reflejo estapedial o del músculo del martillo es como mínimo de 7-10mseg, en función de la intensidad del sonido



incidente. Este reflejo podría tener un papel protector del oído medio en caso de impulso sonoro demasiado fuerte; no obstante, con un efecto limitado por el tiempo de reacción, la débil atenuación y los fenómenos de fatigabilidad. El segundo efecto de este reflejo acústico sería el de aumentar la selectividad de frecuencias, sobre todo con una atenuación más fuerte de las bajas. Esto podría influir, por ejemplo, en la inteligibilidad de los sonidos complejos como la palabra en ambientes ruidosos.

1.1.C. FISIOLÓGÍA DEL OÍDO INTERNO Y DEL NERVIO AUDITIVO.

Los conocimientos sobre la fisiología de la cóclea han sufrido una revolución en los últimos veinte años. El sistema auditivo periférico de este siglo XXI no tiene nada que ver con los conocimientos de la década de los ochenta del siglo pasado. Estos cambios se han debido al desarrollo de nuevas técnicas de investigación neurofisiológicas, pero también de la biología celular y molecular.

1.1.C.1. Bases Morfológicas de la Cóclea.

La cóclea está recubierta por una pared ósea, la cápsula ótica. Está formada por tres rampas enrolladas en espiral alrededor de un eje óseo denominado modiolos (Figura 4). Las rampas vestibular y timpánicas están rellenas de perilinfa y forman el compartimiento perilinfático. Ambas rampas se comunican entre sí en la parte más apical de la espiral coclear por un orificio denominado helicotrema. Las rampas vestibular y timpánicas están aisladas del oído medio en la parte más basal de la espiral coclear por la ventana oval y la ventana redonda. La cóclea permite la circulación de las ondas de presión generadas por los sonidos. La entrada de la señal acústica es la ventana oval, sobre la que se inserta la platina del estribo. La onda de presión se propaga a lo largo de la espiral formada por el órgano de Corti. Dado que estos líquidos son indeformables, la sobrepresión generada se elimina por la ventana redonda. Las rampas vestibular y timpánica rodean el conducto coclear relleno de endolinfa. Este conducto está delimitado por la membrana de Reissner, la estría vascular y el órgano de Corti, lugar de la mecanotransducción.



La perilinfa y la endolinfa tienen un contenido iónico muy diferente. Mientras que la composición de la perilinfa es muy parecida a la de los líquidos extracelulares y al líquido cefalorraquídeo, la endolinfa se caracteriza por una gran abundancia de potasio. Esta diferencia de la composición iónica de ambos líquidos cocleares se traduce en la presencia de un potencial endolinfático, denominado potencial endococlear, que es de alrededor de +80 mV.

El órgano de Corti se apoya en la membrana basilar y se enrolla desde la base al vértice de la espiral coclear. Está compuesto por células sensoriales (las células ciliadas), fibras nerviosas, células de sostén y células anexas no sensoriales.

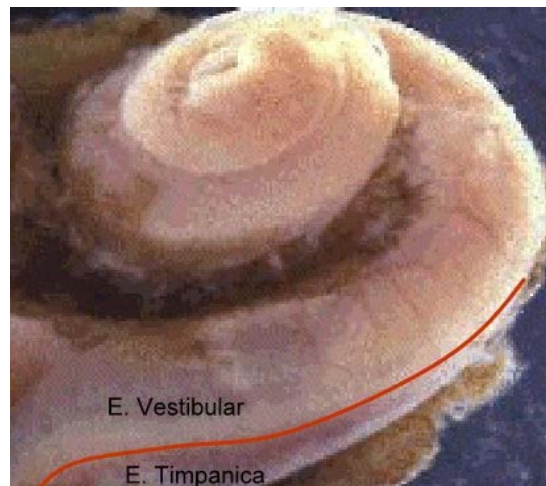


Figura 4. Estructura del oído interno obtenido del laboratorio de oído del Complejo Hospitalario Universitario Materno Insular de Gran Canaria.

La transducción de las informaciones mecánicas en señales electroquímicas se produce por las células sensoriales, que disponen en su polo apical de tres filas de esterocilios, por lo que reciben el nombre de células ciliadas. Existen dos tipos de células ciliadas, dispuestas a ambos lados del túnel de Corti: las células ciliadas externas (CCE) y las células ciliadas internas (CCI). Las CCE se encargan de amplificar la onda sonora y las CCI de traducir la información sonora en un mensaje nervioso. Mientras que los esterocilios de las células ciliadas están inmersos en la endolinfa, su cuerpo celular se localiza en el compartimiento perilinfático. Los estereocilios constan



sobre todo de actina y cada célula ciliada tiene alrededor de cien, dispuestos en tres filas. Están unidos entre ellos por numerosos enlaces transversales (*cross-links*) y por enlaces terminales (*tip-links*) (Figura 5). Los esterocilios más largos de las CCE están anclados en una estructura amorfa que recubre el órgano de Corti, la membrana tectoria, que se compone de fibras de colágeno y de proteínas (como la α y β -TECTORINA y la OTOGELINA).

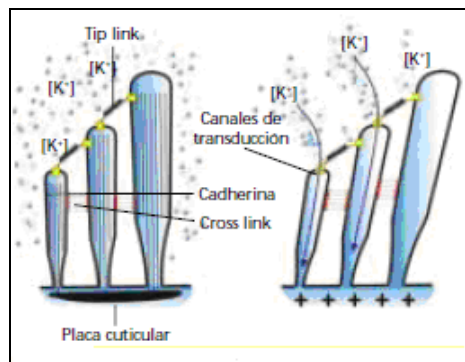


Figura 5. Esquema de los esterocilios, sus puentes de unión y la apertura de los canales para el ión potasio. (Modificado de Nouvian R., Malinvaud D., Van den Abbeele T., Puel J.L., Bonfils P., Avan P., Physiologie l'audition. EMC, Elsevier SAS, Paris, Oto-rhino-laryngologie, 20-030-A-10, 2006).

- Células Ciliadas Externas.

Las CCE, situadas en el borde externo de la espiral coclear, se organizan en tres filas y existen alrededor de 13.000 en cada cóclea del ser humano. Desde un punto de vista morfológico, las CCE tienen una forma cilíndrica perfecta y su longitud aumenta de un modo uniforme desde la base al vértice de la cóclea. Sus esterocilios se disponen en W sobre su placa cuticular.

La rigidez de los esterocilios también varía desde la base al vértice. Esta rigidez depende del sentido de deflexión de los cilios, que es mayor para una deflexión hacia el exterior respecto al eje coclear. Estas mediciones permiten apreciar la frecuencia de resonancia de los cilios de las CCE teniendo en cuenta su acoplamiento con la membrana tectoria. Esta frecuencia de resonancia, por



tanto, varía desde la base de la cóclea a su vértice. Esta rigidez de los esterocilios es muy sensible a los traumatismos sonoros. Tras una estimulación sonora intensa, es posible la restitución *ad integrum* de la función ciliar dentro de unos límites razonables cuando la función celular es normal. [2]

Las CCE están separadas lateralmente entre ellas por los espacios de Nuel. Sólo contactan con las células de Deiters (células de sostén) en su polo apical y basal. El polo apical de las CCE y el extremo de las falanges de Deiters forman la lámina reticular, que es un mosaico hermético por completo a la endolinfa.

Existen pocos datos sobre el registro eléctrico de las CCE *in vivo*, porque la colocación y el mantenimiento de un microelectrodo intracelular es difícil. Estas dificultades se deben a la débil fijación de las CCE, a su pequeño tamaño y a la resistencia a la penetración de su pared lateral. El potencial de reposo intracelular es negativo, comprendido entre -53mV y -70mV, del vértice a la base. Bajo la influencia del estímulo sonoro, las deflexiones sucesivas de los esterocilios en un sentido y después en el otro producen series de despolarización y de hiperpolarización. Por tanto, es posible registrar dos componentes eléctricos superpuestos en respuesta a una estimulación sonora: un componente continuo y un componente alterno. Parecen existir variaciones considerables de las CCE en función de su posición en la membrana basilar.

Las CCE presentan una selectividad muy elevada de las frecuencias. Se han podido registrar curvas de sintonía (curvas de respuesta isoeléctrica) de las CCE del vértice que muestran una frecuencia característica muy concreta.

- Células Ciliadas Internas.

Las CCI se distinguen de las CCE por el aspecto piriforme de su cuerpo celular. Las CCI son unas 3.500 en cada cóclea y se sitúan en el borde interno del órgano de Corti, organizadas en una sola fila. Al contrario que las CCE, los esterocilios se disponen en línea y no se anclan en la membrana tectoria. El núcleo ocupa una posición medial y la membrana plasmática lateral es típica. Aunque su número es tres veces menor que las CCE, las CCI son las verdaderas



células sensoriales. Garantizan a la vez la transducción de la vibración mecánica en señal eléctrica y la transmisión de la información por la liberación de neurotransmisor sobre las fibras del nervio auditivo. Las zonas activas de las CCI se caracterizan por la presencia de una estructura electrodensa denominada bastón. Estos cuerpos sinápticos se fijan a la membrana plasmática y están rodeados de vesículas sinápticas, que contienen el neurotransmisor de las CCI. Hasta el momento, hay pocas proteínas asociadas a los bastones de las células sensoriales (RIM, RIBEYE, BASSOON y PICCOLO)^[2]. Por lo general, existe un solo bastón en cada zona activa y unas diez zonas activas en cada CCI. Cada zona activa está conectada con la terminación de una única fibra del nervio auditivo.

Las CCI presentan un potencial de reposo negativo de -40 mV en la base y de -32 mV en el vértice. Cuando la célula se estimula por un sonido, muestra una respuesta eléctrica con dos componentes, continuo y alterno. Cada CCI tiene una respuesta fisiológica muy dependiente de la frecuencia del sonido estimulante. Como en las CCE, es posible trazar curvas isoelectricas (intensidad de estimulación necesaria para obtener una respuesta de la célula de una amplitud determinada según la frecuencia de la estimulación) que presentan una fuerte selectividad de frecuencia, ya se realice la medición en el componente continuo o en el componente alterno de la respuesta. Estas curvas de sintonía son comparables a las obtenidas al estudiar el desplazamiento puramente mecánico de la membrana basilar (sobre la que se apoya el órgano de Corti) en el punto donde se asienta la CCI y también a las obtenidas al estudiar la actividad unitaria de las fibras aferentes que se originan bajo la CCI estudiada.^[7,8]

- Inervación del Órgano de Corti.

El órgano de Corti recibe una inervación doble, a la vez aferente y eferente. La inervación aferente proviene de las neuronas del tipo I y del tipo II del ganglio espiral, cuyos axones se proyectan hacia los núcleos cocleares. La inervación eferente proviene de neuronas pertenecientes a dos sistemas distintos, cuyos cuerpos celulares se sitúan en los núcleos del tronco del encéfalo. La



prolongación axónica del conjunto de estas neuronas constituye el nervio coclear.

- Inervación Aferente.

La inervación aferente del órgano de Corti proviene de las neuronas auditivas primarias, cuyos cuerpos celulares se sitúan a nivel del ganglio espiral. Este último está situado en el eje de la cóclea (modiolo). Las neuronas auditivas primarias son neuronas bipolares. Son de dos tipos, denominadas neuronas ganglionares de tipo I y neuronas ganglionares de tipo II. Su prolongación periférica termina en el órgano de Corti, en contacto con las células ciliadas, y su prolongación central termina en los núcleos cocleares del tronco del encéfalo.

La inervación aferente de las CCI proviene de las neuronas ganglionares de tipo I, que representan el 95% de la población neuronal del ganglio espiral. Son neuronas de gran tamaño, mielinizadas incluso alrededor del soma. Poseen una única prolongación periférica, también mielinizada hasta la entrada del órgano de Corti, que se proyecta hacia las CCI y se conecta mediante un único botón dendrítico a una sola CCI. Varias neuronas de tipo I contactan con una misma CCI (una media de diez por cada CCI). De este modo, en el ser humano existen alrededor de 30.000 neuronas de tipo I para 3.500 CCI.

El neurotransmisor empleado por las CCI es el glutamato, que es un aminoácido excitador utilizado por una gran mayoría de sinapsis del sistema nervioso central. Sin embargo, su liberación excesiva puede convertirse en tóxica. En este caso, los receptores postsinápticos se encuentran sobreestimulados, lo que produce un flujo iónico excesivo en la célula, seguido de la entrada masiva de agua en la célula por un fenómeno osmótico. La terminación sináptica se hincha y después estalla. No obstante, las neuronas ganglionares de tipo I son capaces de formar nuevas prolongaciones y de restablecer las sinapsis funcionales con las CCI tras un shock excitotóxico^[2].



La inervación aferente de las CCE proviene de las neuronas ganglionares de tipo II. Estas últimas representan una población minoritaria en el ganglio espiral: apenas el 5%. Las neuronas de tipo II son más pequeñas que las de tipo I, y al contrario que éstas, no están mielinizadas. Su prolongación periférica está ramificada. Cada neurona de tipo II establece sinapsis con unas diez CCE diferentes, que suelen pertenecer a la misma fila. La naturaleza del neurotransmisor empleado por estas sinapsis y el papel de este sistema aferente se desconocen con claridad. Las neuronas de tipo II no parecen responder a los estímulos sonoros de fuerte intensidad. [2]

- Inervación Eferente.

La cóclea es un órgano controlado por los centros superiores. Las células ciliadas reciben una inervación masiva proveniente de dos sistemas eferentes cuyos cuerpos celulares se originan en la oliva bulbar. El sistema eferente medial inerva de forma directa a las CCE, mientras que el sistema eferente lateral inerva las dendritas de las fibras de tipo I del nervio auditivo.

La inervación eferente de las dendritas de las neuronas tipo I proviene del sistema olivococlear eferente lateral. Las neuronas se originan en la oliva superior lateral situada en el tronco del encéfalo. Las fibras del sistema eferente lateral contactan directamente con las dendritas de las neuronas de tipo I del nervio auditivo, justo bajo el botón sináptico formado con la CCI. El sistema eferente lateral emplea varios neurotransmisores como la acetilcolina, el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la dopamina, y neuromoduladores como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), las encefalinas y las dinorfinas.

En la actualidad se dispone de pocos datos sobre el papel fisiológico de este sistema. La dopamina liberada por el sistema eferente lateral constituye un adaptador de ganancia que permite ajustar el umbral y la



dinámica de respuesta de las fibras en función de la señal de entrada. La aplicación intracoclear de dopamina produce una reducción de la actividad espontánea de las fibras del nervio auditivo y una elevación del umbral de respuesta de la estimulación sonora. De este modo, la dopamina tiene un papel inhibitor sobre la actividad de las neuronas auditivas primarias. Al contrario, la aplicación de antagonistas de la dopamina aumenta la actividad espontánea de las neuronas auditivas primarias y mejora la sensibilidad del umbral. Es probable que el aumento de la actividad espontánea refleje una liberación de la inhibición tónica a nivel del sitio de inicio del mensaje auditivo. Aunque estos resultados demuestran que la actividad de las fibras del nervio auditivo depende de la liberación tónica de dopamina por el sistema eferente lateral, algunos trabajos recientes sugieren que la actividad secretora de las diferentes zonas activas de una CCI podría contribuir a las diferencias de actividad espontánea de las fibras que inervan la CCI.^[2,7,8]

La inervación eferente de las CCE proviene del sistema olivococlear eferente medial, denominado de este modo por la presencia de los cuerpos celulares de las neuronas en el núcleo dorsomedial del cuerpo trapezoide, alrededor del complejo olivar superior medial. El contacto entre las CCE y las neuronas del sistema eferente medial se efectúan mediante gruesas terminaciones axónicas. El neurotransmisor empleado por el sistema eferente medial es la acetilcolina que al ser liberada activa los receptores nicotínicos $\alpha 9$ y $\alpha 10$. Estas subunidades nicotínicas confieren a los receptores nicotínicos de las CCE un perfil farmacológico especial: dichos receptores se bloquean por la estricnina (antagonista glicinérgico), por la bicuculina (antagonista gabaérgico) y por la nicotina y la muscarina. La activación de los receptores $\alpha 9$ y $\alpha 10$ por la acetilcolina produce una entrada de calcio que a su vez activa los canales de potasio sensibles al calcio. Estos últimos producen una salida de potasio y, por consiguiente, provocan la hiperpolarización de la CCE.



Al controlar el potencial de membrana de las CCE, el sistema eferente medial modula de este modo la actividad de estas células, cuyo papel principal es amplificar la intensidad de las ondas sonoras. La reducción de la ganancia del amplificador coclear permite al sistema eferente medial garantizar la protección frente a las altas intensidades de estimulación. Debe observarse además que el sistema eferente medial también se activa durante los procesos de atención selectiva, ya sea visual o auditiva. Este sistema se inhibe intensamente por la anestesia.

1.1.C.2. Bases Funcionales de la Cóclea.



Figura 6. Estructura del Oído Interno en RMN. Obtenida del laboratorio del oído interno del Complejo Hospitalario Universitario Materno Insular de Gran Canaria

- Selectividad Coclear de Frecuencias.

En la cóclea, la onda de presión generada por un sonido se propaga a lo largo de la membrana basilar desde la base al vértice de la cóclea. La vibración alcanza su máxima amplitud en un punto preciso, tanto más próximo al vértice tanto más grave sea la frecuencia de estimulación. Esta tonotopia, debida a las propiedades estructurales y mecánicas de la membrana basilar, es el origen del análisis de frecuencias de los sonidos que llegan a la cóclea. Aunque esta tonotopia pasiva permite explicar un primer nivel de codificación de las



frecuencias, dicha codificación es poco selectiva y no basta para explicar el grado considerable de sensibilidad y de selectividad de frecuencias de la cóclea.

De hecho, el órgano de Corti debe su sensibilidad y selectividad de frecuencias a la existencia de mecanismos activos endococleares (Figura 6). En 1978, David Kemp descubre las otoemisiones acústicas. Éstas se originan en las propiedades de electromotilidad de las CCE, que se acortan en respuesta a una despolarización y, al contrario, se alargan en respuesta a una hiperpolarización. Estas modificaciones de tamaño pueden llegar hasta el 4% de la longitud de las CCE y pueden seguir las frecuencias de estimulación compatibles con las frecuencias audibles. La identificación de la proteína PRESTINA ha permitido descubrir la naturaleza del motor molecular que origina la electromotilidad y se debe a los iones de cloro intracelulares. La fijación de los iones cloro a la PRESTINA y su translocación hacia el lado citosólico o exterior de la proteína, según el potencial transmembrana, sería responsable de un cambio de conformación de la proteína, que modificaría así la superficie de la membrana. Debe observarse que la anulación del gen *PRESTINA* en el ratón produce una pérdida de audición de 50dB, es decir, la ganancia se debe a los mecanismos activos y a una pérdida de la selectividad de frecuencias. Por último, una manifestación *in vivo* de los mecanismos activos es la existencia de otoemisiones acústicas, que indican la actividad de las CCE y están ausentes en los ratones *PRESTINA* -/-.

Las CCE están estrechamente sintonizadas con la frecuencia que deben detectar. Aunque la *PRESTINA* confiere a la cóclea su sensibilidad y su selectividad de frecuencias, un fenómeno de inhibición lateral asociado a la electromotilidad de las CCE también podría participar en la selectividad de frecuencias. La contracción de una CCE en respuesta a un salto de potencial despolarizante produce la hiperpolarización de la CCE vecina y, por consiguiente, su elongación.

En el lado de las CCI, el número de sinapsis varía en función de la posición sobre la membrana basilar. Se encuentra un mayor número de contactos sinápticos



entre las CCI y las neuronas ganglionares de tipo I en la región más sensible a las frecuencias.

- Transducción: Células Ciliadas Internas.

La transducción de la información mecánica en señal electroquímica puede resumirse en cinco etapas.

- o Etapa 1. Propagación de la onda mecánica en los líquidos cocleares.

La vibración sonora transmitida a la perilinfa por la cadena de huesecillos hace ondular la membrana basilar de arriba abajo. La onda mecánica se propaga a lo largo de la membrana basilar con un máximo de amplitud situado más cerca de la base cuánto más aguda es la frecuencia (tonotopia pasiva). Este desplazamiento calificado de pasivo es el que descubrió Georg von Békésy a comienzo de la década de 1960.

- o Etapa 2. Estimulación de las CCE.

El movimiento de cizallamiento de la membrana tectoria provoca la deflexión de los esterocilios de las CCE, implantadas en la membrana tectoria. Dicha deflexión produce la desviación del conjunto de los esterocilios gracias a los enlaces terminales y a los enlaces transversales. El movimiento de los esterocilios favorece la abertura de los canales catiónicos inespecíficos, situados en cada extremo de los esterocilios. Estos canales, que pertenecen probablemente a la familia de los canales TRP (potencial receptor transitorio), dejan entrar el potasio de la endolinfa en las CCE. Se trata de una transducción mecanoeléctrica.

- o Etapa 3. Intervención de los mecanismos activos.

Las CCE se contraen al despolarizarse por la entrada de potasio. Esta contracción modifica el acoplamiento entre la membrana basilar y la membrana tectoria, y amplifica a nivel local las vibraciones de la membrana basilar gracias a los mecanismos activos, lo que permite la adquisición de una tonotopia muy fina. Se trata de una traducción



electromecánica. Por tanto, el funcionamiento de la CCE se basa en una doble transducción, primero mecanoeléctrica y después electromecánica.

- Etapa 4. Del mismo modo que en la CCE, la CCI correspondiente en la misma frecuencia de estimulación se activa en respuesta a la deflexión de los estereocilios. A diferencia de las CCE, los estereocilios de mayor tamaño de las CCI no están anclados en la membrana tectoria: la deflexión de los estereocilios de las CCI están favorecidas por el contacto directo con la banda de Hensen de la membrana tectoria. La apertura de los canales mecanosensibles produce la entrada de potasio, y por consiguiente, la despolarización de las CCI.

- Etapa 5. Liberación del Neurotransmisor.

La despolarización de la CCI abre los canales de calcio sensibles al potencial de tipo I. La entrada de calcio provoca la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana plasmática.

Aunque la exocitosis de las CCI depende en gran medida del calcio, la proteína sensible al calcio y responsable de la fusión vesicular aún no se ha identificado. Una candidata podría ser la OTOFERLINA cuyas funciones son las de unirse a los fosfolípidos en presencia de los iones calcio. Las cinéticas de activación y de desensibilización de estos receptores son muy rápidas, lo que permite una respuesta de las fibras del nervio auditivo apropiada al estímulo acústico. A continuación, el mensaje nervioso se trasmite por las neuronas auditivas de tipo I y se envía hacia el sistema nervioso central.

1.1.C.3. Potenciales Globales de la Cóclea.

El conocimiento de las propiedades electrofisiológicas unitarias de las CCE ha permitido comprender mejor la fisiología de los potenciales cocleares globales que se



conocen desde hace más de 60 años. Estos potenciales globales corresponden a la suma de actividades unitarias de las células cocleares. Se pueden registrar con un macroelectrodo situado sobre el promontorio (en el ser humano, electrococleografía), o con un electrodo introducido en las rampas timpánicas y vestibular de la cóclea. Estos potenciales globales provienen de un gran número de células distantes del lugar de registro, a veces a una vuelta de espira. Se registra la actividad de unas 100 células situadas todas ellas, en principio en la misma vuelta coclear. La excitación de todas las células no es sincrónica debido a los retrasos de propagación, lo que obliga a efectuar un promedio temporal de diversas respuestas unitarias. La señal recogida es compleja e incluye las respuestas eléctricas de las células ciliadas con un componente alterno y otro continuo. Sus propiedades son complejas y su amplitud depende de numerosos factores, como la intensidad y frecuencia del sonido estimulante y el nivel de registro en la cóclea. [2]

1.1.C.4. Otoemisiones Acústicas Cocleares.

Las emisiones acústicas cocleares son sonidos emitidos por el oído y que pueden registrarse en el CAE de forma no traumática. Existen varios tipos de emisiones: las otoemisiones provocadas registrables en respuesta a un estímulo sonoro leve (*click*), y los productos de distorsión acústica registrables en respuesta a una doble estimulación tonal continua de frecuencias próximas. El origen endococlear de las emisiones acústicas cocleares se ha podido demostrar por varios argumentos: [2]

- Su ausencia de linealidad (saturación de la emisión con un nivel intenso de estimulación)
- Su selectividad de frecuencias
- Su disminución de amplitud, e incluso su desaparición en caso de lesión de las CCE
- Su prolongado retraso de aparición (5-25mseg según la frecuencia)

Estas emisiones acústicas cocleares son la prueba de la presencia de los fenómenos activos endococleares.



1.1.D. FISIOLÓGÍA DE LOS CENTROS AUDITIVOS. [2, 9-11]

Los mensajes auditivos se transmiten en forma de potenciales de acción por el conjunto de las fibras aferentes de tipo I del nervio coclear, que une la cóclea con el núcleo coclear del tronco del encéfalo (Figura 7). La información viaja entonces de relevo en relevo hasta la corteza auditiva. Debe señalarse de forma especial que en numerosos puntos del sistema auditivo existen decusaciones. Entre otras cosas, permiten que las informaciones provenientes de ambos oídos se reagrupen y comparen, lo que lleva a la extracción de elementos esenciales. Para comprender lo que los centro auditivos van a poder obtener como información, y para anticipar la manera en que una Hipoacusia neurosensorial (la mayoría de las veces de origen coclear) va a producir trastornos de inteligibilidad, es necesario conocer la naturaleza de los códigos transmitidos.

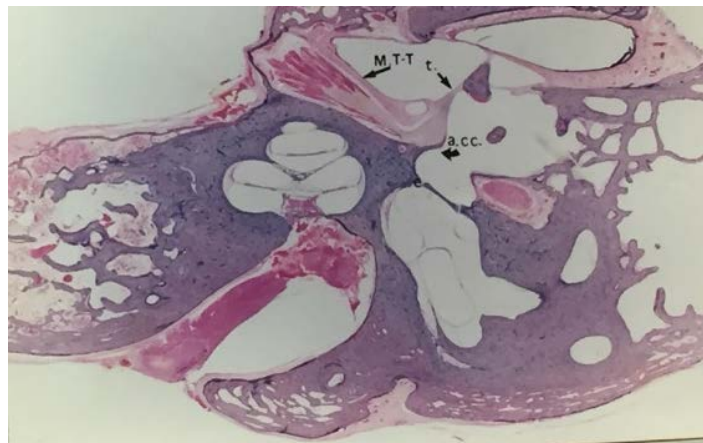


Figura 7. Corte microscópico del oído interno obtenido del laboratorio de oído del Complejo Hospitalario Universitario Materno Insular de Gran Canaria.

1.1.D.1. Análisis de frecuencias.

La cóclea clasifica los mensajes acústicos, ante todo, sobre la base de su contenido en frecuencias. Cuando el sonido que debe codificarse presenta varios picos espectrales, la alta selectividad del sistema de la membrana basilar y de las CCE se traduce en la presencia de resonancias muy finas, cada una en el punto de la longitud



de la espiral coclear cuya frecuencia característica coincide con la de un pico espectral del sonido. Por tanto, las neuronas conectadas con las CCI de este punto tienen una actividad intensa de la que carecen sus vecinas. Se pueden obtener un perfil de actividad neural mediante registros repetidos de numerosas neuronas, lo que permite establecer su índice de potenciales de acción por unidad de tiempo, y plasmarlo en un gráfico de síntesis en función de la frecuencia característica de cada neurona. Este perfil reproduce de forma fiel el perfil espectral del sonido incidente. El principio de la reconstitución en las vías nerviosas auditivas de dichos perfiles, también simplificados, es el elemento en el que se basa el funcionamiento de los implantes cocleares multielectrodos y de su éxito.

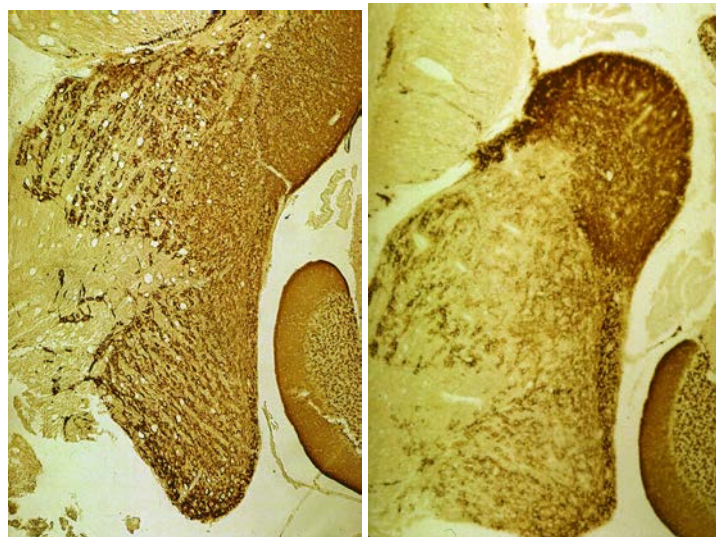


Figura 8. Estructura del núcleo del VIII par en cobaya normooyente y sorda.
Obtenida del laboratorio de oído interno del Complejo Hospitalario
Universitario Materno Insular de Las Palmas.

Dado que el índice de potenciales de acción por segundo, considerado de forma global, codifica la intensidad sonora, se puede plantear la pregunta de qué información es capaz de transmitir la fina estructura de los potenciales de acción. A frecuencias superiores a 3 kHz, ésta no representa para nada la delicada estructura temporal de la onda de presión que se debe codificar, porque los periodos refractarios de las neuronas son demasiado prolongados.

En cambio, a frecuencias más bajas, durante el periodo de un sonido, la presencia de un potencial de acción tiende a presentar una oscilación sinusoidal que reproduce la del sonido. Esta capacidad de sincronismo de fase se manifiesta a nivel de la población neuronal que responde a un sonido, en lugar de una neurona individual cuyos potenciales de acción pueden faltar uno o varios periodos de sonido incidente. Desde el punto de vista de las informaciones codificadas, esto tiene dos consecuencias.

La primera es que existe una posibilidad de codificación de las bajas frecuencias complementaria de la que se basa en el principio de la tonotopía: esta nueva posibilidad, de naturaleza temporal, consiste en tomar en consideración el período medio de los potenciales de acción. Esto explica que haya varias formas de evaluar (y de sentir) el tono de un sonido, según la región de la cóclea que responda (tonotopía) y según la periodicidad originada del análisis global de los potenciales de acción. Estas dos formas suelen ser coherentes (en una cóclea normal y en ausencia de ruido), en cuyo caso es difícil decir que índice (tonotópico o temporal) es empleado por los centros auditivos. En cambio, si existe una enfermedad, los índices temporales suelen ser más estables que los tonotópicos, que se deterioran en caso de Hipoacusia con lesión de las CCE. En presencia de un ruido aleatorio, parece también que sólo pueden conservarse los índices temporales (Figura 8). Los implantes cocleares plantean un problema especialmente interesante, porque la sincronía aparece respetada de forma adecuada, mientras que la tonotopía sólo es aproximativa, e incluso desplazada, según la posición del portaelectrodos. Recientemente se ha demostrado que la percepción del tono está muy alterada en caso de discordancia considerable entre la tonotopía y la periodicidad: esto podría explicar las dificultades clásicas de los implantes cocleares en lo referente a la percepción del tono y de la música.

La segunda consecuencia del sincronismo de fase de los potenciales de acción a bajas frecuencias es que las diferencias sutiles de tiempo entre ambos oídos, relacionadas con la orientación de una fuente sonora en el plano acimutal (el tiempo que tarda el sonido para alcanzar el oído distal respecto al proximal depende de forma unívoca del ángulo de la fuente respecto al eje de simetría en el plano horizontal que pasa por ambos oídos), pueden utilizarse para la localización sonora por debajo de 3kHz.



El centro auditivo responsable del análisis se identifica a veces con claridad (como ocurre con los centros implicados en la localización), incluso aunque la manera en la que se realiza su función sigue en estudio. En otros casos, no hay duda de la participación de varios niveles del sistema auditivo. En lo más alto de la escala se encuentran los mecanismos de comprensión (y de producción) de la palabra, implicados en la comunicación hablada tan esencial para la especie humana.



1.2. LA HIPOACUSIA NEONATAL E INFANTIL.

Se denomina Hipoacusia “al defecto funcional que ocurre cuando un sujeto pierde capacidad para oír, en cualquier grado”. El concepto de capacidad auditiva o agudeza auditiva viene referido siempre a una característica cuantitativa; definiendo el umbral auditivo: “el estímulo sonoro más débil (de menor intensidad) que es capaz de percibir un determinado oído”.^[12]

Es evidente que la Hipoacusia infantil es una entidad claramente diferenciada de la Hipoacusia del adulto por todo lo que implica en el desarrollo intelectual y social, y cuyo potencial discapacitante e invalidante, se podrá solucionar, en gran medida, con la precocidad con la que se llegue al diagnóstico y se inicie el tratamiento y rehabilitación oportunos^[13-14]. El retraso en la identificación produce una indiscutible alteración en el desarrollo del lenguaje, la comunicación, el nivel educacional, y la calidad de vida del niño hipoacúsico^[15]. Todos los estudios al respecto demuestran estos niños afectados por una Hipoacusia padecen retraso en el lenguaje y académico, con peores expectativas laborales y profesionales^[1].

Podemos clasificar la Hipoacusia en función de diversos criterios.

- Por la localización (o nivel lesional de la lesión causal):
 - o Hipoacusias de transmisión o de conducción si la lesión se sitúa en el oído externo o medio.
 - o Hipoacusias neurosensorial o de percepción, cuando la lesión se sitúa en el oído interno o en el resto de la vía auditiva central.
 - o Hipoacusias mixtas, cuando tienen componentes de los dos tipos anteriores.
 - o Centrales, cuando la lesión se ubica en los centros auditivos del cerebro.

- Por el grado de pérdida pueden clasificarse en cuatro niveles:^[16]
 - o 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.
- 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 está a este nivel de intensidad. 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 lectura labial.
 - 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 ayuda.
 - 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.
- Por la progresión en su evolución:
- Hipoacusias estables: no modifican el umbral de audición con el paso del tiempo.
 - Hipoacusias progresivas: con el paso del tiempo aumenta el umbral de audición.
 - Hipoacusias fluctuantes: el umbral de audición fluctúa en el tiempo.
- Por su extensión en:
- Unilaterales.
 - Bilaterales, éstas van a tener repercusión sobre la adquisición del lenguaje en niños.
- Por su etiología:
- Hipoacusias Genéticas o Hereditarias, 50% del total. Las Hipoacusias genéticas o hereditarias muestran todos los patrones de herencia. Pueden transmitirse de



manera autosómica dominante en un 10-20% de los casos, autosómica recesiva (que es la más frecuente) presentándose en un 70-80% de los casos, herencia ligada al sexo en un 1-5%, o herencia por mutaciones en el ADN mitocondrial en un 3%. Pueden ser precoces, cuando se manifiestan desde el nacimiento o tardías, cuando se desarrollan progresivamente a lo largo de la vida. En un 70% se presentan como formas puras, no sindrómicas o aisladas en donde la sordera es el único hecho constatable. Se conocen 96 *loci* de Hipoacusias neurosensoriales no sindrómicas distribuída a lo largo de todo el genoma; 41 corresponden a Hipoacusias dominantes (DFNA), 50 a Hipoacusias recesivas (DFNB), 4 a Hipoacusias ligadas al cromosoma X (DFN) y un único *locus* de Hipoacusia ligada al cromosoma Y. En relación a estos *loci* se han identificado más de 100 genes responsables de Hipoacusia no sindrómica y que codifican productos con funciones muy diversas. Un 30% se presentan como formas sindrómicas o asociadas, se han descrito más de 400 síndromes que incluyen la Hipoacusia como un signo característico o como una manifestación ocasional.

- Hipoacusias Adquiridas, que suponen otro 25% de las Hipoacusias. Originadas por estímulos patogénicos sobrevenidos, pueden ser prenatales (el patógeno actúa en el período embrionario o fetal), perinatales (cuando la lesión se produce en el momento del parto) y postnatales (cuando el daño se produce luego del nacimiento o a lo largo de la vida).
 - De origen desconocido, que constituyen el 25% restante.
- Según la etapa en que se instaura el déficit auditivo, las Hipoacusias se clasifican en tres categorías: ^[16]
- 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.

La detección precoz de la Hipoacusia antes de la etapa prelocutiva (primeros 2 años de vida) será de gran importancia para poder iniciar una rehabilitación temprana y así conseguir un desarrollo normal del lenguaje, es decir, el pleno desarrollo del potencial lingüístico, neuropsicológico y psicosocial global del niño [16,17,18]. Un déficit auditivo, aunque sea leve, puede tener consecuencias muy negativas para su desarrollo. Este criterio está plenamente aceptado hoy día, y además esta Hipoacusia puede afectar también al desarrollo emocional, social y académico de la persona [17,18].

Existen múltiples estudios retrospectivos que concluyen en la necesidad de adoptar planteamientos basados en los Programas de Detección Precoz de la Hipoacusia (PDH) [19,20]:

1. Con el test de distracción a los 7 meses: esta prueba consiste en medir la habilidad del niño para localizar un estímulo sonoro fuera de su campo de visión. La edad media de diagnóstico en estos niños fue de 18 meses [19].
2. Con el *screening* auditivo neonatal. Según los resultados que ofrecen estudios publicados en los que se evalúan programas de *screening* auditivo neonatal, la edad de identificación de los niños con Hipoacusia se sitúa alrededor de los 3-6 meses [19]. Existen dos grandes estrategias de *screening*:
 - *Screening* en niños con factores de riesgo de Hipoacusia: estrategia muy utilizada [18, 21-26], pero tiene el inconveniente de que sólo detecta el 50% de las Hipoacusias según la Academia Americana de Pediatría (AAP) [26]. Este



dato apoyaría el *screening* universal para poder abarcar los casos de Hipoacusia sin antecedentes de riesgo.

- *Screening* universal de la Hipoacusia en lactantes.

La mayoría de las Hipoacusias infantiles permanentes están presentes en el primer año de vida (antes del desarrollo del lenguaje), y de éstas, el 30%-50% son congénitas ^[24]. A la alta prevalencia antes mencionada se suma el hecho de que con frecuencia, y en determinados ámbitos, su diagnóstico se retrasa de 1 a 3 años, con las consecuencias negativas que esta circunstancia conlleva ^[23].

Por este motivo se han desarrollado los mencionados programas de *screening* auditivo neonatal para la detección precoz de la Hipoacusia infantil dentro del primer mes de vida que, junto con su diagnóstico en los primeros 3 meses e inicio del tratamiento en los primeros 6 meses de vida, son básicos para evitar o minimizar importantes alteraciones, no sólo del lenguaje sino también del desarrollo neuropsicológico global del niño ^[13,28-31]. En un comienzo, se desarrollaron programas de cribaje auditivo fundamentalmente en los recién nacidos con antecedentes de riesgo de Hipoacusia, para posteriormente pasar a un *screening* universal.

Existe suficiente evidencia científica en relación al alto beneficio de aplicar pruebas de detección del déficit auditivo en recién nacidos, dirigidos a la instauración de Programas de Detección Precoz de la Hipoacusia Infantil universales, es decir, cobertura 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.

Tradicionalmente los niños sordos han estado condenados a no tener ninguna oportunidad de desarrollar el lenguaje oral, buscándose alternativas de comunicación. A medida que se han ido logrando los avances en el tratamiento de las Hipoacusias, se han ido estableciendo en paralelo los programas de *screening* neonatal con el objetivo de detectar los niños candidatos a establecer las medidas necesarias lo antes posible, para conseguir la audición lo más cercana a la normalidad posible y el consecuente lenguaje oral que les permita su normal adaptación.



La incidencia de la Hipoacusia en el recién nacido y el lactante se estima entre 1,5-6:1.000 nacidos vivos (según se trate de severa o de cualquier grado). En la edad escolar la prevalencia de Hipoacusia de más de 45 dB es de 3:1.000 y de cualquier grado hasta de 13:1.000. Un estudio realizado en la Comunidad Europea con el criterio de 50 dB a los 8 años muestra un resultado de 0,74 a 1,85:1.000. En niños que sufren determinados factores de riesgo la incidencia puede del RN puede elevarse hasta el 4% para Hipoacusias severas y del 9% si se suman las leves y las unilaterales ^[1].

Como comentábamos, tratando de ser prácticos y desconociendo que se dejaban fuera hasta el 50% de las Hipoacusias, inicialmente se establecieron programas de cribado exclusivamente en grupos de riesgo, es decir, aquellos recién nacidos que presentaban antecedentes preestablecidos, en donde el riesgo de Hipoacusia era más frecuente (aproximadamente unas 40-50 veces mayor) que en la población general: la incidencia estimada de Hipoacusia congénita moderada a profunda oscila entre 1:1.000 y 3:1.000 ^[16,32-37] RN en la población general según datos recogidos en estudios de cribado en grandes poblaciones de España^[38], Estados Unidos^[39], Australia^[40] e Inglaterra ^[41, 42]. Se eleva al 5-8% si sólo se considera a aquellos RN con factores de riesgo ^[43, 44]; entre el 50 y 75% de los niños con Hipoacusia bilateral moderada a profunda tienen uno o más factores de riesgo^[45, 46]. Los neonatos con factores de riesgo representan el 4 - 7% de la población total de recién nacidos ^[45].

Un estudio multicéntrico español realizado en 1991^[14], mediante la práctica de PEATC detectó que la incidencia de Hipoacusia, con umbrales superiores a 30 dB HL, de causa prenatal o perinatal, es 7,69% en la población de riesgo, lo que supone 2,8 por mil nacidos en la población general. Con umbrales superiores a 60 dB, el porcentaje es del 2,13%, es decir un 0,77% por mil recién nacidos en la población general ^[47]. De manera que, en España nacen alrededor de 1.200 niños cada año con Hipoacusia neurosensorial, siendo unas 1.500 familias cada año las que están afectadas por la presencia de una discapacidad auditiva en uno de sus hijos^[14]. De ellas, el 80% de las sorderas infantiles están presentes en el momento del nacimiento. El 95% de los niños sordos nacen en familias normooyentes.



Por tanto, la Hipoacusia es tres veces más frecuente que el síndrome de Down, seis veces más que la espina bífida y alrededor de veinticinco veces más frecuente que el hipotiroidismo congénito [41, 48].

Hay que tener en cuenta que no solo hablamos de niños sanos, sino que otras discapacidades psicomotoras se asocian a la Hipoacusia congénita en el 30% de los niños sin factores de riesgo, en el 20% en aquellos con antecedentes familiares de Hipoacusia y en el 60% con historia de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) [14,37]. Éstos datos no hacen más que seguir apoyando la importancia de la detección de Hipoacusia de manera precoz, no tan solo por si misma y su incidencia de forma aislada, sino en estos niños, por las discapacidades asociadas.

La percepción sensorial es crucial para el desarrollo neurológico en general y auditivo en particular. Existe un período de tiempo crítico, que va desde el nacimiento hasta el cuarto año de vida, en el cual el proceso de adquisición del lenguaje, se produce de una forma óptima. Fuera de este plazo la plasticidad neuronal no es tan efectiva. La información auditiva en este período crítico es esencial para establecer las características morfológicas y funcionales definitivas de las áreas corticales del lenguaje y audición. Éstas no madurarán de forma adecuada si se mantiene la privación sensorial [17, 49, 50].

Los niños con Hipoacusia pueden comportarse como si no lo fueran hasta los 18 meses o más, lo que hace que, en ausencia de pruebas de detección, se diagnostiquen tarde (en promedio 3 años), cuando ya se ha superado la edad crucial de desarrollo del sistema nervioso que permite la adquisición del lenguaje [19, 56].

En recientes estudios se ha utilizado la respuesta a la estimulación vibroacústica como medida de bienestar fetal y demuestran respuestas significativas en movimientos fetales y variaciones en la monitorización cardiotocográfica del feto a término con dicha estimulación. En estos estudios se basan las estimulaciones con musicoterapia intraútero como parte de la estimulación temprana. La maduración (sinaptogénesis y mielogénesis) de la vía auditiva pretalámica se completa al final del primer año y la postalámica al final del tercer año [17,51,52]. Es por eso que definimos



este periodo de los cuatro primeros años de vida como crítico para el desarrollo y maduración auditiva.

Cuando el diagnóstico de Hipoacusia es tardío, las consecuencias pueden ser graves, pues “el niño que camina antes de hablar tardará mucho en expresarse oralmente”. Los problemas^[32] que se van a generar por el diagnóstico tardío son:

- Restricciones en el desarrollo de la comunicación oral.
- Dificultad en el aprendizaje lector.
- El pensamiento no puede expresarse, sin lenguaje potente y sin nivel lector.
- Resultado: desigualdad socio-educativo-laboral y aislamiento social.

Sin embargo, cuando la pérdida auditiva (moderada-profunda) se diagnostica y trata antes del primer año de edad, el cociente del lenguaje (receptivo-expresivo) se encuentra con un valor medio de 82 en comparación con un cociente medio de 62 cuando el diagnóstico y tratamiento son posteriores^[17]. A esta circunstancia ha contribuido el impresionante desarrollo tecnológico de los últimos años de los audífonos e implantes cocleares que, junto a la intervención logopédica del niño con Hipoacusia grave/profunda, está permitiendo que puedan aprender el lenguaje oral a través del estímulo auditivo en fases muy precoces (antes de los 2-4 años) aprovechando el período crítico ^[17,53,55].

Antes del cribado auditivo universal, la media de edad del diagnóstico de Hipoacusia era de unos 20 meses^[34], por encima de los 2 años^[54] o entre los 19 y 36 meses de edad^[55]; y la edad media del tratamiento audioprotésico de 23 a 30 meses ^[17]. En cambio, en la actualidad, cuando se realiza el cribado auditivo universal en el RN, la edad media al diagnóstico se sitúa en los 2-3 meses de vida^[18, 41, 57-59] y el inicio del tratamiento a los 5-7 meses ^[17, 60].

Existe evidencia científica que la intervención a los 3 ó 6 meses de edad mejora el desarrollo del lenguaje y del habla respecto a intervenciones iniciadas con posterioridad al año de vida^[15, 32]. En Colorado (EEUU) la edad media de colocación de prótesis auditivas es de 5 semanas de vida ^[17, 61].



Concluimos, por tanto, que la Hipoacusia congénita o, en término más amplios, “prelingual” (es decir, la que se desarrolla antes de la adquisición del lenguaje), es un ejemplo típico de patología que se beneficia de un diagnóstico precoz, y de un programa de *screening*, ya que ^[33]:

- Tiene una elevada prevalencia.
- Tiene una fase inicial o asintomática (la fase anterior al desarrollo del lenguaje), pudiendo adelantarse el diagnóstico mediante un método de detección o “*screening*”. Los niños sordos pueden comportarse como si no lo fueran hasta los 18 meses o más.
- Tiene secuelas graves en caso de diagnóstico tardío, que se concretan en ausencia de adquisición del lenguaje.
- Se deriva un beneficio clínico de su diagnóstico precoz, que se concreta en la correcta adquisición del lenguaje mediante la adaptación de audioprótesis o implantes cocleares. Los programas de *screening* permiten diagnosticar las Hipoacusias profundas a una edad promedio de 9,2 semanas, e instaurar el tratamiento a una edad promedio de 15,9 semanas.
- Hay una técnica de diagnóstico precoz (la combinación de otoemisiones acústicas evocadas y potenciales evocados) con suficiente sensibilidad y especificidad, con una aceptable relación coste/beneficio, sin riesgo de yatrogenia, y que puede ser aplicada al 100% de la población diana. El coste por caso detectado no es superior al de otras enfermedades para las que está establecido un programa de detección.



1.3. ETIOLOGÍA E HISTORIA DE LA HIPOACUSIA.

Cuando el déficit auditivo aparece antes de la adquisición del lenguaje (0-2 años), se denomina sordera prelocutiva o prelingual. De éstas, el 50% son de origen genético [16, 41]. En éstas, aproximadamente en el 25-30% de los casos, la Hipoacusia se asocia a otras malformaciones (sorderas sindrómicas), y el 70-85% son Hipoacusias aisladas (sorderas no sindrómicas)[62]. En el 50% restante, el 25% son de causa ambiental (adquiridas) y según el momento de actuación del agente (infeccioso, tóxico, metabólico...) se pueden dividir en prenatales, perinatales y postnatales[18]. En la actualidad, en el 25% de los casos no se puede determinar la causa [16, 62].

El 65% de los niños detectados por factores de riesgo en el primer año de vida presentaban otras discapacidades, incidencia significativamente superior que la encontrada en los identificados por cribado universal y sin factores de riesgo (30%) que serían los niños con el máximo potencial de recuperación [16].

En las últimas décadas, con el desarrollo socioeconómico, la incidencia de sordera neurosensorial adquirida ha ido disminuyendo debido a la mejora de los cuidados obstétricos/neonatales y a los programas de vacunación (causas infecciosas y/o derivadas de los cuidados). Este descenso se acompaña de un aumento relativo de las formas genéticas. La contribución hecha en particular por el gen *GJB2*, que codifica la proteína CONEXINA 26 responsable del 50% de los casos de sordera autosómica recesiva no sindrómica, ha modificado de forma sensible la evaluación de niños con Hipoacusia[17, 63]. Por todo esto y por las potenciales consecuencias negativas de la Hipoacusia prelocutiva, la importancia de la detección precoz de sorderas quedó establecida[64].

Los primeros métodos para la detección de la Hipoacusia se basaban en determinados cambios de conducta de un lactante en aparente respuesta a un estímulo. Estos procedimientos subjetivos requerían personal muy experimentado[65,66].



En los años 70 aparecen dos pruebas objetivas para valorar el sistema auditivo: el Cribograma y los Potenciales Auditivos. El primero de ellos fue puesto en entredicho desde el principio porque no era capaz de detectar las Hipoacusias leves o moderadas y con una tasa elevada de falsos positivos de hasta el 30% [66-69].

Los programas de *screening* de Hipoacusia comenzaron a realizarse en la población de riesgo, a instancias del Joint Committee on Infant Hearing en Estados Unidos (JCIH) que, desde 1971 viene realizando múltiples revisiones [15,32,47]. En 1973, publicó la primera lista de lo que llamó Registro de Alto Riesgo para la Hipoacusia. El motivo era centrar en niños con antecedentes de riesgo las pruebas auditivas para identificar sorderas, ya que, en estos niños, la posibilidad de tenerlas era 10 veces mayor que en la población general [70].

Tras Estados Unidos, los demás países desarrollados han puesto en marcha en los últimos años programas de detección precoz de la Hipoacusia basándose en la incidencia y en la idealidad de la patología como *screening*. Estando demostrado, por tanto, que en los casos de Hipoacusia congénita, la rehabilitación auditiva debería comenzar alrededor de los 6 meses, el diagnóstico de la misma debe realizarse antes. Este objetivo es muy difícil de conseguir si no se realiza un cribaje auditivo en la etapa neonatal. Hoy en día está ampliamente aceptado que la detección precoz de la Hipoacusia infantil dentro del primer mes de vida junto con su diagnóstico en los primeros 3 meses e inicio del tratamiento en los primeros 6 meses de vida son la clave para evitar o minimizar las alteraciones del lenguaje y del desarrollo neuropsicológico global del niño. La única forma de alcanzar estos objetivos es mediante la implantación del cribado auditivo universal en el recién nacido [41, 46, 71-73].

Hay que mencionar que el 10-20% de todas las sorderas permanentes infantiles, son de comienzo tardío o curso progresivo y, por estos motivos, escapan al *screening* neonatal. Además, en la edad escolar existen otras formas de Hipoacusia más leves o transitorias, por ejemplo, otitis serosa, que afecta aproximadamente al 5% de los niños[32]. Aunque estas formas de sordera no tienen las consecuencias gravísimas de la sordera congénita o prelingual moderada-severa, sí pueden provocar retraso escolar y/o dificultades del lenguaje. De manera que el *screening* neonatal no



debe hacer descuidar los métodos de *screening* que se aplican actualmente en el Programa de Atención al Niño Sano, y que suelen consistir en observación de las respuestas conductuales en los lactantes, evaluación del desarrollo del lenguaje y del desarrollo psicomotor mediante el test de Denver en los lactantes/preescolares, y audiometría en la edad escolar ^[32].

Finalmente ha sido en los últimos dos decenios cuando se han obtenido los verdaderos avances en el diagnóstico de la Hipoacusia en lactantes por medio de los métodos objetivos que han permitido la puesta en marcha de programas de detección precoz de sorderas como el de Rhode Island que lleva estudiados más de 50.000 niños^[70-74]. En Europa se están realizando esfuerzos conducentes a generalizar las campañas de detección de sorderas: Alemania, Austria, Dinamarca, España, Francia, Holanda, Reino Unido, Italia, Suecia, Turquía y algunos países del Este.

La posibilidad de universalizar este *screening* lo han permitido los avances técnicos, como el descubrimiento de las otoemisiones acústicas evocadas transitorias (OEAT) y los potenciales auditivos del tronco cerebral automatizados (PEATC) ^[75]. La instauración de programas de detección precoz de la Hipoacusia está basada fundamentalmente en el empleo de otoemisiones acústicas.

Las diversas organizaciones con credibilidad científica han hecho también sus recomendaciones que contribuyen decisivamente a la instauración de los programas de *screening* auditivo. El *Consensus Statement of National Institute of Health* de los Estados Unidos, que en 1993 recomendó la evaluación auditiva de todos los niños antes de los 3 meses de vida ^[75, 76]. El *Joint Committee on Infant Hearing (JCIH)* que recomendó en 1994 el despistaje universal para la identificación de la Hipoacusia del recién nacido, ya que el estudio limitado únicamente de aquellos con factores de riesgo sólo identificaban al 50% de los neonatos con Hipoacusia ^[28, 32, 57].

En el año 1995 se creó en España el Comité para la Detección Precoz de la Hipoacusia (CODEPEH); desde entonces, se establecieron los indicadores de alto riesgo de Hipoacusia en la etapa prenatal, perinatal y postnatal ^[41, 66]. La CODEPEH elaboró un protocolo en 1996 ^[15, 32, 47], para comenzar a realizar programas de cribaje auditivo en la población de riesgo, los cuales se definieron: historia familiar de Hipoacusia



neurosensorial congénita o instaurada en la infancia, infecciones intrauterinas (TORCH), malformaciones craneofaciales, peso al nacimiento inferior a 1500 gramos, hiperbilirrubinemia grave, hipoxia-isquemia perinatal, ventilación mecánica durante más de 5 días, administración de ototóxicos a la madre durante el embarazo o al niño, meningitis bacteriana y signos asociados a síndromes que cursen con Hipoacusia.

En 1998, se inició una campaña para la detección precoz de sorderas en recién nacidos con indicadores de riesgo. El ámbito de aplicación eran los hospitales del Instituto Nacional de Salud (INSALUD) [54]. Pronto se dieron cuenta que esta estrategia sólo detectaba el 40 – 50% de los casos de Hipoacusia [32,33,57]. Estos datos se consideraron suficientes para justificar y establecer el *screening* universal antes de los 3 meses de edad para detectar la Hipoacusia, refrendados por las recomendaciones del *European Consensus Development Conference on Neonatal Hearing Screening* en 1998 [17,48,57,71,78], la *American Academy of Pediatrics* (AAP) en 1999, la Comisión para la detección precoz de la Hipoacusia (CODEPEH) en 1999[78,79], la *Joint Committee on Infant Hearing* (JCIH) en 2000[72] y la Sociedad Española de Neonatología en 2001 [17,19,32,33,73,78,80,81].

En 1999, por iniciativa de la CODEPEH, se aprueba en el Parlamento una proposición no de ley sobre un plan de prevención, diagnóstico e intervención precoz en sorderas infantiles [19, 79]. En el 2000, en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, se crea un grupo de trabajo sobre Hipoacusias, integrado por representantes de las comunidades autónomas, la CODEPEH, Federación Española de Asociaciones de Padre y Amigos de los Sordos (FIAPAS) y Comité de Representantes de Minusválidos (CERMI) [17].

En abril de 2003 se establece consenso sobre contenidos básicos y mínimos de Programas de Detección de la Hipoacusia (PDH) [17]. El 14 de noviembre de 2003 la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo ha publicado un documento sobre el “Programa de Detección Precoz de la Hipoacusia” consensado con representantes de las Comunidades Autónomas, CERMI, FIAPAS y CODEPEH, estando representada la Sociedad Española de Otorrinolaringología (SEORL) y la Asociación Española de Pediatría (AEP) [17, 78].



1.4. FACTORES DE RIESGO DE HIPOACUSIA NEONATAL E INFANTIL.

A medida que se fueron sucediendo los estudios de los niños que padecían Hipoacusia, se fue observando que existían grupos que compartían una característica concreta en los que las probabilidades de padecer Hipoacusia eran mayores. En los años 80, crece el interés por determinar la incidencia de Hipoacusia congénita profunda, focalizándose en identificar estas poblaciones. El JCIH, en 1994 y en el 2000, define la existencia de varios factores que aumentan el riesgo de deficiencia auditiva^[72]. Estos incluían: bajo peso al nacer, prematuridad, hipoxia perinatal e ictericia^[15]. En el año 2010 la CODEPEH^[87] emite unas nuevas recomendaciones para la Detección Precoz de la Hipoacusia. Finalmente, la siguiente revisión corresponde a la actualización de los factores de riesgo de Hipoacusia infantil adaptados del 2007^[88].

Quedan definidos como:

1. Sospecha por parte del cuidador acerca de retrasos en el habla, desarrollo y audición normal.
2. Historia familiar de Hipoacusia permanente en la infancia.
3. Estancia en Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) durante más de 5 días, incluidos los reingresos en la Unidad dentro del primer mes de vida.
4. Haber sido sometido a oxigenación por membrána extracorpórea, ventilación asistida, antibióticos ototóxicos, diuréticos de asa (furosemida) o 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 por neurofibromatosis, osteopetrosis y los Síndromes de Usher, Waardenburg, Alport, Pendred, Jervell y Lange-Nielson 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 postnatales con cultivos positivos asociadas a pérdida auditiva, entre las que se incluyen las meningitis víricas (especialmente varicela y herpes) y bacterianas (especialmente *Haemophilus influenza b* (Hib) y neumocócica).
11. Traumatismo craneocefálico, especialmente fracturas del hueso temporal y base de cráneo que requiera hospitalización.
12. Quimioterapia.
13. Enfermedades endocrinas. Hipotiroidismo.



1.5. POTENCIALES EVOCADOS DEL 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 Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (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.

Los PEATC convencionales son el método más sensible de valoración de la audición en niños; sin embargo, son demasiado costosos y requieren emplear demasiado tiempo para que puedan ser utilizados como método inicial de *screening*^[19,35,75,82-84] Son objetivos y permiten detectar trastornos y realizar una evaluación funcional de la vía auditiva. Son independientes del estado de sueño o vigilia y no se influyen por sedación o anestesia.

Los PEATC nos van a proporcionar además de información audiométrica, datos significativos acerca de la integridad, maduración y sensibilidad de la vía auditiva. Los informes conseguidos de su aplicación durante el tiempo de seguimiento mínimo para llegar a un diagnóstico de certeza, son de utilidad para calificar el tipo de pérdida auditiva, por lo que predicen el deterioro de la inteligibilidad del niño y alertan sobre la afectación de su desarrollo verbal^[85].

Los PEATC envían un estímulo sonoro tipo *clic* a 35 dB al oído hasta unos auriculares adhesivos alrededor del pabellón auditivo o por sonda que se introducen en el CAE, y se recoge, mediante electrodos adhesivos a piel y desechables, colocados en frente, nuca y hombro, la respuesta eléctrica generada a lo largo de la vía auditiva hasta tronco del encéfalo. Mediante un algoritmo matemático automatizado, se consigue la conclusión de si es una respuesta normal tras el análisis de al menos 1.000 respuestas, o si por el contrario es una respuesta alterada tras el análisis de 15.000 respuestas^[19,86]. Gráficamente aparecerá como una multionda a la que ocasionalmente



se añaden otras dos, cuyo origen se atribuye a diferentes zonas de la vía auditiva, del VIII par y del tronco cerebral. La primera onda corresponderá al potencial de acción del nervio auditivo. La onda más constante es la denominada V, que es la que se utiliza en audiometría objetiva. Son unas respuestas muy fiables y estables, y no se modifican con la sedación ^[1].

Esta prueba es inocua, sencilla, objetiva, rápida, reproducible y fiable. Tiene una sensibilidad del 100% y especificidad del 90%, con una baja tasa de falsos positivos y de falsos negativos igual a 0 ^[28,70].

Los PEATC han tenido un profundo impacto sobre los procedimientos diagnósticos en patologías auditivas. Hecox y Galambos fueron los primeros en observar que se podían obtener medias “umbral” de la onda V desde lactantes hasta adultos.^[89] Inicialmente se pensó en ellos como el mejor procedimiento para el diagnóstico de sorderas en neonatos y niños por su objetividad y fiabilidad.^[28,66,90] Su principal ventaja radica en que es una medida de la respuesta electrofisiológica del sistema auditivo, informando de su umbral audiológico^[70,91-93]. Sus inconvenientes son: el tiempo requerido (un tiempo de 30 minutos por oído como media), su interpretación muy técnica y su precio^[94-96], ello hizo que se utilizasen sólo en niños con antecedentes de riesgo, hasta la aparición de los modernos aparatos automáticos adaptados a identificar la onda V en 30 dB de intensidad ^[16,70].

La interpretación de los PEATC se puede hacer bajo 2 criterios: ^[16, 97] criterio de alteración audiológica que trata de estimar el umbral auditivo o criterio de afectación neurológica que considera la conducción central de la vía auditiva hasta el troncoencéfalo.

Los estudios con PEATC se realizan en RN buscando anomalías bajo criterio audiológico^[28,85,98-101] teniendo como finalidad primordial el diagnóstico temprano de los trastornos de la audición. Otros estudios tienen una interpretación doble pretendiendo también determinar el significado pronóstico del nivel lesional ^[16, 88, 102].



En individuo normo-oyente a intensidades altas (80 dB) se recoge un complejo ondulatorio de 7 ondas como respuesta evocada auditiva de troncoencéfalo siendo las cinco primeras las más constantes ^[16]:

1. Onda I: actividad del nervio auditivo. Se originan en las neuronas de primer orden coclear, concretamente en el Órgano de Corti.
2. Onda II: núcleo coclear.
3. Onda III: oliva superior en la protuberancia.
4. Onda IV con complejo IV-V: núcleo lateral.
5. Onda V: colículo inferior^[103,104].
6. Onda VI: cuerpo geniculado interno.
7. Onda VII: variaciones de la vía auditiva en las zonas tálamo-corticales.

La latencia entre el estímulo y el *peak* (pico) 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.

Los PEATC a pesar de ser una excelente prueba de diagnóstico, no son infalibles. Existen estudios que cuestionan la sensibilidad de los potenciales evocados y la sitúa entre el 82-90%. Están basados en niños diagnosticados de sordera tardíamente que habían pasado el estudio de detección que se les realizó en el período neonatal por presentar factor de riesgo de sordera. Los autores concluyen que, entre los factores que pueden estar implicados en estos supuestos falsos negativos, se encontrarían errores en la interpretación del test de detección, la configuración de la audiometría de tonos puros a la que se sometió posteriormente o que se tratara de una sordera adquirida o una pérdida progresiva (sordera de comienzo tardío) ^[1].



1.6. OTOEMISIONES EVOCADAS AUTOMÁTICAS.

En el siglo XIX von Helmholtz describe 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.

En el siglo XX von Békésy 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. Thomas Gold, en 1948, afirma que 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 lo acertado que estaba en su hipótesis.^[135]

Las otoemisiones fueron descubiertas por Kemp en el año 1978, que había retomado los trabajos de Gold. Éstas aparecen como un subproducto de la actividad normal del oído y se pueden dividir en espontáneas (SOAE) y evocadas por un *click* o un impulso tonal (EOAE) ^[111]. El papel 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 en 1985, demostrando la electromotricidad de las CCE, observando 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, ACTINOMISINA),



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.^[135]

En las publicaciones de su trabajo Kemp también informa que en el caso concreto de las evocadas, se pueden llegar a identificar en el 90-100% de los oídos sanos^[112,113]. Rápidamente empiezan a derivarse las aplicaciones prácticas, teniendo en cuenta que se observaba que las otoemisiones pueden ser visualizadas en neonatos normales^[114], las convierten en un posible método de indagar sorderas en lactantes. Sus inconvenientes son la falta de identificación de las lesiones retrococleares^[115-118] y el no detectar el umbral audiológico ^[70].

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.

Las OEA son, como se ha señalado, señales acústicas originadas en la cóclea, bien de forma espontánea, o bien provocadas mediante estímulos. Las OEA tienen su origen en la actividad contráctil de las CCE de la cóclea; por tanto, el hecho de determinar la presencia de emisión nos informa del funcionamiento normal de la cóclea, equivalente a umbrales de audición menores de 30 dB. Éstas se recogerán mediante un receptor colocado en el CAE. El estímulo utilizado es un *click*, emitido por un micrófono en el CAE, de 80 microsegundos de duración con una frecuencia de presentación de 21 *clicks*/segundo, que se presenta a través de una sonda ajustada en el CAE^[56]. Esta técnica es sencilla y rápida, reproducible, objetiva, inocua y fiable. Tiene una sensibilidad del 80-100% y especificidad del 83-90%^[28,47,66,75,82,119]. Tiene el inconveniente que precisa de la combinación de los PEATC para poder explorar la vía auditiva completa, ya que las OEA se detienen en la cóclea (células ciliadas externas); por sí mismas no detectan trastornos retrococleares ^[19,86]. Las otras desventajas



importantes son que no es capaz de definir los umbrales, y que, en la práctica antes de las 24 horas de vida, a consecuencia de la ocupación del CAE por líquido amniótico u otras secreciones, obliga a repetir la prueba entre un 5 y un 20% de cada 100 recién nacidos estudiados. Por esta razón, se recomienda realizar a partir del tercer día de vida. La tasa de falsos positivos con OEA aumenta a un 5-20%, en caso de realizarse en las primeras 24 horas de vida. Esto no sucede si unas OEA se realizan entre las 24 -48 horas de vida, ni con los PEATC que pueden hacerse en cualquier momento. Como hemos definido, estos inconvenientes pueden superarse si se utilizan las dos técnicas en un programa de detección de fases ^[32].

A pesar de los citados inconvenientes, las OEA se consideran la principal técnica de *screening* auditivo por su bajo coste y por el escaso tiempo de realización, que oscila entre 2 y 3 minutos por oído, siendo sencilla de realizar y con simplicidad de interpretación en los resultados ^[4,85,120-131].

Si queremos que el registro de las OEA sea adecuado, se deben cumplir una serie de requisitos. Lo primero, es necesario comprobar que el estímulo se presenta de forma adecuada y para ello debe tener una morfología de deflexión positiva y otra negativa en el primer milisegundo de estimulación, siendo la intensidad lo más cercana a 80 dB y la estabilidad del mismo en tiempo, superior al 85%. Por otro lado, el nivel de ruido debe ser inferior a 39 dB y la diferencia de las dos respuestas A y B debe ser inferior a 5 dB. ^[56]

Las otoemisiones acústicas se clasifican en dos tipos según se requiera o no una señal estímulo para lograr su registro, OEA espontáneas (OEAE), registradas en ausencia de cualquier estímulo y 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. 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.^[136]

Los dos tipos de otoemisiones provocadas más utilizadas en la práctica son las otoemisiones acústicas provocadas mediante *click* auditivo, que son las que se utilizan como técnica de *screening* neonatal, y las otoemisiones provocadas mediante dos tonos puros de dos frecuencias distintas, que son los productos de distorsión^[56].

Todo oído con un umbral de aparición de la onda V de los PEATC mejor que 30 dB HL genera OAE^[114] lo que permite detectar la presencia de Hipoacusia cuando el umbral supera 30 dB HL^[130]. Si las OEA están ausentes, es decir, no se recogen respuestas ante estímulos de 30 dB, indican sospecha de Hipoacusia mayor de 30dB de origen transmisivo y/o coclear, recomendándose su repetición. Si persiste su ausencia debe practicarse un estudio con PEATC, los cuales determinan el nivel de pérdida (en agudos: 2-4 kHz) y la sitúan a lo largo del sistema auditivo hasta el tronco cerebral.^[132]

Las dos aplicaciones clínicas principales de las OEA van a ser el *screening* como despistaje de la Hipoacusia neonatal^[133] y la monitorización de los efectos de la ototoxicidad. Se ha visto que en el *screening* neonatal, la mejora técnica de los equipos ha permitido disminuir los falsos positivos hasta un 8% en el ámbito clínico^[130, 134].

La prueba de OEA clasifica los registros obtenidos en^[75]:

1. Normal: cuando la reproducibilidad es igual o superior al 70% y existen otoemisiones visibles en todas las bandas de frecuencia o sólo faltan en una de ellas.



2. No válido: cuando la reproducibilidad está comprendida entre el 50% y el 69% y/o no son visibles las otoemisiones en dos bandas de frecuencia.
3. Falta: cuando la reproducibilidad es inferior al 50% y/o no son visibles las otoemisiones en tres o más bandas de frecuencia.

Las OEA también presentan una serie de limitaciones al ser utilizadas como técnica de *screening*. Requiere que el niño esté dormido y debe realizarse en una sala con escaso ruido ambiental, ya que el registro se afecta por el ruido ambiente y el ruido biológico generado por el niño. Es aconsejable realizarla a partir del tercer día de vida, porque, como hemos explicado, en el primer y segundo días de vida el CAE suele estar ocupado por detritus, ya que otro de los inconvenientes es que el registro se afecta por la ocupación del CAE y del oído medio. Pero la principal limitación de la técnica de OEA es la de no detectar lesiones retrococleares, es decir, no detecta la neuropatía auditiva. La neuropatía auditiva se define como una pérdida auditiva en la que las otoemisiones acústicas están presentes, pero con anomalías en los potenciales evocados auditivos ^[56].



1.7. SCREENING AUDITIVO NEONATAL.

La Hipoacusia infantil es una de las patologías que reúnen todos los requisitos que se exigen a las enfermedades para poder ser sometidas a examen colectivo, o de *screening*, para la detección neonatal. Estas condiciones son:

1. Frecuencia y gravedad del trastorno. Las Hipoacusias son frecuentes en la población y producen importantes repercusiones en el desarrollo global del niño.
2. La detección e intervención tempranas del trastorno, antes de que sea detectable por criterios clínicos, debe mejorar el pronóstico.
3. Las técnicas de detección deben poseer la sensibilidad y especificidad suficientes, debiendo existir un criterio claro que diferencie bien a los sujetos normales de los patológicos.
4. La intervención y el tratamiento de la enfermedad deben ser eficaces y estar disponibles.
5. El programa de detección debe tener una aceptable relación coste/beneficio y debe ser aplicable al 100% de la población, sin poner en riesgo a la población que se somete a prueba.

Las técnicas que utilizamos en el *screening* auditivo son las OEA y los PEATC. En la actualidad hay equipos multifunción que incorporan ambas tecnologías. Las características que las pruebas de cribado deben cumplir son seguridad, sencillez, reproductibilidad, aceptabilidad, validez y valor predictivo, coste y aplicabilidad [78, 140, 141].

Inicialmente los PEATC podrían ser empleados como técnica de *screening* auditivo, ya que poseen una sensibilidad y especificidad óptimas, pero su coste es mayor, así como el tiempo de realización. Además requiere un entrenamiento del técnico que realiza la prueba mayor que para las OEA, aunque se han desarrollado versiones automatizadas que facilitan la exploración para el *screening* [70].



Los métodos de despistaje con OEA/PEATC automatizados, tras un período adecuado de rodaje, presentan una alta especificidad (80-100%) para las Hipoacusias moderadas, severas y profundas (incluyendo los casos no estudiados y las Hipoacusias de probable desarrollo tardío) [32].

El programa de cribado de Hipoacusia recomendado por los comités expertos y que se sigue por el Complejo Hospitalario Materno Insular de Las Palmas, se estructura en base a 5 niveles [32]:

1. Primer nivel o fase de detección inicial con otoemisiones acústicas evocadas.
2. Segundo nivel o fase de seguimiento o confirmación mediante un segundo pase con otoemisiones.
3. Tercer nivel o fase de identificación o diagnóstico definitivo mediante potenciales evocados.
4. Cuarto nivel o fase de intervención y tratamiento.
5. Quinto nivel o fase de evaluación de la estrategia.

Según los protocolos empleados el porcentaje de derivación al diagnóstico se sitúa entre el 0.6% y el 1,5%^[18,33,40,142], por debajo de las tasa de derivación para el diagnóstico recomendadas (<4%) por la CODEPEH y la JCIH ^[17,52,79].

Por tanto, la estrategia de detección auditiva universal neonatal debe reunir las siguientes características ^[32,56]:

1. Estudiar ambos oídos, en al menos el 95% de todos los RN.
2. Detectar todos los casos (o al menos el 80%) de déficit auditivo bilateral, superior a 40 dB.
3. Tasa de falsos positivos igual o inferior a 3% y una tasa de falsos negativos del 0%
4. Tasa de remisión para estudio auditivo y confirmación del diagnóstico <4%.
5. Que el diagnóstico definitivo y la intervención se realicen no más allá de los 6 meses de edad.



Las Hipoacusias que escapan al diagnóstico con la detección neonatal (falsos negativos), pueden ser consecuencia de una interpretación incorrecta de la prueba, tratarse de Hipoacusias de aparición tardía, Hipoacusias progresivas o Hipoacusias adquiridas postnatales ^[32].

La clave de los tratamientos está en que los avances tecnológicos en audífonos y en implantes cocleares está permitiendo que los niños con sorderas graves/profundas puedan aprender el lenguaje oral a través del estímulo auditivo en fases muy precoces (antes de los 2-4 años) aprovechando el período crítico. Niños con Hipoacusias graves/ profundas prelocutivas con implantes cocleares realizados antes de los 6 años (sobre todo antes de los 2 años) tienen unos logros logaudiométricos próximos a niños normooyentes. Son capaces de reconocer y comprenden la palabra hablada en un contexto abierto sin el apoyo visual de la lectura labial o de la gestualidad, y obtener un mayor desarrollo del lenguaje hablado, circunstancias que les permiten integrarse en un entorno oral ^[17].

Desde el punto de vista económico, diversos estudios establecen que el coste por niño detectado es similar al de otros programas para los que está establecida la detección obligatoria. Será a partir del décimo año del inicio del *screening* cuando el ahorro en intervención terapéutica y educacional produce un cambio en la relación coste/beneficio ^[17].

Una estimación realizada en España por la CODEPEH en 1999 concluye que el coste por prueba de OEA oscila entre 3 Euros y 15 Euros. El coste por niño cribado resultaría aproximadamente de 7,3 Euros ^[19]. El coste de cada prueba varía entre 15 y 42 Euros con PEATC no automáticos; y entre 3 y 15 Euros con OEA. En cualquier caso, actualmente está demostrado que el coste de la detección de la Hipoacusia no es superior al de otras enfermedades congénitas para las que si está establecida la detección obligatoria, como es el caso del hipotiroidismo y de la fenilcetonuria ^[32].

El programa de cribado universal de Hipoacusia tiene un mayor potencial de coste / beneficio a largo plazo sobre un cribado selectivo (por factores de riesgo) o no cribado, si la identificación precoz determina una mejora del lenguaje, menos coste educacional y un incremento de la productividad laboral ^[17].



El Hospital Materno-Infantil de Gran Canaria inició el programa de detección Universal de la Hipoacusia neonatal mediante otoemisiones acústicas evocadas por *clic* en Noviembre del 2006, utilizando un equipo Echo-screening. Desde Enero del 2007 hasta Diciembre del 2010 se han realizado las pruebas sobre un total de 26.717 niños, de los que 857 presentaban como factor de riesgo el antecedente familiar de Hipoacusia neurosensorial en la infancia (AFHNI).

Los niveles de *screening* que se establecen son:

1. Primer Nivel (*Screening*) [22, 24, 34, 44, 46]: se iniciará por la anamnesis y exploración física para descartar y/o confirmar factores de riesgo, siguiendo el protocolo y las directrices de la CODEPEH.

- Neonato sin factores de riesgo: el screening propiamente dicho se realizará mediante OEA o PEATC automatizados A-ABR.
 - ❖ En los recién nacidos a término deberá realizarse antes del alta.
 - ❖ En los pretérmino deberá realizarse a partir de las 37 semanas de edad postconcepcional.

Los neonatos que superen la prueba serán dados de alta. Los neonatos que no superen la prueba pasarán al segundo nivel.

- Neonato con factores de riesgo: dado que las OEA sólo exploran la cóclea y por tanto no detectan la Hipoacusia retrococlear, si el factor de riesgo que presenta el niño se asocia a este tipo de Hipoacusia se realizará PEATC automatizados A-ABR, o bien PEATC convencionales.

2. Segundo Nivel (Confirmación): los niños que no pasen el primer nivel serán sometidos de nuevo a OEA o bien a PEATC automatizados A-ABR; los que den resultado normal serán dados de alta. Los que den resultado anormal pasarán al siguiente nivel.

3. Tercer Nivel (Diagnóstico): se realizará antes de los 3 meses de edad, mediante las técnicas específicas de PEATC convencionales.



Si el PEATC es normal, con umbral de onda V persistente a 30 dB, en ambos oídos, se da de alta al paciente. Si el PEATC no es normal, o bien no se objetiva umbral de la onda V persistente a 30 dB, se realizará un diagnóstico de confirmación antes de los 6 meses, especialmente si presenta algún factor de riesgo y teniendo en cuenta que de un 10 – 20% de las Hipoacusias neurosensoriales congénitas son de presentación tardía.

4. Cuarto Nivel (Tratamiento): realizado por el Servicio de ORL. Consistirá en prótesis auditivas, audífonos, implantes cocleares, etc, para establecer un nivel auditivo adecuado.

5. Quinto nivel (Evaluación del programa): desde todos los servicios participantes se remitirá información mensual a la Sección de Promoción de la Salud de la Dirección General de Salud Pública y Consumo de las actividades realizadas. Con esta información se emitirá un informe anual de evaluación del programa, que será presentado oficialmente a las instituciones y a los profesionales implicados en el programa.

El porcentaje de derivación de la primera prueba de OEA es aproximadamente del 10% y el de la segunda prueba de OEA es de aproximadamente del 14%. La sensibilidad para el programa de *screening* universal (OEA-PEATC) es del 95% [19].

En el Cribaje de Hipoacusia, si el resultado de las otoemisiones es NORMAL o PASA en ambos oídos se considera que el neonato pasa la prueba y sale del protocolo, salvo en 2 circunstancias [75]:

1. Si el recién nacido es de alto riesgo para la sordera, según los indicadores del *Consensus Statement del National Institute of Health* de los Estados Unidos de América y de la CODEPEH, asiste al mes a consulta de ORL y se evalúa cada seis meses mediante el Test de Tanaka y exploración otorrinolaringológica hasta la adquisición del lenguaje.
2. Sospecha de lesión retrococlear, en la que indican PEATC al tercer mes de vida.



Si el resultado es de NO VÁLIDO, FALLA o NO PASA en algún oído se considera que el neonato no pasa el *screening* auditivo y se repiten las OEAT a la semana. En estas segundas OEAT sale el niño del protocolo si se obtiene NORMAL o PASA en los dos oídos, y si no lo obtiene acude el mes a consulta ORL donde se explora al niño y se decide el paso a PEATC ante la sospecha de Hipoacusia^[75].

Aquellos recién nacidos que tienen PEATC-a con resultado NO PASA, se remiten a Otorrinolaringología antes de los 3 meses para diagnóstico (2ª Fase); si se confirma la Hipoacusia mediante una serie de pruebas de audición y otros estudios complementarios (radiológicos, genéticos, oftalmológicos...), accederán a la 3ª Fase de Tratamiento a los 6 meses de edad ^[86].

La manera en la que vamos a interpretar los resultados según los PEATC ^[75] y que nos va a condicionar la actuación clínica es:

- Normoyente: onda V visible a 20 dB en ambos oídos. Sale del protocolo si no tiene antecedentes de riesgo para la sordera.
- Sordera leve: onda V visible a 40 dB. Sale del protocolo pero con control domiciliario del lenguaje por parte del pediatra y de los padres.
- Sordera moderada: onda V visible a 60 dB. Se repiten los PEATC a los 9 meses de edad.
- Sordera grave: onda V visible a 80 dB. Nuevos PEATC a los 4 y 5-9 meses.
- Sordera profunda: no se identifica onda V en ninguna intensidad. Se repiten los PEATC a los 4 y 5 meses de edad.

Puede suceder que haya una discordancia en los resultados de OEAT y PEATC de manera que se considera^[75]:

- Verdadero positivo: OEAT patológicas con PEATC patológicos.
- Falso negativo: OEAT normales con PEATC patológicas.
- Verdadero negativo: OEAT normales con PEATC normales.
- Falso positivo: OEAT patológicas con PEATC normales.



Podemos concluir que los objetivos del cribado auditivo en el recién nacido que se pretenden alcanzar son los siguientes ^[86]:

1. El cribado auditivo neonatal debe ser universal, es decir, para todos los recién nacidos.
2. Se deberán estudiar ambos oídos mediante la técnica de PEATC, o con las técnicas de OEA y PEATC combinadas, en las comunidades que así lo tengan dispuesto.
3. Valorar los indicadores de riesgo de Hipoacusia.
4. Realizar la prueba de cribado antes del alta hospitalaria.
5. Obtener una tasa de falsos positivos igual o menor a 3% y una tasa de falsos negativos igual a 0.
6. Conseguir una buena calidad del cribado que permita que la remisión a ORL para diagnóstico no supere el 4%.
7. Derivación al Servicio de ORL, para seguimiento auditivo, aquellos niños con indicadores de riesgo de Hipoacusia de posible aparición tardía.
8. Dar información a los padres respecto a la prueba, resultado, derivación ORL, y apoyo a la familia.
9. Registro informático de los datos del recién nacido, resultados del cribado y de diagnóstico y su tratamiento, para la evaluación permanente.



1.8. HIPOACUSIAS GENÉTICAS NO SINDRÓMICAS.

Tradicionalmente la Hipoacusia perceptiva hereditaria se sospechaba cuando existía un individuo sordo con historia familiar de sordera o en casos de Hipoacusia esporádica cuando no se conseguía hallar un diagnóstico etiológico. Los avances en genética clínica han hecho desaparecer este paradigma. La identificación de variaciones genéticas específicas asociadas con Hipoacusia ha hecho posible confirmar el diagnóstico de Hipoacusia hereditaria por medio de aproximaciones específicas.

Los avances en el campo de la Genética y la Biomedicina han contribuido además a un mejor conocimiento del desarrollo, función y patología del oído interno. La Hipoacusia hereditaria es genéticamente una enfermedad muy heterogénea con una gran cantidad de genes capaces de provocar alteraciones auditivas. Además, para complicar aún más las cosas, se ha comprobado que diferentes variaciones en un mismo gen pueden ocasionar fenotipos distintos.

La Hipoacusia congénita tiene una prevalencia de 1-3:1.000 recién nacidos^[143]. Aproximadamente el 60 % de las Hipoacusias prelinguales tienen un origen genético^[144], el 40% restante se atribuye a causas ambientales (infecciones prenatales, postnatales, sufrimiento fetal, hiperbilirrubinemia o fármacos ototóxicos). En el adulto y en el anciano, probablemente un gran porcentaje de Hipoacusias tengan influencia genética.

Estos porcentajes han ido modificándose en los últimos años en paralelo al desarrollo tecnológico experimentado en este tiempo por la Genética y la Genómica. Es importante tener en cuenta que la presencia de una causa ambiental no excluye necesariamente la existencia de una predisposición genética subyacente. Cuando se analizan genéticamente pacientes con Hipoacusias etiquetadas como ambientales es relativamente frecuente la identificación de mutaciones patogénicas. ^[146-148] Esto es cierto tanto en el caso de las Hipoacusias de inicio precoz, como en las de inicio tardío, donde la interacción entre los factores ambientales y genéticos resulta aún más compleja^[149,150].



Las Hipoacusias genéticas o hereditarias se pueden clasificar como conductivas, perceptivas o mixtas; como sindrómicas o no sindrómicas; y finalmente, como prelinguales o postlinguales. Las Hipoacusias se etiquetan como sindrómicas cuando se asocian con malformaciones del oído externo o con manifestaciones en otros órganos o sistemas. Por el contrario, las no sindrómicas no se asocian a otros problemas médicos, aunque pueden presentar anomalías en el oído medio o interno.

Aproximadamente el 30% de las Hipoacusias genéticas prelinguales son sindrómicas. La Hipoacusia es un síntoma identificable en más de 400 síndromes diferentes^[146,151]. En el 70% de los casos restantes, la Hipoacusia no se asocia a ninguna otra manifestación clínica (Hipoacusias no sindrómicas).

Dentro de las Hipoacusias prelinguales no sindrómicas el 80% se hereda según un patrón autosómico recesivo (AR), el 18% siguen un patrón autosómico dominante (AD), y el 2% restante corresponde a las Hipoacusias de herencia ligada al cromosoma X y al genoma mitocondrial^[152]. Actualmente se desconocen los porcentajes correspondientes a cada patrón de herencia en el caso de las Hipoacusias postlinguales no sindrómicas. Sin embargo, el porcentaje de familias con un patrón autosómico dominante es mayor que en las prelinguales.^[146,153]

Para denominar las Hipoacusias no sindrómicas, los diferentes *loci* (regiones cromosómicas donde se localizan los genes asociados con la enfermedad) se designan como DFN (derivado del término inglés *deafness*, sordera), seguido por un número que guarda relación con el orden cronológico de su descubrimiento. Los *loci* autosómicos dominantes se denominan DFNA, los autosómicos recesivos DFNB y los ligados al cromosoma X como DNFX o DFN. La página web de la *Hereditary Hearing Loss* (www.hereditaryhearingloss.org) actualiza el listado de genes relacionados con la Hipoacusia a medida que van siendo descubiertos. Se trata de un listado permanente de carácter público (Ver en el anexo II).

A la hora de plantear el estudio de las Hipoacusias hereditarias es necesario conocer algunos términos genéticos clásicos que ayudarán a comprender las Hipoacusias con este origen:



- Penetrancia incompleta: sólo un porcentaje de los individuos portadores del gen alterado manifiesta la enfermedad. Por ejemplo, sólo desarrollan Hipoacusia el 60% de los individuos portadores de una mutación en heterocigosis en el gen *PAX3* (síndrome de Waardenburg tipo 1 y tipo 3).^[154]

- Expresividad variable: la severidad de las manifestaciones clínicas difiere entre individuos portadores de una misma mutación. Por ejemplo, los individuos portadores de una mutación en heterocigosis en el gen *WFS1* pueden presentar como único síntoma una Hipoacusia perceptiva poslocutiva moderada^[155] o, por el contrario, manifestar otros signos característicos del síndrome de Wolfram (diabetes mellitus y/o atrofia óptica)^[156].

- Heterogeneidad del *locus*: mutaciones en genes diferentes pueden producir una misma manifestación clínica. De hecho, se conocen al menos 50 genes capaces de producir una Hipoacusia prelocutiva no sindrómica de herencia autosómica recesiva (*GJB2*, *GJB6*, *OTOF*, *TECTA*, *MYO7A*, etc.)^[152].

- Heterogeneidad alélica: una misma mutación puede dar lugar a enfermedades diferentes. Por ejemplo, la mutación recurrente 35delG en el gen *GJB2* (conexina 26), puede ocasionar una Hipoacusia no sindrómica AR (DFNB1), no sindrómica AD (DFNA3), o un síndrome con manifestaciones cutáneas, vasculares o tiroideas^[148].

Por lo tanto, en el caso de las Hipoacusias genéticas, la penetrancia incompleta, la expresividad variable y la heterogeneidad genética y alélica dificultan el establecimiento de correlaciones entre una determinada variante (genotipo) y sus manifestaciones clínicas y audiométricas (fenotipo).

Este hecho justifica en parte, la dificultad para la integración del consejo genético en la práctica clínica habitual, a pesar de los beneficios para los pacientes y sus familiares. La construcción de un buen árbol genealógico es el punto de partida para un adecuado asesoramiento genético. En condiciones ideales debería cubrir tres generaciones y, como mínimo, debe incluir las exploraciones audiológicas y otológicas de los familiares de primer grado del caso índice. La penetrancia incompleta, la expresividad variable y la heterogeneidad genética y alélica son factores que deben ser



tenidos en cuenta a la hora de valorar un árbol genealógico y, sobre todo, durante el asesoramiento genético de los familiares. No podemos olvidar que la historia familiar es dinámica, y por ello ha de ser reevaluada en revisiones. Durante la evaluación de una determinada genealogía siempre ha de tenerse en cuenta la posibilidad de falsas paternidades, adopciones o, incluso, la posibilidad de que la variación haya surgido *de novo*, siendo por lo tanto el paciente el caso índice en la familia.^[157]

1.8.A. GENES IMPLICADOS EN LA HIPOACUSIA.

Casi todos los genes implicados en las Hipoacusias genéticas no sindrómicas se han identificado en los últimos años. La mayoría de ellos codifican proteínas que están involucradas en el desarrollo, estructura o función de la cóclea. La evolución en el conocimiento de los genes que causan Hipoacusia permiten entender la arquitectura genética básica de la Hipoacusia y la probable función de las proteínas codificadas en el oído interno. Los genes responsables de la sordera se agrupan en categorías funcionales dentro de la biología de la audición.

1.8.A.1. Genes que codifican componentes de membrana.

Son genes que se hayan implicados en el mantenimiento de una adecuada homeostasis iónica y metabólica de los líquidos de la cóclea para una correcta función auditiva. Fundamentalmente se van a encargar de regular el metabolismo del potasio, por lo que en muchas ocasiones se les clasifica como “genes que codifican proteínas que intervienen en el metabolismo del potasio”.

- Genes *CONEXINA*.

La familia del gen *CONEXINA* está compuesta por un grupo de genes que codifican proteínas que están implicadas en la formación de canales en la membrana plasmática que permiten el intercambio de moléculas entre las células. Para formar un canal intercelular de comunicación, cada una de las células adyacentes contribuye con un conexón que está formado por seis subunidades de *CONEXINA*. La alineación de un conexón de una célula con el conexón de otra adyacente permite la formación de un



canal; es decir, cada canal está formado por dos hemicanales o conexones. El agrupamiento de varios de estos canales forma una *gap junction*, o unión de tipo hendidura, que permite el intercambio intercelular de pequeñas moléculas y fluidos y tiene un papel muy importante en la comunicación intercelular^[158-160]. En la cóclea, las uniones tipo hendidura están formadas por 4 tipos de CONEXINAS: CONEXINA (Cx) 26 (gen *GJB2*), Cx30 (gen *GJB6*), Cx31 (gen *GJB3*) y Cx43 (gen *GJA1*). Su alteración conllevaría la aparición de Hipoacusia a través de varios mecanismos (alteración de los flujos de potasio, deterioro de la barrera endotelial en la estría vascular, etc.)^[172]. Las mutaciones en los genes *GJB2*, *GJB6* y *GJB3* constituyen en su conjunto la causa más frecuente de Hipoacusia hereditaria no sindrómica en nuestro medio. Las mutaciones en *GJA1* producen diferentes síndromes que pueden asociar Hipoacusia conductiva (displasia oculodentodigital, síndrome de Hallermann-Streiff o síndrome del ventrículo izquierdo hipoplásico).^[153]

El gen de la CONEXINA 26, también conocido por *GJB2* (*gap junction beta 2 protein*), ha sido el primer gen relacionado con las Hipoacusias no sindrómicas y se localiza en el brazo largo del cromosoma 13 (13q12). Estudios inmunoquímicos han demostrado que *GJB2* se expresa en la estría vascular, en las células de sostén y en el limbo espiral de la cóclea. Sus mutaciones son la causa más frecuente de Hipoacusia no sindrómica AR (DFNB1A)^[154]. Hasta la fecha se han identificado más de 100 variaciones patogénicas en este gen^[152,165].

La primera es la DFNB1, que representa la forma más común de Hipoacusia recesiva no sindrómica; de hecho supone más del 80 % de todas las Hipoacusias recesivas^[161-164]. La variación más frecuentemente encontrada en todo el mundo para las Hipoacusias ligadas a DFNB1 consiste en la delección de uno de los nucleótidos guanina de un grupo de seis guaninas consecutivas en las posiciones 30-35 del gen, a menudo abreviada como 30delG o 35delG, siendo responsable de dos de cada tres casos de DFNB1. Entre 1-3 % de la población general son portadores de esta mutación^[165]. Hay otras dos variaciones de la CONEXINA 26 que son extraordinariamente frecuentes en determinados grupos étnicos: la mutación 167delT entre los judíos ashkenazi, siendo el 4 % de su población portadora de la misma^[166] y la mutación 235delC entre la población japonesa^[167].



Estas variaciones tan frecuentes son fácilmente detectables por aproximaciones diagnósticas directas y se ha estimado que la realización de un *screening* específico para las mutaciones 35delG y 167delT del gen de la CONEXINA 26 diagnosticaría hasta el 50 % de todos los niños congénitamente sordos con historia familiar de sordera y entre un 10 y un 40 % de los casos esporádicos^[163,168]. Por lo tanto, el cribado genético de las variaciones para la CONEXINA 26 podría representar una importante arma para el diagnóstico de la Hipoacusia hereditaria prelingual.

Sin embargo, se ha demostrado que DFNB1 es un *locus* complejo que incluye al menos dos genes: *GJB2* y *GJB6* (este último es un gen que codifica la CONEXINA 30 funcionalmente relacionada con la CONEXINA 26)^[169]. Entre un 10 y un 40 % de los pacientes con mutaciones *GJB2* muestran solamente un alelo mutado, cuando al tratarse de un trastorno recesivo ambos alelos deberían estar mutados. La delección en el gen *GJB6* (que no afecta el gen *GJB2*) frecuentemente acompaña a una mutación en un único alelo de *GJB2*, de tal forma que la pérdida de dos alelos cualquiera de los cuatro de estos genes resultaría en una Hipoacusia, siempre y cuando ambas variantes se encontraran en cromosomas homólogos. Es decir, en poblaciones de origen europeo no es infrecuente encontrarnos con pacientes portadores de una variante en heterocigosis en *GJB2* y de otra, también en heterocigosis, en *GJB6*. Estos pacientes se denominan heterocigotos compuestos.

Los pacientes portadores de una mutación en homocigosis en *GJB2* habitualmente presentan una Hipoacusia severa de inicio precoz. Sin embargo, si bien el fenotipo suele ser homogéneo, el gen *GJB2* es un buen ejemplo de heterogeneidad alélica^[175]. Por un lado, en pacientes portadores de mutaciones en homocigosis ha sido posible objetivar todos los grados de déficit auditivo (moderado a profundo), e incluso Hipoacusias asimétricas^[148,176]. Por otro lado, las variaciones en *GJB2* pueden ser las responsables, tanto de Hipoacusias hereditarias no sindrómicas autosómicas dominantes (DFNA3A), como de diferentes síndromes con fenotipos más o menos severos, que pueden ir desde alteraciones en la pigmentación cutánea hasta la queratodermia mutilante (síndrome de Vohwinkel)^[148,177]. Se ha intentado establecer una relación genotipo-fenotipo donde la severidad del déficit se ha correlacionado con



el tipo concreto de mutación, obteniendo resultados concluyentes en aquellos estudios con suficiente número de pacientes.^[176,178]

La mutación en el gen *GJB6* representa la segunda causa más frecuente de Hipoacusia hereditaria no sindrómica en la población española, después de la mutación 35delG en *GJB2*.^[169,170,179]

Habitualmente, ocasionan una Hipoacusia no sindrómica de herencia AR (DFB1B), siendo los pacientes bien homocigotos o heterocigotos compuestos (una mutación en *GJB2* y otra en *GJB6*)^[180]. Sin embargo, este gen es también responsable de Hipoacusias no sindrómicas AD (DFNA3B)^[181] o sindrómicas (síndrome de Clouston)^[182]. En conjunto, las mutaciones en *GJB2* y *GJB6* son responsables aproximadamente del 50% de las Hipoacusias no sindrómicas de herencia AR (DFNB1).^[174]

El gen de la CONEXINA 31, *GJB3*, es otro gen de la familia de las conexinas implicado en una Hipoacusia no sindrómica autosómico dominante, DFNA2, que se localiza en el brazo corto del cromosoma 1 (1p34)^[171]. Se ha identificado otro gen, *KCNQ4*, implicado en la misma Hipoacusia. Como ocurre con el resto de conexinas cocleares, las mutaciones en el gen *GJB3* pueden dar lugar a Hipoacusias no sindrómicas de herencia tanto AR como AD (DFNA2B),^[183] o a cuadros sindrómicos con manifestaciones neurológicas^[184] o cutáneas^[185]. Como ocurría con *GJB6*, recientemente se han descrito pacientes heterocigotos compuestos, portadores de mutaciones en *GJB2* y *GJB3*^[186].

- Gen *KCNQ4*.

Como decíamos, en la región DFNA2 se localizan al menos dos genes: *GJB2* y *KCNQ4*, de manera que podemos encontrar familias con la mutación CONEXINA 31 y otras en este gen.^[171,187]

El gen *KCNQ4* pertenece a una familia de genes que codifican canales de potasio (genes *KCNQ4*, *KCNQ1* y *KCNE1*). La proteína producto del gen *KCNQ4* forma los canales de potasio que permiten que el ión potasio introducido en la célula ciliada durante la estimulación, se libere. Este potasio es secretado de nuevo a la endolinfa



por unos canales formados por los productos de los genes *KCNQ1* y *KCNE1*. Estas últimas proteínas están también involucradas en el metabolismo del potasio en el corazón, por lo que los pacientes con mutaciones en *KCNQ1* y *KCNE1* pueden tener un Síndrome de QT alargado (síndrome de Jervell y Lange- Nielsen) .^[188,189]

- Gen de la PENDRINA.

El gen *PDS* o gen de la PENDRINA está localizado en el brazo largo del cromosoma 7, codifica una proteína (PENDRINA) que es transportadora de iones cloro y yodo^[190], y se expresa tanto en el tiroides como en la cóclea. La variación del gen da lugar habitualmente al síndrome de Pendred, una forma sindrómica de Hipoacusia autosómica recesiva asociada a anomalías en el oído interno y a bocio.

La mayoría de estos pacientes presenta una malformación de Mondini (fusión de los dos espiras apicales de la cóclea) y un acueducto del vestíbulo y saco endolinfático agrandados (síndrome del acueducto del vestíbulo grande). Sin embargo, las mutaciones en el gen de la PENDRINA pueden dar lugar también a una Hipoacusia no sindrómica (DFNB4)^[191]. Se han descrito un gran número de variaciones en este gen y se ha podido comprobar que los individuos con Hipoacusia no sindrómica prelingual asociada a un acueducto del vestíbulo agrandado pero sin enfermedad tiroidea tienen mutaciones en el gen *PDS* diferentes de aquellas que originan el clásico síndrome de Pendred^[192].

- Gen de la CLAUDINA.

La polaridad de las células epiteliales y la integridad de la perilinfa y de la endolinfa se consigue gracias a la existencia de unas *tight junctions* especializadas entre las células ciliadas y las células de sostén. La Hipoacusia DFNB29 está causada por mutaciones en el gen de la CLAUDINA-14 (*CLDN14*) que codifica la *tight junction* CLAUDINA 14 (que pertenece a la familia de las claudinas compuesta por más de 20 genes que codifican diferentes *tight junctions*). Estas uniones funcionan como auténticas barreras, siendo responsables de que se mantenga el gradiente electroquímico de la cóclea.^[193]



1.8.A.2. Genes Implicados en la Función de los Estereocilios.

- Genes MIOSINA.

Las miosinas son una gran familia de proteínas motoras dependientes de la actina. Se dividen en miosinas convencionales y no convencionales. La estructura básica es la misma pero la función es diferente. En el oído son las miosinas no convencionales las que tienen un papel crítico en la integridad estructural de los estereocilios y en la organización citoesquelética de la célula ciliada.

La mutación del gen *MYO7A* (gen de la miosina VII) situado en el brazo largo del cromosoma 11 está implicado en dos formas de Hipoacusia no sindrómica: recesiva (DFNB2) y dominante (DFNA11). La mutación del gen *MYO15* (gen de la miosina XV) localizado en el brazo corto del cromosoma 17 es responsable de la Hipoacusia DFNB3. Posteriormente fueron identificados dos genes: *MYO6* implicado en Hipoacusia no sindrómica dominante (DFNA22) e Hipoacusia no sindrómica recesiva (DFNB37) y *MYO3A*, relacionado con DFNB30.

También existe una miosina del grupo convencional o de clase II que se ha relacionado con una Hipoacusia: DFNA17. Se trata de una mutación en el gen *MYH9* localizado en la región cromosómica 22q12-22q13^[194,195]. Las miosinas convencionales se expresan ampliamente en el músculo esquelético, en el corazón y en el músculo liso. Pero existen dos isoformas de miosina II (convencionales), la miosina IIA (MYH9) y la miosina II-B (MYH10) que están expresadas en el órgano de Corti, en el ligamento espiral y en la membrana de Reissner, aunque su función concreta en la audición es mal conocida.

- Gen *DIAPH1*.

El gen *DIAPHANOUS* (*DIAPH1*) está localizado en la región cromosómica 5q31, codifica la proteína DIAPH1 que es homóloga a la proteína DIAPHANOUS de la *Drosophila*. Esta proteína forma parte del sistema de reparación y mantenimiento del citoesqueleto (actinas) de las células ciliadas y las células pilares del órgano de Corti^[196]. Su mutación causa la Hipoacusia no sindrómica DFNA1.

- Gen *CDH23*.



El gen de la CADHERINA 23 (CDH23) codifica una proteína perteneciente a la familia de las cadherinas que están involucradas en procesos de adhesión celular. En el oído interno forma parte de los *cross links* manteniendo una adecuada tensión entre los estereocilios. Su mutación causa DFNB12.

- Gen *STRC*.

Está localizado en la región cromosómica 15q15^[197]. Este gen codifica una proteína conocida como ESTEREOCILINA, que se expresa en las células ciliadas del oído interno y que está asociada con los estereocilios. Su mutación causa DFNB16.

- Gen *USHC1*.

También denominado gen de la HARMONINA, codifica una proteína, la HARMONINA, que sólo se expresa en las células ciliadas de la cóclea y que probablemente interactúa con la miosina VIIA para formar un complejo que regula la tensión en los puentes entre los estereocilios. Su mutación está relacionada con una Hipoacusia recesiva no sindrómica, DFNB18, y con el síndrome de Usher tipo IC.

1.8.A.3. Genes que Codifican Componentes de la Matriz Extracelular.

- Gen *TECTA* *α-tectorina*.

Codifica una proteína, la A-TECTORINA, que es específica de la cóclea. Esta proteína interactúa con la B-TECTORINA para formar la matriz no colágena de la membrana tectoria^[198], la cual resulta esencial para la transducción del órgano de Corti al deformar los cilios de las células neurosensoriales. Una mutación del gen produciría una pérdida de la función resonadora de la membrana tectoria. Las mutaciones en el gen *TECTA* localizado en el el brazo largo del cromosoma 11 son responsables tanto de Hipoacusia no sindrómicas autosómico dominantes (DFNA8 y DFNA12) como de Hipoacusias recesivas (DFNB21). Probablemente, DFNA8 y DFNA12 corresponden al mismo gen^[199].



- Gen *COCH*.

La mutación del gen *COCH*, localizado en el brazo largo del cromosoma 14, se asocia con la Hipoacusia hereditaria no sindrómica autosómica dominante (DFNA9) más frecuente. El producto del gen *COCH* es una proteína extracelular que se expresa en el laberinto vestibular y en la cóclea, fundamentalmente en los canales para las fibras nerviosas del oído interno^[200]. Sus mutaciones en heterocigosis ocasionan una Hipoacusia de predominio en frecuencias agudas, progresiva, y de inicio tardío, que habitualmente se asocia con una disfunción vestibular^[201]. Cuando aparecen, los síntomas vestibulares son similares a los de la enfermedad de Ménière (vértigo, acúfeno, plenitud aural e Hipoacusia) y pueden preceder hasta en 10 años al deterioro auditivo^[202].

- Gen *OTOA*.

Codifica la OTOANCORINA, proteína que se localiza en el oído interno en la interfaz entre la superficie apical de las células ciliadas y los geles que la cubren. Su función es desconocida. La mutación de *OTOA* causa la Hipoacusia recesiva DFNB22.

- *WFS1*.

La WOLFRAMINA 1 codificada por el gen *WF1*, es una glicoproteína que se localiza fundamentalmente en el retículo endoplasmático. Las mutaciones en heterocigosis del gen *WFS1* pueden ser asintomáticas u ocasionar una sordera no sindrómica de inicio tardío con predominio en tonos graves (DFNA6/DFNA14/DFNA38), una Hipoacusia prelocutiva o incluso un Síndrome de Wolfram. El Síndrome de Wolfram (diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera [DIDMOAD]) habitualmente es debido a una mutación en homocigosis en *WFS1*. Este síndrome es un ejemplo de heterogeneidad genética (también lo pueden causar las variaciones en el gen *CISD2*) y de expresividad variable (las manifestaciones pueden ir desde sordera moderada con predominio en tonos agudos y diabetes tipo 2 hasta cuadros severos con importantes déficit neurológicos). En la población española se ha identificado una variación recurrente (425ins16), presente en más del 50% de las familias con Síndrome de Wolfram.^[146]



1.8.A.4. Genes que Codifican Factores de Transcripción.

- Genes *POU* o genes factores de transcripción.

Los miembros de la familia del gen *POU* son genes reguladores, pues codifican factores de transcripción, es decir, proteínas que se unen al ADN y regulan la expresión de otros genes. El gen *POU3F4*, localizado en el brazo largo del cromosoma X, Xq21, se expresa en el mesénquima del oído medio e interno, estando involucrado en la maduración del hueso. Es responsable de una Hipoacusia progresiva no sindrómica ligada al sexo, DFN3, que cursa con fijación del estribo. En estos pacientes puede producirse un *gusher* (salida brusca y masiva de perilinfa) al realizarse la estapedectomía.

Otro gen de la familia *POU* es el *POU4F3*, que se expresa únicamente en las células ciliadas y es responsable de la transcripción de genes que son importantes para la viabilidad de las células del órgano de Corti. Se localiza en el brazo largo del cromosoma 5 y está implicado en la Hipoacusia autosómica dominante DFNA15.^[203,204]

- Gen *EYA4*.

Las proteínas *EYA4* tienen un doble papel como factor de transcripción. Por un lado, regulan el desarrollo embriológico del oído interno y por otro participan en el mantenimiento del órgano de Corti maduro. Las mutaciones de *EYA4* ocasionan la sordera DFNA10.

- Gen *MIRN96*.

Este gen no codifica una proteína, sino un pequeño fragmento de ARN con función reguladora (micro-ARN), expresado fundamentalmente en las células ciliadas de la cóclea. Sus mutaciones ocasionan el desarrollo de una Hipoacusia hereditaria no sindrómica (DFNA50). En nuestro medio, sus mutaciones tienen especial interés por tratarse de un hallazgo descrito inicialmente en la población española y por ser la primera mutación identificada en un micro-ARN responsable de sordera^[205,206].



1.8.A.5. Genes que Afectan a la Función Sináptica.

- Gen *OTOF*.

Codifica una proteína, la OTOFERLINA, que se expresa de forma específica en la base de las CCI, que es necesaria para el correcto funcionamiento de las sinapsis con las neuronas subyacentes. Sus variaciones habitualmente dan lugar a una Hipoacusia no sindrómica AR, con un fenotipo específico y homogéneo (DFNB9). Los individuos homocigotos presentan una Hipoacusia prelocutiva profunda, con preservación de las otoemisiones acústicas y ausencia de los PEATC (neuropatía auditiva). Puesto que el nervio auditivo funciona correctamente, los implantes cocleares en pacientes con mutaciones en el gen *OTOF* proporcionan un rendimiento similar al obtenido en otras Hipoacusias cocleares.

En España y en poblaciones de origen hispano se ha identificado una mutación recurrente en este gen (Q829X). En España esta mutación es la tercera causa genética de Hipoacusia prelocutiva, tras las mutaciones en las conexinas. Determinadas mutaciones de este gen en heterocigosis pueden dar lugar a la aparición de una Hipoacusia intermitente, precipitada por el aumento de temperatura (por ejemplo, episodio febril).^[170,207-213]

1.8.A.6. Genes mitocondriales.

Habitualmente, las mutaciones en genes mitocondriales ocasionan síndromes complejos. Sin embargo, determinadas mutaciones en genes como *MTRNR1*, *MTTS1* o *MTTL1* pueden presentar como único síntoma una Hipoacusia. Además del patrón de herencia característico, en estos trastornos destaca su elevada variabilidad en términos de penetrancia y severidad. El ejemplo más característico es la mutación A1555G en el gen *MTRNR1* (12srRNA). Esta mutación se considera la causa más frecuente de Hipoacusia poslocutiva en la población española^[179,214]. En algunos individuos, la pérdida de audición se desencadena como consecuencia de la administración de antibióticos aminoglucósidos (ototóxicos), mientras que en otros la Hipoacusia aparece espontáneamente.^[151,215]



1.8.B. ESTUDIOS GENÉTICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL.

Cuando clínicamente se ha identificado determinado síndrome, es posible dirigir el estudio genético a los genes responsables. Si esto no es factible (negativa de la familia, no disponibilidad de laboratorio, genes técnicamente complejos, etc.) y el síndrome está clínicamente bien definido, se puede efectuar el asesoramiento suponiendo que el paciente es portador de la variación responsable del síndrome.

La realización de un cariotipo puede estar indicada ante la presencia de rasgos dismórficos o retrasos del desarrollo. En ocasiones los signos que definen el síndrome pueden manifestarse años después de la aparición de la sordera, siendo necesario reevaluar entonces el diagnóstico inicial de Hipoacusia no sindrómica. Ante síndrome sugestivo confirmado por un genetista clínico, lo más efectivo es realizar en primera instancia análisis masivo del genoma mediante aproximación a-CGH.

En una Hipoacusia neurosensorial no sindrómica los estudios genéticos son la prueba diagnóstica con un mayor rendimiento^[29,153,168,216,217]. Para que los estudios genéticos puedan formar parte de la práctica clínica habitual, es decir, que sean de utilidad diagnóstica, terapéutica y rehabilitadora desde la perspectiva etiológica, es preciso que sus resultados se puedan obtener en un plazo de tiempo razonable.

En algunos pacientes la presencia de determinados signos clínicos o radiológicos y el patrón de herencia identificado en la familia permiten dirigir el estudio molecular a genes concretos. En otras ocasiones es posible seleccionar el gen o los genes que se van a estudiar en virtud del perfil audiométrico (por ejemplo, se detectan mutaciones en el gen *WFS1* en el 75% de las familias con una Hipoacusia AD, que afecta inicialmente sólo a los tonos graves^[218]). Sin embargo, en la mayoría de casos no es factible establecer una buena correlación genotipo-fenotipo, siendo necesario plantear el estudio de forma empírica.

Además, no hemos de olvidar que, dependiendo de la variación concreta de la que estamos hablando, de la existencia de factores genéticos modificadores y de variables ambientales, es posible que mutaciones en un mismo gen se manifiesten como autosómica dominante o recesiva. También es necesario tener en cuenta la



posibilidad de la existencia de una mutación en homocigosis en familias con un patrón de herencia aparentemente AD (dos o más generaciones afectadas). Esto puede ocurrir como consecuencia de la elevada prevalencia en nuestro medio de portadores de mutaciones en el gen *GJB2*. A este patrón de herencia “pseudodominante” también contribuye la posibilidad de aparición de Hipoacusia en los dobles heterocigotos (portadores de mutaciones en *GJB2* y *GJB6* o *GJB2* y *GJB3*)^[180,186].

Teniendo en cuenta la gran heterogeneidad de las Hipoacusias hereditarias y el coste prohibitivo que tendría el estudio de todos los genes identificados hasta el momento, cualquier abordaje molecular que emplee técnicas de secuenciación convencionales, ha de limitarse al estudio de los genes más frecuentemente mutados en la población y etnia a la que pertenezca la familia objeto del estudio^[219,220]. Por lo tanto, la eficacia de cualquier protocolo de diagnóstico genético vendrá condicionada por el conocimiento que se tenga de la población diana (genes y variaciones más frecuentes en la misma)^[221].

En nuestro medio, la mayoría de Hipoacusias hereditarias no sindrómicas están ocasionadas por mutaciones en unos pocos genes (*GJB2*, *GJB6*, *OTOF*, *MTRNR1*)^[179,211]. El estudio básico ha de incluir necesariamente los genes *GJB2* y *GJB6*.

Determinados laboratorios ofrecen entre sus análisis rutinarios la posibilidad de analizar otros genes, bien de modo secuencial, o en un único experimento, empleando para ello diferentes técnicas^[222-224]. La extrema heterogeneidad genética de las Hipoacusias hereditarias y la variabilidad en la distribución etiológica entre las diferentes poblaciones hacen que las aproximaciones secuenciales sean poco adecuadas en términos de eficiencia y coste^[219,225,226]. Por el contrario, los estudios simultáneos resultan más rápidos y habitualmente son más fáciles de interpretar.
^[180,225,226]

Un modo de solventar el problema de la heterogeneidad genética es mediante el empleo de *chips* genéticos. Estas plataformas permiten detectar en un único experimento mutaciones puntuales predeterminadas en un elevado número de genes^[222]. Puesto que sólo detectarán aquellas mutaciones que hayan sido incluidas en el *chip*, su eficacia está condicionada por el conocimiento genético que se tenga de la



población en la cual se empleen. Por el contrario, las técnicas de secuenciación no precisan conocer *a priori* la mutación que se está buscando.^[169,180,227]

Ante un resultado negativo nunca hemos de olvidar que éste sólo indica que no hemos detectado una mutación en los genes analizados, pero no excluye la posibilidad de que la causa de la sordera sea genética. Es fundamental que esta información sea transmitida adecuadamente al paciente y/o sus familiares.

Actualmente, las tecnologías de secuenciación de segunda generación permiten secuenciar el genoma humano en un único experimento en el plazo de unas semanas. Su potencial se ha demostrado mediante su aplicación al descubrimiento de la causa genética de varias enfermedades hereditarias^[225, 228-230].

Las limitaciones metodológicas hacen aún complejo el análisis de las secuencias obtenidas, y la necesidad de validar los resultados incrementa los costes del proceso^[232]. Sin embargo, en el futuro el análisis completo del genoma de un individuo será factible a un coste similar al que tiene actualmente la secuenciación mediante tecnología de primera generación de un único gen^[234]. La futura utilización en la práctica clínica habitual de los secuenciadores de segunda y tercera generación previsiblemente revolucionará la práctica clínica y, por supuesto, influirá radicalmente en el manejo de las enfermedades hereditarias.



1.9. MEDICIÓN DE LA AUDICIÓN EN NIÑOS MENORES DE 3 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 debido al poco componente objetivo que pueden aportar, teniendo que combinar pruebas de carácter subjetivo para conseguir un diagnóstico auditivo real.^[233]

El Comité Español de Audiofonología (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^[234].

1.9.A. NIÑOS DE HASTA 6 MESES.

En niños tan pequeños son las pruebas objetivas las que nos van a diagnosticar la Hipoacusia, pero existen algunos métodos subjetivos que nos permitirían conocer cualitativamente la audición en este grupo de edad, aunque es importante que exista una coherencia entre los 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 cocleo-oculogiro o bien a partir del tercer mes de vida por los movimientos de giro cervical, reflejo cocleo-cefalogiro.



Ante un ruido breve e intenso, los niños normooyentes 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 cocleopalpebral (parpadear de manera súbita), el reflejo de sorpresa (llorar o interrupción del llanto y movimientos del cuerpo) o reflejo respiratorio (aparece una inspiración profunda, seguida de apnea, y a los 5-10 segundos, la respiración vuelve a ser normal) ^[138,235-237].

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 niño, que puede dejar de mostrar interés por el estímulo sonoro y por lo tanto, la respuesta de giro cefálico no se produce, siendo poco objetivo en su observación y/o interpretación.

Las pruebas objetivas que se realizan en este período de tiempo son los PEATC y los Potenciales de Estado Estable (PEAee).

1.9.B. 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 normooyente. 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^[138].

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 ^[234,235,238,239].

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 distraendo 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 ^[234,240-242]. Esto permite averiguar el nivel de respuesta mínimo, describiendo 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^[243].

La prueba puede ser realizada en 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 este 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^[233,240,244].



Es necesario también, para orientar el resultado auditivo, la valoración de pruebas pasadas a los padres, como los “Hitos de Northern” (Tabla 1) donde se aprecia si el niño alcanza lo que se espera según edad madurativa en audición y lenguaje^[236].

Del nacimiento a los 3 meses	Se sobresalta ante los ruidos fuertes. Se despierta ante sonidos. Reflejo del parpadeo o mayor apertura de los ojos ante los ruidos.
De 3 a 4 meses	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.
De 6 a 9 meses	Disfruta con los juguetes musicales. Arrulla y gorjea con inflexiones. Dice “mamá”.
De 12 a 15 meses	Responde a su nombre y al “no”. Cumple pedidos simples. Cuenta con un vocabulario expresivo de 3 a 5 palabras. Imita algunos sonidos.
De 18 a 24 meses	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.
A los 36 meses	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 PEAA.

Tabla 1. Hitos de Northern en el desarrollo del lenguaje.

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



1.9.C. 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.

En este intervalo de edad se inicia en los más pequeños y de manera casi rutinaria con la audiometría por reflejos visuales (ARV). En cambio, en niños de 2 años en adelante es probable que pierdan el interés 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^[234,245,246].

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^[247].

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.



2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

“Para que tú me oigas

Mis palabras

Se adelgazan a veces

Como las huellas de las gaviotas

En las playas

.....

Ahora quiero que digan lo que

Quiero decirte

Para que tú las oigas como quiero

Que me oigas”

Pablo Neruda





2.1. JUSTIFICACIÓN.

La Hipoacusia permanente en la infancia es un problema de salud pública relevante. Su incidencia es de 1-2:1.000 recién nacidos vivos si consideramos sólo a la Hipoacusia neurosensorial congénita, profunda y bilateral y de 5:1.000 recién nacidos vivos si tenemos en cuenta todos los grados de Hipoacusia.

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^[248].

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^[249].

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^[29].

Como también hemos comentado previamente, ya desde 1994 se establecen los criterios o factores de riesgo asociados a Hipoacusia, siendo revisados en el año 2000^[72]. Entre el 10 y 30% de los recién nacidos, cumplirían con alguno de estos factores de riesgo, siendo el “antecedente familiar de Hipoacusia neurosensorial en la infancia” (AFHNI) uno de ellos y objetivo del presente estudio.

Definimos el “antecedente familiar de Hipoacusia” como la presencia de, al menos, un miembro en la familia del niño que tenga una Hipoacusia neurosensorial congénita o instaurada en la infancia. En Canarias según datos del Instituto Canario de



Estadística (ISTAC), entre los años 2007 y 2010 nacieron 27.935 niños. El programa en nuestra comunidad autónoma alcanzó una cobertura del 95,64%, siendo por tanto de 26.717 niños. De éstos, presentaban riesgo asociado a Hipoacusia 4.674 niños teniendo concretamente el AFHNI 857 niños.

La Hipoacusia perceptiva hereditaria se sospechaba cuando existía un individuo sordo con historia familiar de sordera o en casos de Hipoacusia esporádica cuando no se conseguía hallar un diagnóstico etiológico. La instauración de los *screening* universales y los avances en la genética clínica han hecho desaparecer este paradigma, permitiendo el diagnóstico precoz sin tener que esperar a los síntomas establecidos y retrasar las posibilidades terapéuticas.

La Hipoacusia congénita tiene una prevalencia de 1-3:1.000 recién nacidos. Aproximadamente el 60 % de las Hipoacusias prelinguales tienen un origen genético. Al ser Canarias una región de tradicional endogamia este hecho pudiera ser relevante en la población.

Teniendo en cuenta estos datos, este trabajo pretende establecer la relación existente entre el factor de riesgo AFHNI y la Hipoacusia neurosensorial en los niños nacidos en el período 2007 y 2010 en Gran Canaria.

2.2. HIPÓTESIS.

Hipótesis 1: Los recién nacidos que presentaron como factor de riesgo para Hipoacusia antecedente familiar de Hipoacusia neurosensorial en la infancia (AFHNI) presentan algún grado de Hipoacusia.

Hipótesis 2: En los recién nacidos que presentan el factor de riesgo AFHNI y que no pasan las otoemisiones de cribado pueden encontrarse las variantes genéticas asociadas a Hipoacusia genética no sindrómica más habituales.



3. OBJETIVOS



El Oído (1617-1618)

Rubens y Brueghel el Viejo.





1. Evaluar las características clínico epidemiológicas de los recién nacidos con antecedente familiar de Hipoacusia neurosensorial en la infancia en los que se ha realizado un programa de *screening* universal de Hipoacusia y que no lo superaron.

2. Conocer la presencia y el grado de Hipoacusia en los RN estudiados en el Programa de Cribaje Universal de la Hipoacusia Infantil del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria que presentaron como factor de riesgo para Hipoacusia el antecedente familiar de Hipoacusia neurosensorial en la infancia.

3. Conocer en los RN estudiados en el Programa de Cribaje Universal de la Hipoacusia Infantil del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria que presentaron como factor de riesgo el antecedente familiar de Hipoacusia y que no superaron el *screening* neonatal, si existe variación genética no sindrómica relacionada.





4. MATERIAL Y MÉTODOS



Polifonía (1932)

Paul Klee.





4.1. DISEÑO.

Se realiza un análisis transversal, retrospectivo, descriptivo y observacional de los recién nacidos en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2007 y 31 de diciembre de 2010 que presentaron como factor de riesgo para Hipoacusia el “antecedente familiar de Hipoacusia neurosensorial en la infancia” (AFHNI), incluidos en el Programa de Cribaje Universal de la Hipoacusia Infantil del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria (CHUIMI).

4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Los criterios de inclusión de los pacientes son:

- Recién nacido entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2010.
- Recién nacido que presente como factor de riesgo asociado a Hipoacusia el AFHNI.
- Recién nacido con AFHNI nacidos en el Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria.
- Recién nacido con AFHNI nacido en Clínicas Privadas de Las Palmas de Gran Canaria, derivados al Servicio de Neonatología del CHUIMI.
- Recién nacido con AFMHNI derivados de otros centros de la red del Servicio Canario de la Salud, al Servicio de Neonatología del CHUIMI.

Los criterios de exclusión son:

- Niños nacidos fuera del periodo de estudio (1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2010).
- Recién nacidos que no presenten el AFHNI.



- Recién nacidos con el AFHNI que nacidos en el Hospital Materno Infantil de Gran Canaria, cambien su residencia al poco del nacimiento no constando ningún dato clínico.

4.3. POBLACIÓN.

Entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2010 pasaron por el *screening* auditivo 26.717 recién nacidos. De ellos, 4.674 presentaban algún factor de riesgo para Hipoacusia, de los cuales 857 presentaban como factor de riesgo el AFHNI. Finalmente fueron estudiados 57 recién nacidos que no pasaron las segundas otoemisiones acústicas (Figura 9).

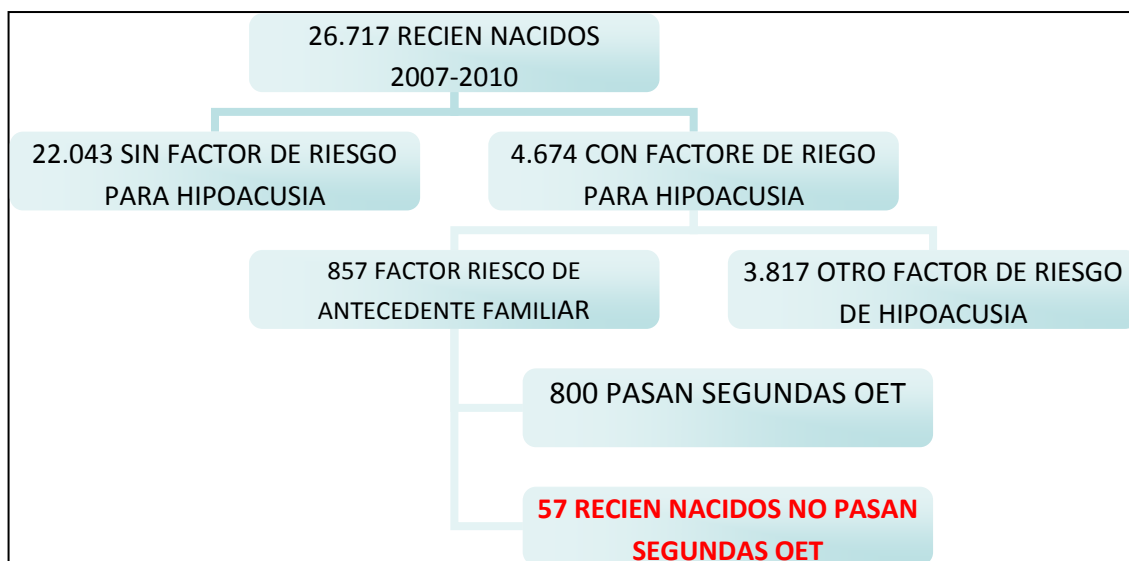


Figura 9. Organigrama de RN con Factores de Riesgo.

Estos datos fueron recogidos de la base de datos de la Unidad de Hipoacusia del Complejo Hospitalario Insular Materno Infantil de Gran Canaria dentro del Programa de Detección Precoz de la Sordera del Gobierno de Canarias. Se revisaron las OET y los PEATC.



Al ser recién nacidos con factor de riesgo, los individuos del estudio, independientemente del resultado de las primeras y segundas otoemisiones, se les volvió a citar para seguimiento en CCEE (consultas externas) de Otorrinolaringología infantil o en la Unidad de Hipoacusia del Hospital Materno Infantil.

4.4. EVALUACIÓN AUDIOLÓGICA.

Siguiendo el Protocolo del Programa de Cribaje Universal de la Hipoacusia Infantil de la Comunidad Autónoma de Canarias, la primera exploración se realiza en la maternidad durante las primeras 48 horas 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*) (Figura 10).

El criterio para “Pasar” el cribado es presentar otoemisiones acústicas en ambos oídos; pero si el niño presenta factor de riesgo asociado, aún siendo las OEA positivas, pasa a la segunda fase. Si en cambio el niño “No Pasa” un oído, es derivado para su seguimiento al Facultativo 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*. A los niños que superan la segunda fase se le hace entrega a los padres de un cuestionario de seguimiento audiológico [Test Audiológico Infantil de Tanaka (anexo III)] 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 Facultativo Especialista de Área para que éste lo derive a la Unidad de Hipoacusia para su valoración. Las pruebas que se llevan a cabo, en esta edad entre los



6 y 12 meses, son la audiometría conductual con condicionamiento al sonido: batería sonora (tambor, sonajeros, campana pequeña, cascabeles, maraca, caja china), sonidos ambientales, la audiometría pediátrica en frecuencias centrales, acumetría verbal; si esta 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 facultativo 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 volverá a citar y, si no asiste por segunda vez, se cita para realizarle PEATC a partir de los 6 meses de vida.

Después 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”.

Como comentábamos, 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 objetivos, 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 AFHNI, hayan o no pasado la primer fase, y, la técnica utilizada es la detección de las otoemisiones 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 8.000 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 con visualización, en la pantalla, de la resonancia del estímulo en el CAE y de las curvas de respuesta frecuencia / tiempo, ruido o relación señal / ruido. El gráfico de frecuencias es por bandas. Posee una base de datos integrada, con posibilidad de edición de informes y fácil exportación de datos.

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 PEATC a partir de los 6 meses de vida. 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 y cable de electrodos con terminal TP.

Las evaluaciones audiológicas subjetivas son realizadas en cabina sonora amortiguada 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, 1.000, 2.000, 3.000 y 4.000 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 facultativos especialistas, enfermeros y logopedas con especialización en audiología.

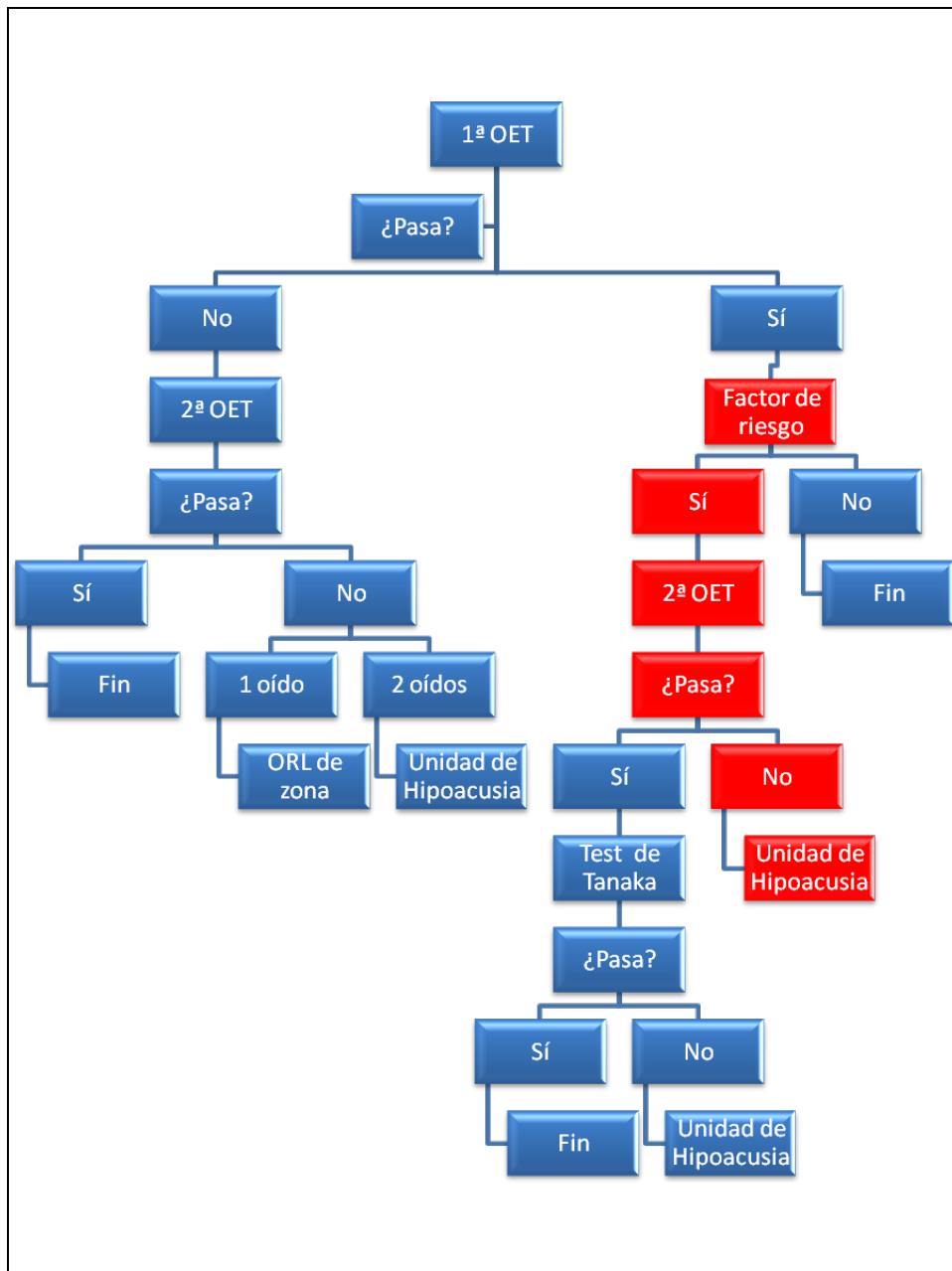


Figura 10. Flujograma de Algoritmo Diagnóstico de Screening Neonatal de Hipoacusia del CHUIMI.



4.5. DATOS Y VARIABLES.

Del total de recién nacidos entre los años 2007-2010 en el Complejo Hospitalario Materno Insular de Gran Canaria que tienen el factor de riesgo de Hipoacusia, AFHNI (857 niños), hemos recogido todos los datos clínicos de aquellos niños que presentan unas segundas OET que han sido NO PASA en la base de datos del Programa de Detección Precoz de la Sordera del Gobierno de Canarias.

Estos datos recogidos fueron registrados a través de una base de datos manual, posteriormente informatizados en una base de datos Access 2003 y exportados para su tratamiento estadístico a una base SPSS 20.0.

Para estudiar la calidad de los datos recogidos de nuestro estudio se revisaron los datos inválidos (códigos que indican que el dato es desconocido o *missing*), los valores fuera de rangos posibles y fechas incongruentes, analizando así mismo las variables más relevantes para conocer el tipo y grado de Hipoacusia de nuestros pacientes.

Los datos clínicos, farmacológicos, genéticos y audiológicos se analizan para intentar aproximar el grado de fiabilidad de la detección precoz de la sordera infantil en los recién nacidos con AFHNI en nuestro medio.

En la base de datos del estudio se han recogido un total de 103 variables (anexo I). En las que:

- La variable dependiente del estudio es la Hipoacusia neurosensorial en los recién nacidos del Programa de Detección Precoz de la Sordera del Gobierno de Canarias, durante los años 2007 – 2010 en el Hospital Insular Materno Infantil de Gran Canaria con AFHNI.
- Entre las independientes hemos elegido para nuestro análisis:
 1. Factores epidemiológicos básicos: género y peso al nacimiento.
 2. Factores epidemiológicos relacionados con el parto: Apgar al 1ª y 5º minuto, reanimación en el momento del nacimiento, semana gestacional en el momento del nacimiento.
 3. Factores de riesgo neonatal.



4. Presencia factores de riesgo de Hipoacusia.
5. Tiempos de realización de las distintas pruebas de *screening* auditivo.

4.6. ANÁLISIS GENÉTICO.

Para la realización de los estudios genéticos se realiza citación telefónica de todos los niños con el AFHNI hasta en 3 ocasiones. Mediante técnicas de PCR y electroforesis de alta resolución se analiza la mutación 35delG de la CONEXINA 26 (*Gap Junction* proteína beta 2 *gene*) (la mutación en homo o heterocigosis se comprueba mediante análisis alelo-específico), la mutación R143W en el mismo gen y, por otra parte, se investiga el gen 12SRNA del ADN mitocondrial en busca de la mutación c.A1555G asociado a la Hipoacusia neurosensorial inducida por aminoglucósidos.

Previa firma de los padres del consentimiento informado para el estudio genético y tras recibir consejo genético en la Consulta de Genética Clínica del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI), se toma una muestra de 10 ml de sangre periférica anticoagulada con EDTA tripotásico. Los procedimientos diagnósticos se resumen a continuación.

4.6.A. EXTRACCIÓN DEL ADN GENÓMICO.

El ADN fue aislado a partir de células nucleadas presentes en la sangre periférica usando un procedimiento estándar basado en la extracción con fenol/cloroformo/alcohol isoamílico. Tras someter a la sangre total a una lisis hemática mediante una solución hipotónica, el *pellet* celular de leucocitos es lisado en presencia de SDS durante un periodo mínimo de 30 minutos en agitación. Seguidamente, el lisado es extraído dos veces consecutivas con una solución de fenol cloroformo isoamílico pudiéndose aislar el ADN genómico libre de proteínas y ARN. El ADN es finalmente precipitado en etanol absoluto en presencia de acetato sódico y,



tras su lavado en etanol 70%, es disuelto en 500µl de Tris: EDTA y guardado a 4°C en la genoteca.

4.6.B. ANÁLISIS GENÉTICO DE LA MUTACIÓN 35delG.

La deleción fue analizada usando un ensayo directo diseñado *ad hoc* haciendo uso de una amplificación por PCR alelo específico. Para ello se diseñaron dos cebadores *Sense* diseñados de tal forma que uno de ellos reconoce una G en posición 35 del único exón del gen (alelo normal) (5'GCA GAC GAT CCT GGG GGG 3') y el otro reconoce una T en la misma posición como consecuencia de la deleción (alelo mutante) (5'GCA GAC GAT CCT GGG GGT 3'). Se realizan dos PCRs en paralelo para cada paciente usando uno de estos cebadores junto a un cebador *Antisense* común (5'GCA GGG TGT TGC AGA CAA AG 3') y en condiciones estándar de amplificación ajustadas para conseguir la máxima sensibilidad y especificidad. Tras 30 ciclos de amplificación (95°C/1min; 61°C/30seg; 72°C/30seg) los productos fueron sometidos a electroforesis submarina en agarosa al 2% y visualizados en transiluminador de UV tras tinción con bromuro de etidio. Los geles fueron fotodocumentados (GelDoc, Biorad) y analizados en busca de amplificación del alelo normal, alelo mutante o ambos (heterocigotos). En caso de duda el ensayo es siempre repetido y, en ocasiones, el fragmento que contiene la deleción fue secuenciado en ambas direcciones para garantizar el diagnóstico.

4.6.C. ANÁLISIS GENÉTICO DE LA MUTACIÓN R143W.

La mutación fue analizada mediante el uso de un ensayo basado en la metodología conocida como Polimorfismo de Longitud de Fragmentos de Restricción (RFLP). En un primer paso se realiza PCR convencional con cebadores específicos (*Sense*= 5'ATT TAA GGA CAT CGA GGA GAT C 3' y *Antisense*= 5'GAC ACA AAG CAG TCC ACA GTG 3') cuyo amplificado contiene la posición nucleotídica 427 correspondiente al cambio R143W (CGG/TGG). Una alícuota de la PCR es sometida a electroforesis submarina en agarosa, comprobando la robustez y especificidad del amplicón (206pb).



En una segunda fase, 10µl de PCR fueron digeridos con la enzima de restricción MspI (C/CGG) durante toda una noche a 37°C. Los productos de digestión fueron sometidos a electroforesis submarina en agarosa al 3% y visualizados en transiluminador de UV tras tinción con bromuro de etidio. Los geles fueron fotodocumentados (GelDoc, Biorad) y analizados en busca del alelo normal (121pb y 81pb) y el alelo mutante (206pb) en homo o heterocigosis.

4.6.D. ANÁLISIS GENÉTICO DE LA MUTACIÓN A1555G.

La mutación fue analizada mediante un ensayo directo RFLP diseñado *ad hoc* usando cebadores específicos (*Sense*= 5'AGA AAT GGG CTA CAT TTT CTA CCC 3' y *Antisense*= 5'GTT CGT CCA AGT GCA CCT TCC A3') y comprobando la especificidad y robustez de la amplificación (248pb). Posteriormente, una alícuota de 10µl de PCR fue digerida con la enzima de restricción BsmA1 (GTCTCN/) y los productos de digestión visualizados en minigel de acrilamida al 6%. Mientras que la presencia del alelo normal genera dos fragmentos de 197 y 51pb, la presencia de mutación elimina el sitio de corte para la enzima generándose un único fragmento de 248pb. La aparición de un genotipo heteroplásmico es, por tanto, fácilmente visualizable por la presencia conjunta de los tres fragmentos descritos. Posterior a la detección de una o varias mutaciones en el paciente se procede al análisis genético de ambos progenitores así como de hermanos, pudiendo establecerse de esta forma la segregación de las mutaciones y, por tanto, el tipo de herencia en cada familia.

4.7. SISTEMAS DE INFORMACIÓN.

Los datos de los recién nacidos fueron recogidos de la base de datos de la Unidad de Hipoacusia del CHUIMI dentro del Programa de Detección Precoz de la Sordera del Gobierno de Canarias, así como de las historias clínicas de los niños, teniendo los diversos permisos hospitalarios pertinentes y con los criterios de confidencialidad garantizados. Con esta información se creó una base de datos en SPSS 20.0, Excel y Access 2003.



Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando PubMed (National Library of Medicine), Acta Otorrinolaringol. Esp., Cochrane, Ovid y UptoDate con las palabras clave “*genetic hearing loss*”, “*hereditary non-syndromic deafness*” y “*universal newborn hearing screening (UNHS)*”.

Se llevó a cabo también, una búsqueda adicional en las referencias citadas en dichas publicaciones.

4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico de los datos del estudio se ha realizado con el paquete SPSS para Windows versión 20.0. Las variables cuantitativas se muestran con media y su desviación típica, así como su intervalo de confianza al 95%. Las variables cualitativas se muestran en porcentajes. Para comprobar la asociación de estas variables hemos utilizado la Chi Cuadrado de Pearson. Para comparar medias hemos utilizado t de Student y test no paramétricos para comparar medianas como U de Mann-Whitney. Para los test estadísticos se ha establecido un error $\alpha=0.05$.





5. RESULTADOS

“Si buscas resultados distintos,
No hagas siempre lo mismo”.

Albert Einstein





En el registro del *screening* neonatal de Hipoacusia están recogidos 26.717 niños, es decir los recién nacidos vivos del área de Gran Canaria entre el año 2007–2010 que fueron sometidos al cribaje universal de Hipoacusia neonatal en el Hospital Universitario Materno Infantil de Gran Canaria. Tenían algún factor de riesgo 4.674 niños que suponen el 17,5% de los recién nacidos y, de estos, 857 tenían como factor de riesgo el antecedente familiar de Hipoacusia neurosensorial en la infancia, representando un 3,2% del total de recién nacidos estudiados en el programa de detección precoz de la sordera.

De los 857 neonatos que tenía como factor de riesgo el AFHNI, pasaron con éxito las segundas OET 800 niños y no consiguieron pasarlas 57 (6,65%), lo cual supone el 0,21% del total de recién nacidos entre enero de 2007 y octubre de 2010.

De estos 57 niños que no pasan las segundas OET, 2 se han perdido durante el estudio por no constar ningún dato clínico debido a traslado a otros países (criterio de exclusión).

El estudio se realiza, por tanto, en base a estos 55 niños que no pasan las segundas OET y que presentan el AFHNI.

5.1. FACTORES DEMOGRÁFICOS.

De los 55 niños con AFHNI y que no pasaron la segunda otoemisión, 22 eran niños (40%) y 33 niñas (60%) (Figura 11).



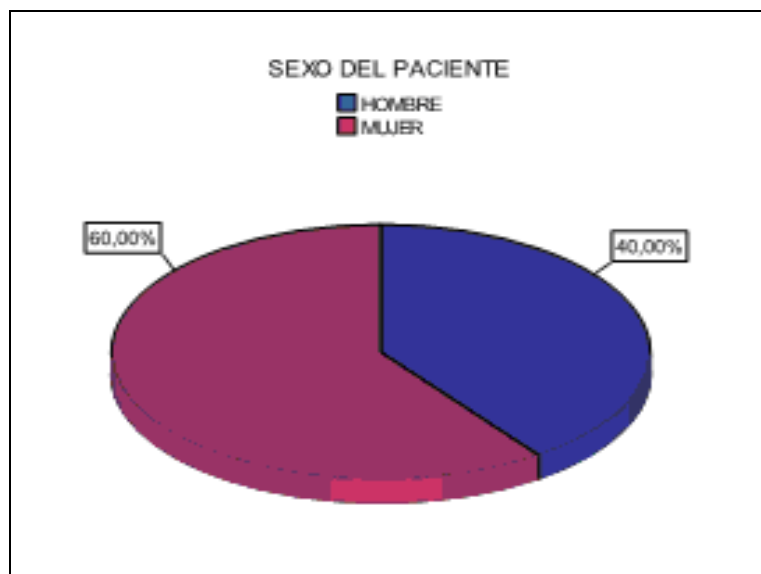


Figura 11. Gráfico de Sectores de Distribución de Sexos.

El *Odds Ratio* (OR) respecto a Hipoacusia según sexo es de 0,37 [0,07 a 1,98 Intervalo de Confianza (IC) al 95%]. Como vemos en la tabla, de los 9 pacientes con Hipoacusia, 7 eran mujeres y 2 hombres, de manera que el OR quiere decir que por cada mujer con Hipoacusia aparecen 0,37 hombres. Como el intervalo de confianza contiene el valor uno, el número de mujeres y hombres con Hipoacusia podría ser el mismo, por tanto, no estadísticamente significativa la diferencia de Hipoacusia en el grupo de hombre y mujeres (Tabla 2).

El valor de p para la Chi Cuadrado sería de 0,23, corroborando la falta de significación entre ambas variables.

GENERO	HIPOACUSIA		Total	OR (IC 95%)
	Si	No		
HOMBRE	2(3,64%)	20(36,36%)	22(40%)	0,37(0,07-1,98)
MUJER	7(12,72%)	26(47,27%)	33(60%)	
Total	9(16,36%)	46(83,64%)	55(100%)	

Tabla 2. Tabla de Contingencia Hipoacusia-Sexo del Paciente.



El peso medio al nacimiento fue de $3.153,73 \pm 708,3$ gramos, siendo la mediana 3.300 gramos. Ninguno de los 8 niños con bajo peso (menor a 2.500 gramos) presentó Hipoacusia (Figura 12). Si aplicamos test de igualdad de pesos medianos entre los grupos con y sin Hipoacusia, obtenemos que el valor de significación es de 0,75, por tanto, mayor de 0,05. Podemos concluir que los pesos no difieren significativamente entre ambos grupos.

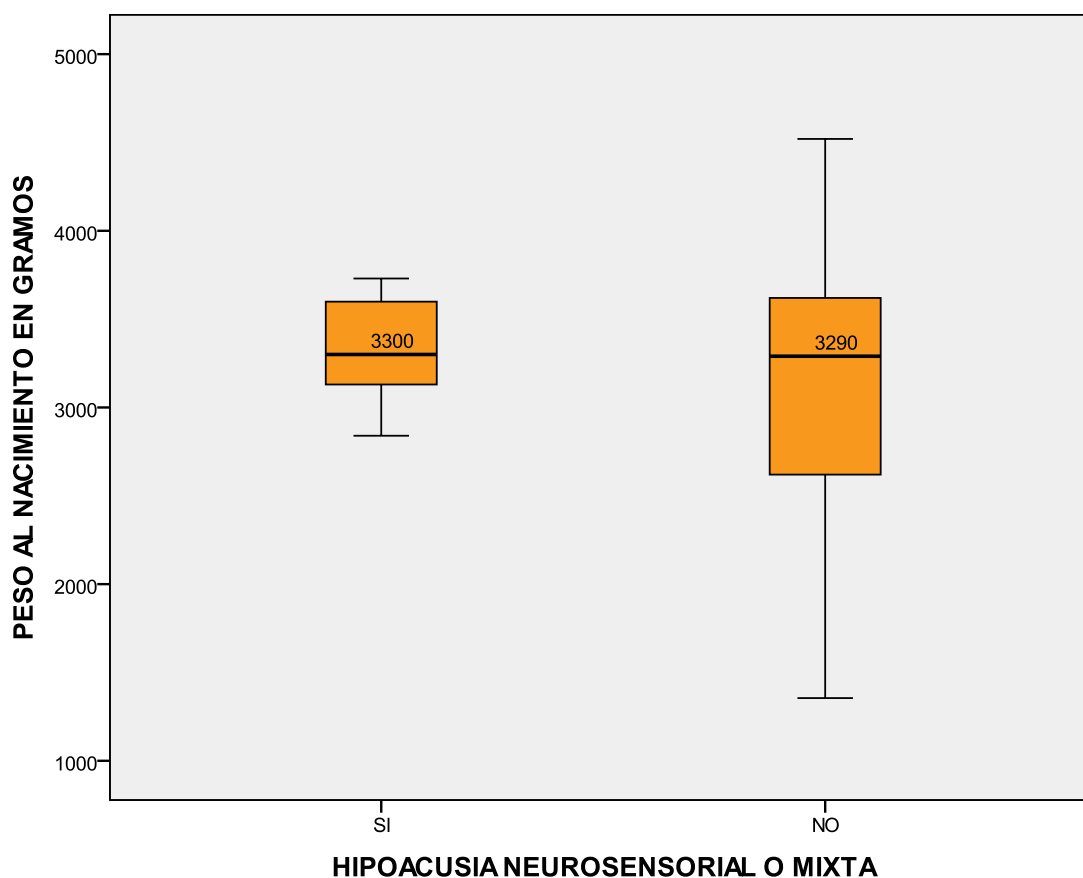


Figura 12. Gráfico Diagrama de Cajas de Pesos-Hipoacusia.

5.2. FACTORES OBSTÉTRICOS Y PERINATALES.

El 9,09% (n=5) de los recién nacidos del estudio precisaron de reanimación con oxigenoterapia en el momento del nacimiento. Ninguno de estos niños presentó Hipoacusia (Figura 13).



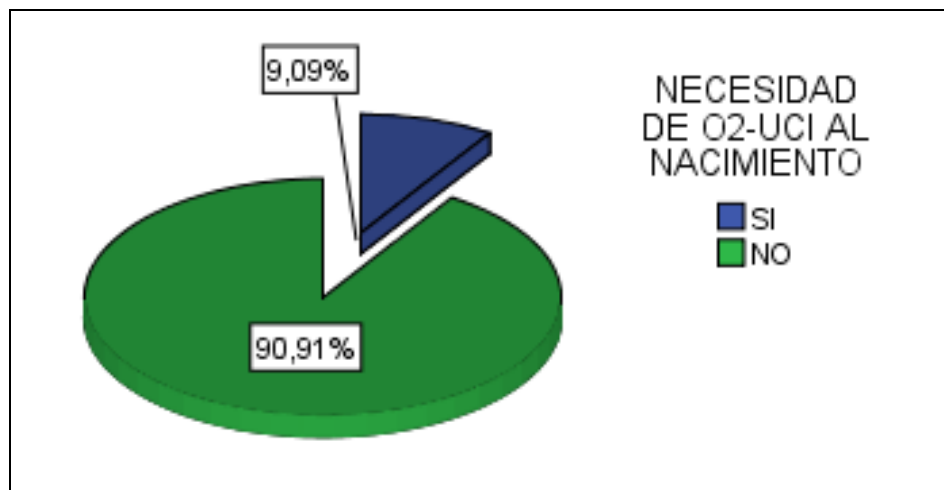


Figura 13. Gráfico de Sectores de Distribución de Necesidad de O2 al Nacimiento.

La media de APGAR al minuto uno y cinco es de $8,5 \pm 1,28$ y $8,92 \pm 0,28$, respectivamente.

Únicamente el 1,82% (n=1) presentaba Apgar patológico (menos de 7). Este único paciente con Apgar patológico presentó Hipoacusia.

Todos los niños valorados tienen valores de Apgar a los 5 minutos dentro de la normalidad (n=24).

La media de la semana gestacional al nacimiento fue de $38,88 \pm 2,09$ semanas. Siendo la mediana de 39 semanas.

La distribución según la edad gestacional del recién nacido al nacimiento fue del 90,91% (n=37) para los niños a término (37 semanas o más), del 7,27% (n=3) para los niños pretérminos (de 34 a 37 semanas), del 1,82% (n=2) para los niños prematuros (de 28 a 34 semanas) y ningún niño con prematuridad extrema (menos de 28 semanas) (Figura 14).



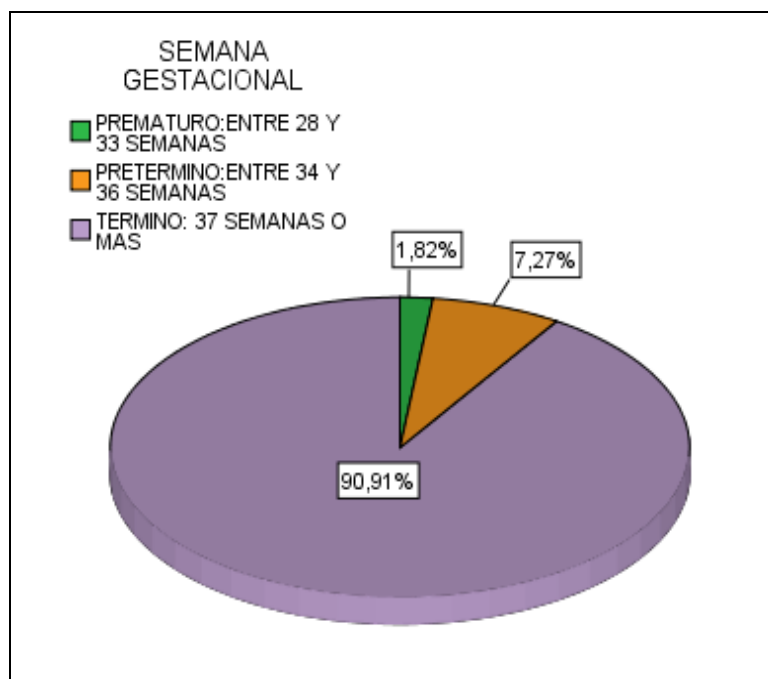


Figura 14. Gráfico de Sectores de Distribución de Semana Gestacional Agrupada.

Ningún niño con menos de 37 semanas de edad gestacional presentó Hipoacusia.

Si comparamos la semana gestacional entre los grupos con y sin Hipoacusia, el valor de significación es de 0,17, mayor de 0,05, de manera que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con y sin Hipoacusia para la edad gestacional (Figura 15).



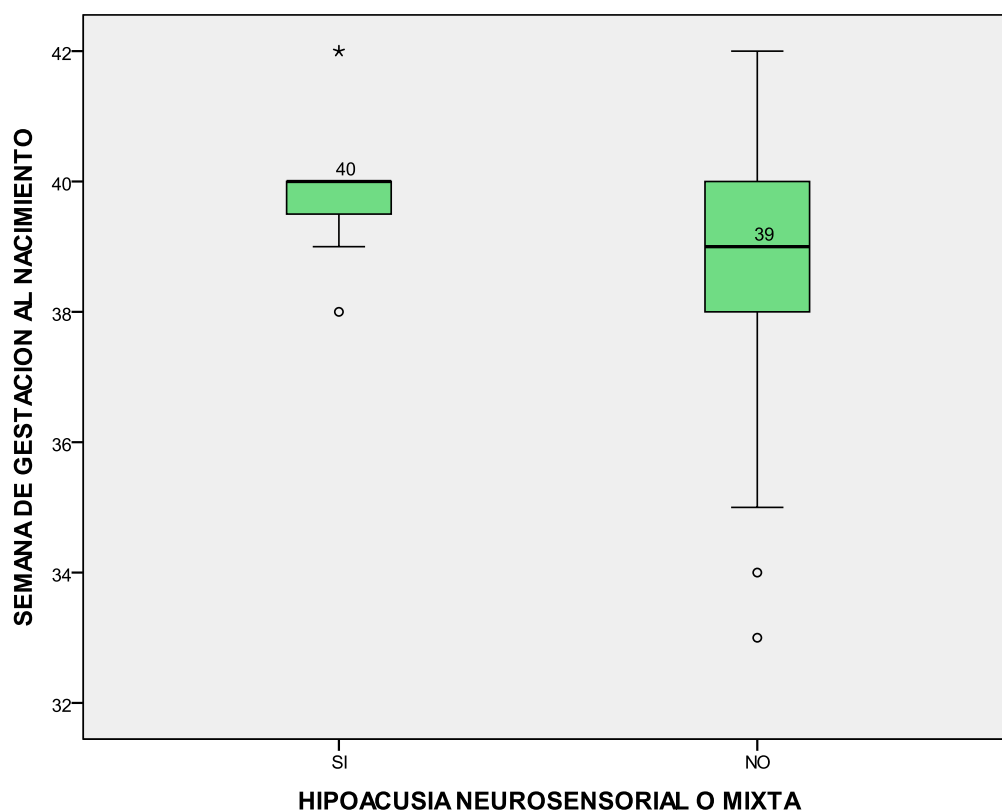


Figura 15. Gráfico de Diagrama de Cajas de Distribución de la Semana Gestacional e Hipoacusia.

5.3. ANTECEDENTE FAMILIAR DE HIPOACUSIA.

Todos los niños tienen el antecedente de, al menos, un familiar con Hipoacusia neurosensorial en la infancia. La media es de 1,25 familiares afectados de Hipoacusia neurosensorial en la infancia (mediana de 1 y desviación típica de 0,58). En el grupo de pacientes con Hipoacusia la media es de 1,89 (\pm 0,93) (n=9) familiares con Hipoacusia neurosensorial en la infancia y en el grupo de pacientes sin Hipoacusia la media es de 1,13 (\pm 0,4) (n=46).



NÚMERO DE FAMILIARES CON Hipoacusia	HIPOACUSIA		Total	CHI CUADRADO
	Si	No		
1 familiar con Hipoacusia	3(5,45%)	41(36,36%)	44(80%)	p=0,001
Más de 1 familiar con Hipoacusia	6(10,9%)	5(76,2%)	11(20%)	
Total	9(16,36%)	46(83,64%)	55(100%)	

Tabla 3. Tabla de Contingencia de Hipoacusia- Número de Familiares con Hipoacusia.

El valor de p para la Chi Cuadrado es de 0,001 (menor de 0,05), existiendo relación estadísticamente significativa entre la Hipoacusia y tener un solo familiar o más de un familiar con Hipoacusia (Tabla 3).

Respecto al grado de parentesco del familiar afecto, para los individuos de los que se dispone de esta información, el 32,26% (n=10) era alguno de los padres, en el 6,45% (n=2) eran los hermanos, el 25,81% (n=8) abuelos, en el 9,68% tíos (n=3) y en el 25,81% (n=8) era otro familiar (Figura 16).



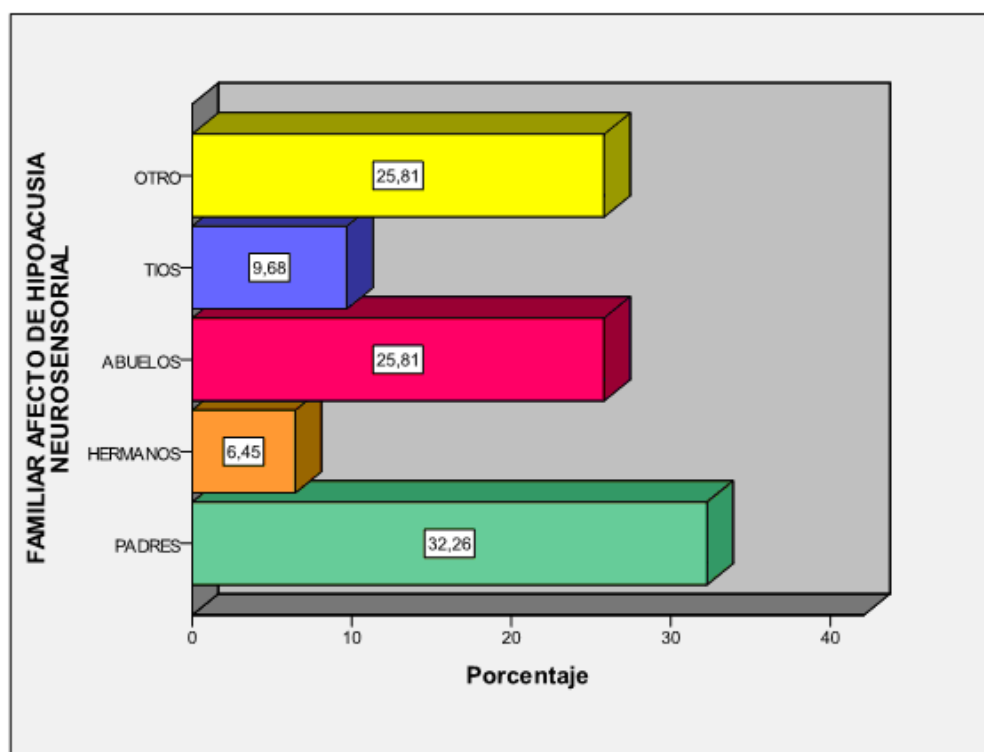


Figura 16. Gráfico de Barras del Tipo de Familiar Afecto de Hipoacusia Neurosensorial.

Para los casos en que se conoce el tratamiento recibido por el familiar con Hipoacusia neurosensorial en la infancia, en el 33,3% de los casos el familiar era portador de audífonos, el 20% de los familiares afectados tenían implante coclear. El 26,7% de los familiares con Hipoacusia neurosensorial en la infancia se comunicaban por lenguaje de signos y, finalmente, el 20% no recibieron ningún tratamiento para su pérdida de audición (Figura 17).



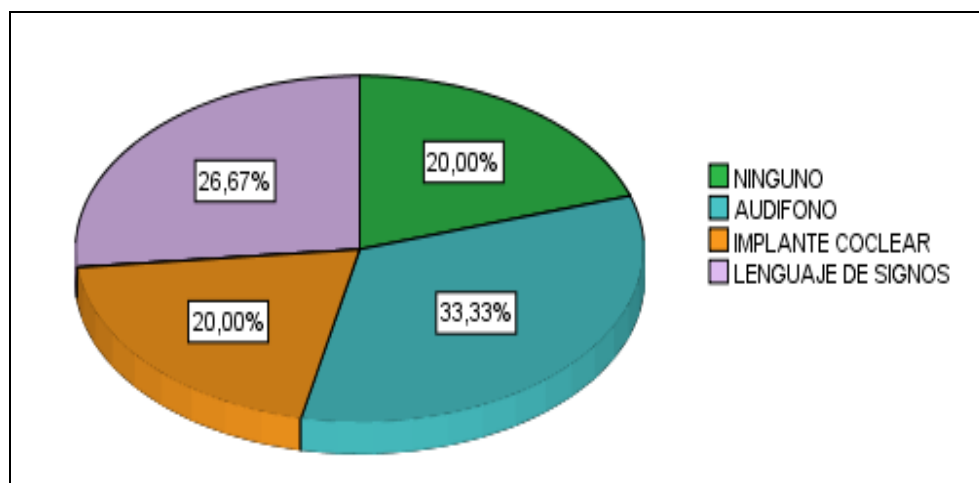


Figura 17. Gráfico de Sectores de Tratamiento para la Hipoacusia del Familiar Afecto.

5.4. FACTORES DE RIESGO.

5.4.A. Factores de Riesgo de Hipoacusia Neonatal Clásicos.

Consideramos como factores de riesgo de Hipoacusia neonatal clásicos: estancia en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), infección postnatal, hiperbilirrubinemia tratada con fototerapia, ventilación asistida, anomalía craneofacial, enfermedad endocrina, ototóxicos durante el embarazo, enfermedades del grupo TORCHS (Toxoplasma, Rubeola, Citomegalovirus, Herpes, HIV y Sífilis) y hallazgos físicos relacionados con síndromes asociados a Hipoacusia.

El 9,09% (n=5) de los neonatos precisó ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos neonatales durante más de 5 días. Ninguno de estos niños presentó Hipoacusia.

Tampoco padecieron ningún tipo de infección postnatal con cultivo positivo asociada a pérdida auditiva, entre las que se incluían las meningitis víricas (varicela y herpes) y bacterianas (Hib y neumocócica).

El 5,45% (n=3) de los niños del estudio requirieron el uso de fototerapia por presentar hiperbilirrubinemia. De éstos, el 33,3% presentó Hipoacusia. Ningún niño precisó exanguinotransfusión como tratamiento de la hiperbilirrubinemia. El OR respecto a Hipoacusia de la hiperbilirrubinemia con fototerapia es de 2,75 (0,22 a



34,04 IC 95%). Es decir, que en individuos que requirieron tratamiento con fototerapia para la hiperbilirrubinemia, la Hipoacusia aparece 2,75 veces más que en los niños que no reciben fototerapia pero con un intervalo de confianza al 95% que incluye al 1 y de rango amplio (Tabla 4).

FOTOTERAPIA	HIPOACUSIA		Total	OR (IC 95%)
	Si	No		
SI	1(1,81%)	2(3,64%)	3(5,45%)	2,75 (0.22-34,04)
NO	8(14,54%)	44(80%)	52(94,55%)	
Total	9(16,36%)	46(83,64%)	55(100%)	

Tabla 4. Tabla de Contingencia de Hipoacusia-Fototerapia como Tratamiento de Hiperbilirrubinemia.

El 9,09% (n=5) de los recién nacidos de la población estudiada fueron sometidos a ventilación asistida, de los que ninguno presentó Hipoacusia.

El 3,63% (n=2) presentaban algún tipo de anomalía craneofacial 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. Ninguno presentó Hipoacusia.

El 1,82% (n=1) de los recién nacidos padecían algún tipo de enfermedad endocrinológica. Este niño fue diagnosticado de Diabetes Mellitus y no asoció Hipoacusia.

El 14,54% (n=8) recibió algún tipo de medicación ototóxica, siendo en el 100% de los casos de tipo antibiótico. El OR respecto a la Hipoacusia de la medicación ototóxica es de 1,9 (0,32 a 11,41 IC 95%), es decir, en los niños que tomaron ototóxicos la Hipoacusia aparece 1,9 veces más que en los que no recibieron esta medicación. El intervalo de confianza incluye el 1 (Tabla 5).



OTOTÓXICO	HIPOACUSIA		Total	OR (IC 95%)
	Si	No		
SI	2(3,64%)	6(10,9%)	8(14,54%)	1,9 (0,32-11,41)
NO	7(12,72%)	40(72,3%)	47(85,02%)	
Total	9(16,36%)	46(83,64%)	55(100%)	

Tabla 5. Tabla de Contingencia de Hipoacusia-Uso de Ototóxico.

El 1,82% (n=1) de los recién nacidos de la población muestral sufrieron algún tipo de infección intrauterina causada por el grupo TORCHS (citomegalovirus, herpes, rubeola, sífilis y toxoplasmosis). Este único niño diagnosticado de CMV, si presentó Hipoacusia.

El mismo porcentaje de 1,82% (n=1) presentaban síndromes asociados con pérdida auditiva o pérdida auditiva progresiva o de comienzo tardío por neurofibromatosis, osteopetrosis y los síndromes de Usher, Waardenburg, Alport, Pendred, Jervell y Lange-Nielson entre otros. Este niño del estudio con Neurofibromatosis no presentó Hipoacusia.



FACTORES DE RIESGO	PORCENTAJE	VALOR OR	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	
			INFERIOR	SUPERIOR
Estancia en UCIN	9,09%			
Hiperbilirrubinemia con fototerapia	5,45%	2,75	0,22	34,04
Ventilación asistida	9,09%			
Anomalía craneofacial	3,63%			
Enfermedad endocrina	1,82%			
Ototóxicos	14,54%	1,9	0,32	11,41
TORCHS	1,82%			
Hallazgos físicos relacionados con síndromes asociados a Hipoacusia	1.82%			

Tabla 6. Factores de Riesgo Clásicos con Porcentaje, OR e IC.

El 29,1% (n=16) de los niños estudiados tenían otro factor de riesgo clásico, añadido al AFHNI (Tabla 6). De los recién nacidos que presentaron Hipoacusia (n=9), tenían uno o más factores de riesgo de Hipoacusia clásicos el 33,33% (n=3). El OR de Hipoacusia respecto al factor de riesgo clásico de Hipoacusia es 1,27 (0,28 a 5,85 IC 95%), es decir, en los niños que tienen factores de riesgo clásico añadidos al AFHNI es 1,27 veces más probable ser hipoacúsicos, pero con intervalo de confianza amplio y que contiene el 1.

Los recién nacidos que presentaron Hipoacusia tenían de media 1,56 ($\pm 1,01$) factores de riesgo de Hipoacusia clásicos, mientras que los normooyentes presentaron una media de 1,37 ($\pm 0,68$) factores de riesgo clásicos (Figura 18). Si realizamos test t



de Student para comparar medias obtenemos una significación 0,493. Esta p no es menor de 0,05 (IC95% -0,354 - 0,726), por tanto, hay igualdad de número medio de factores de riesgo.

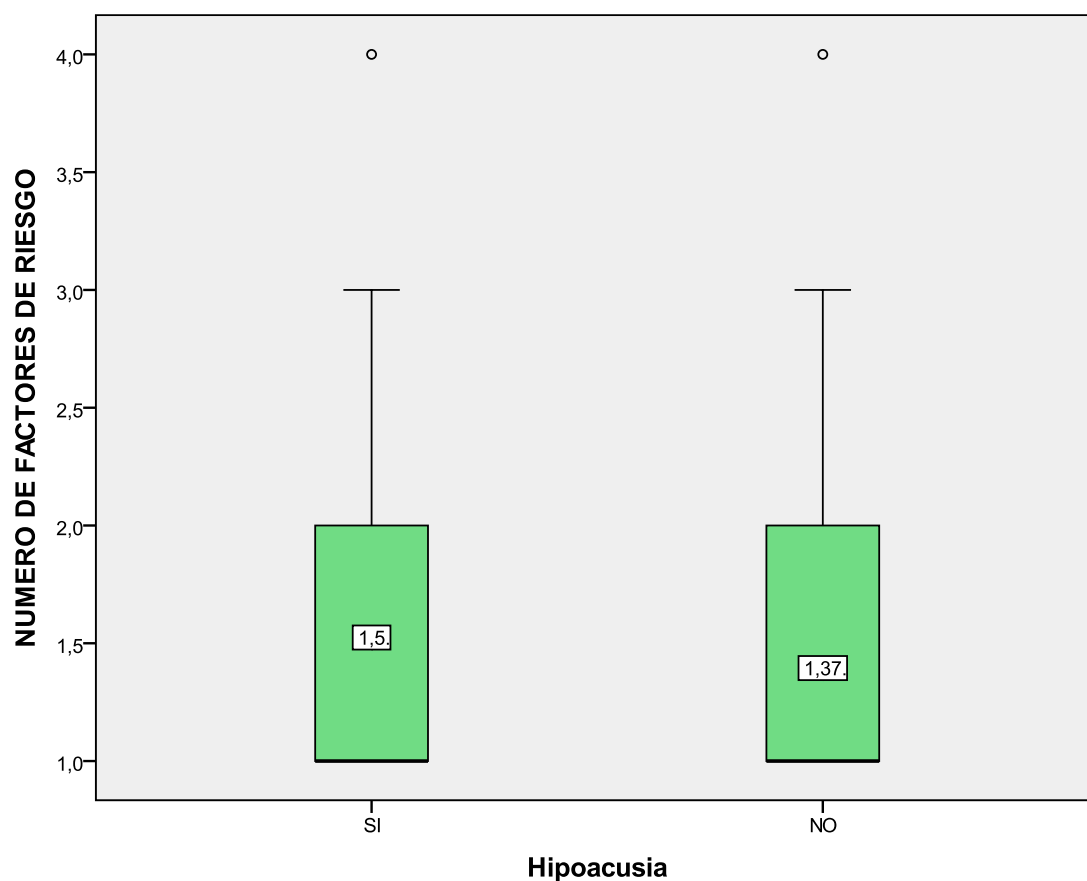


Figura 18. Gráfico de Diagrama de Cajas de de Hipoacusia y Número de Factores de Riesgo.

5.4.B. Otros factores de riesgo.

Consideraremos como factores de riesgo de Hipoacusia neonatal no clásicos a la infección o sospecha de infección neonatal, neuropatía, cardiopatía, sepsis, retraso motor y retinopatía. Los consideramos de riesgo debido a ser circunstancias que pueden causar Hipoacusia (infección neonatal, sepsis) por sí mismas, o por su asociación sindrómica (neuropatía, cardiopatía, retraso motor o retinopatía).



Ningún niño de la población estudiada fue ingresado en neonatología por infección o sospecha de infección neonatal ni sepsis.

El 5,45% (n=3) de los niños de la población estudiada presentaban algún tipo de neumopatía (pulmón húmedo, neumopatía del prematuro...). Ningún paciente con neumopatía presentó Hipoacusia.

El 9,09% (n=5) de los niños de la población estudiada presentaban algún tipo de cardiopatía, de los que el 60% (n=3) presentaban Hipoacusia. El OR respecto a Hipoacusia de la cardiopatía es de 11 (1,52 a 79,84 IC 95%). Es decir, en los individuos que tienen cardiopatía, la Hipoacusia aparece 11 veces más que en los que no. Aunque el intervalo de confianza al 95% es amplio, no incluye el 1. El análisis por Chi Cuadrado (p=0,006) corrobora la asociación estadísticamente significativa entre la cardiopatía y la Hipoacusia (Tabla 7).

CARDIOPATÍA	HIPOACUSIA		Total	OR (IC 95%)
	Si	No		
SI	3(5,45%)	2(3,64%)	5(9,09%)	11 (1,52-79,84)
NO	6(10,9%)	44(80%)	50(90,9%)	
Total	9(16,36%)	46(83,64%)	55(100%)	

Tabla 7. Tabla de Contingencia de Hipoacusia-Cardiopatía.

El 1,82% (n=1) presentó retraso motor leve. Este niño sin Hipoacusia.

Ningún niño de la población estudiada presentó retinopatía del prematuro.



FACTORES DE RIESGO	PORCENTAJE	VALOR INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%		
		OR	INFERIOR	SUPERIOR
Infección Neonatal	0%			
Retraso Motor	1,82%			
Sepsis	0%			
Neumopatía	5,45%			
Retinopatía	0%			
Cardiopatía	9,09%	11	1,52	79,84

Tabla 8. Factores de Riesgo No Clásicos con Porcentajes, OR e IC.

El 17,8% (n=9) de los niños presentaban uno o más factores de riesgo no clásicos, añadido al AFHNI (Tabla 8).

De los recién nacidos que presentaron Hipoacusia (n=9), tenían uno o más factores de riesgo de Hipoacusia no clásicos el 44,44% (n=4). El OR de Hipoacusia respecto al factor de riesgo no clásico de Hipoacusia es 6,56 (1,31 a 32,8 IC 95%), en los niños que tienen factores de riesgo no clásicos añadidos al AFHNI.

Los recién nacidos que presentaron Hipoacusia tenían de media 0,44 (\pm 0,53) factores de riesgo de Hipoacusia no clásicos, mientras que los normooyentes presentaron una media de 0,11 (\pm 0,31) factores de riesgo de Hipoacusia no clásicos. El valor de p es 0,22. Esta p no es menor de 0,05 (IC95% -0,16-0,614), por tanto, hay igualdad de número medio de factores de riesgo no clásicos.



5.5. SCREENING AUDITIVO.

El 100% de los recién nacidos del estudio no pasaron la 2ª otoemisión; éste es criterio de inclusión.

Únicamente al 7,3% (n=4) de los recién nacidos se les realizó un TEOAE; al 92,7% restante (n=51) no fue preciso realizarles la citada prueba, ya que pasaron el Test de Tanaka o se les realizó directamente PEATC. Consiguieron pasar las TEOAE en la Unidad de Hipoacusia el 75% (n=3) de los realizados, mientras que no las pasaron el 25% (n=1). A este paciente que no pasaba las TEOAE pasamos a realizarle los PEATC. Finalmente ninguno de los recién nacidos a los que se les realizó las TEOAE presentaron Hipoacusia (Tabla 9).

RESULTADO DE LA TEOAE	HIPOACUSIA		TOTAL
	NO	SI	
NO PASA	3	0	3 (75%)
PASA	1	0	1 (25%)
Total	4	0	4 (100%)

Tabla 9. Tabla de Contingencia de Hipoacusia-Resultados de TEOAE.

Al 58,2% (n=32) de los recién nacidos se les realizó un primer PEATC, al 41,8% (n=23) no fue preciso realizarles la citada prueba, ya que pasaron el Test de Tanaka o el TEOAE en la Unidad de Hipoacusia. Consiguiendo pasar el PEATC el 53,1% (n=17), mientras que no las pasaron el 46.9% (n=15) (Tabla 10).

RESULTADO DEL 1º PEATC	HIPOACUSIA		TOTAL
	NO	SI	
NO PASA	6	9	15 (46,9%)
PASA	17	0	17 (53,1%)
Total	23	9	32 (100%)

Tabla 10. Tabla de Contingencia de Hipoacusia-Resultado del Primer PEATC.



Al 14,5% (n=8) de los recién nacidos se les realizó un 2º PEATC, al 85,5% (n=47) no les fue realizada la prueba. Consiguieron pasar el segundo PEATC el 25% (n=2) de los realizados, mientras que no las pasaron el 75% (n=6) (Tabla 11).

RESULTADO DEL 2º PEATC	HIPOACUSIA		TOTAL
	NO	SI	
NO PASA	1	5	6(75%)
PASA	2	0	2(25%)
Total	3	5	8(100%)

Tabla 11. Tabla de Contingencia de Hipoacusia- Resultado del Segundo PEATC.

La media de tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización de la primera otoemisión fue de 3,13 días (mediana de 2 días y desviación típica de 7,36), 92,96 días para la segunda otoemisión (mediana de 84,5 días y desviación típica de 48,41), 87,7 días para la TEOAE (mismo valor para la mediana y desviación típica de 27,23), 303,19 días para el primer PEATC (mediana de 238 y desviación típica de 316,15 días) y, finalmente, 459 días para el segundo PEATC (mediana de 462 días y desviación típica de 124,35) (Figura 19).



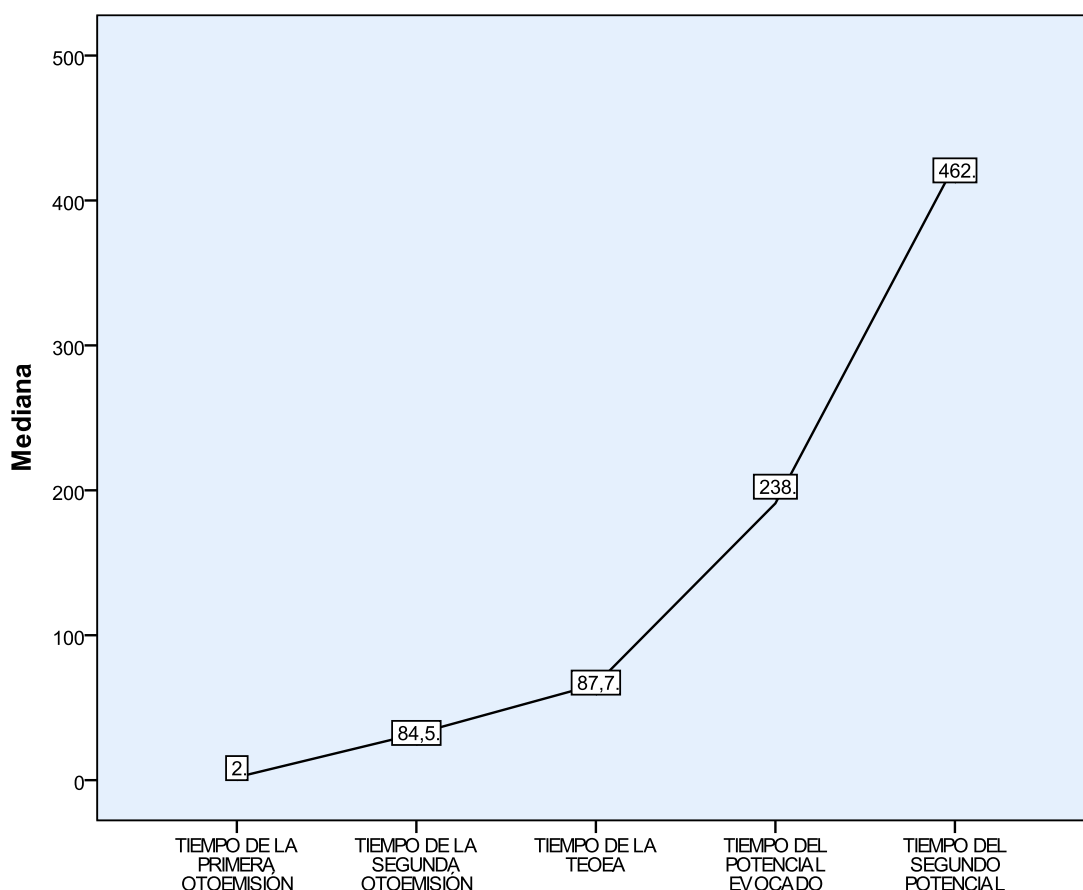


Figura 19. Gráfico de Líneas de Mediana de los Tiempos de las Pruebas de Screening.

5.6. HIPOACUSIA.

De los 55 recién nacidos estudiados, al 41,8% (n=23) no se le realizaron potenciales puesto que al realizarles el Test de Tanaka en la Unidad de Hipoacusia del Hospital Insular, se comprueba que eran normoyentes. Del 58,2% (n=32) de los niños a los que sí se les realiza, el 53,1% (n=17) pasan el primer PEATC considerándose, por tanto, como audición normal. Del 46,9% (n=15) que no pasan el primer PEATC, se les realiza un segundo PEATC al 33,3% (n=8), de los que el 25% (n=2) pasan el PEATC, pasando al grupo de niños con audición normal. Concluimos finalmente que el 76,4% (n=42) de los recién nacidos del estudio oyen y por el contrario presentan Hipoacusia el 23,6% (n=13) de los recién nacidos según resultados de los PEATC.

Del 23,6% (n=13) de recién nacidos que presenta Hipoacusia el 92,3% (n=12) presentan afectación bilateral. La distribución según el tipo de Hipoacusia fue: 7,7%



(n=1) Hipoacusia neurosensorial unilateral en oído derecho, el 53,8% (n=7) Hipoacusia neurosensorial bilateral, el 7,7% (n=1) Hipoacusia mixta bilateral y el 30,8% (n=4) Hipoacusia bilateral transmisiva (Figura 20).

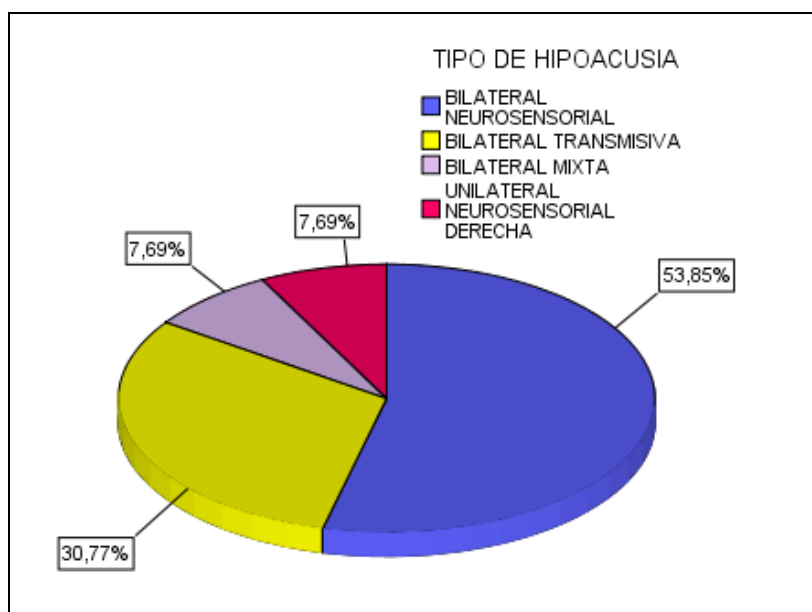


Figura 20. Gráfico de Sectores de Tipo de Hipoacusia de los Recién Nacidos.

5.6.A. Oído Derecho.

El 76,4% (n=42) de los niños de la población tienen una audición normal en el oído derecho, según resultados del PEATC. El 14,5% (n=8) presentan una Hipoacusia neurosensorial derecha, el 7,3% (n=4) una Hipoacusia transmisiva derecha y el 1,8% (n=1) una Hipoacusia derecha mixta (Figura 21).



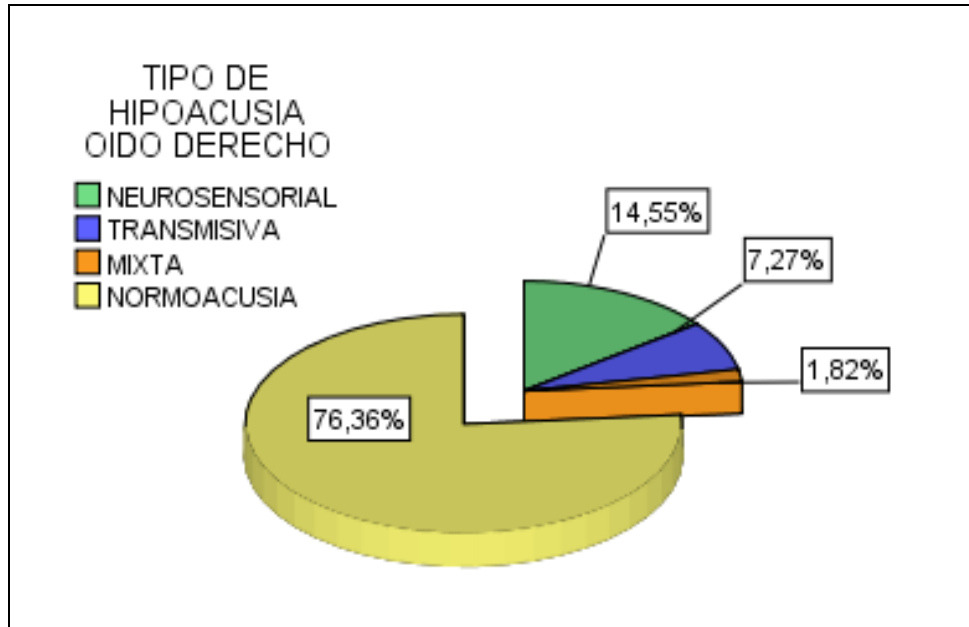


Figura 21. Gráfico de Sectores de Tipos de Hipoacusia de Oído Derecho.

La Hipoacusia en el oído derecho según PEATC tiene una media de 52,69 dB \pm 30,18 dB. Según el grado las podemos clasificar: 7,3% (n=4) leves (20 - 30 dB), 10,9% (n=6) moderadas (40 - 50 dB) y 5,5% (n=3) profundas (más de 90 dB) (Figura 22).



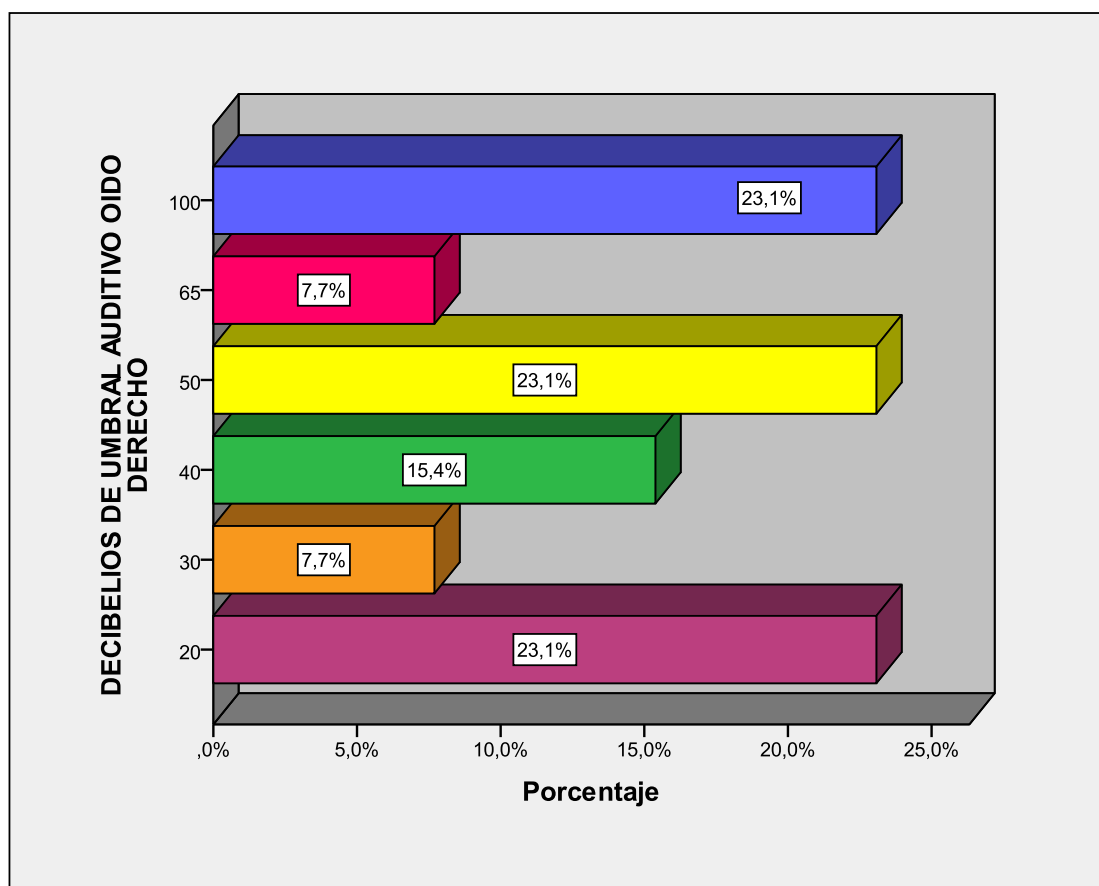


Figura 22. Gráfico de Barras de Pcentaje de Pérdida Auditiva del Oído Derecho.

5.6.B. Oído Izquierdo.

El 78,2% (n=43) de los niños de la población tienen una audición normal en el oído izquierdo, según resultados del PEATC. El 12,7% (n=7) presentan una Hipoacusia neurosensorial izquierda, el 7,3% (n=4) una Hipoacusia transmisiva izquierda y el 1,8% (n=1) una Hipoacusia izquierda mixta (Figura 23).



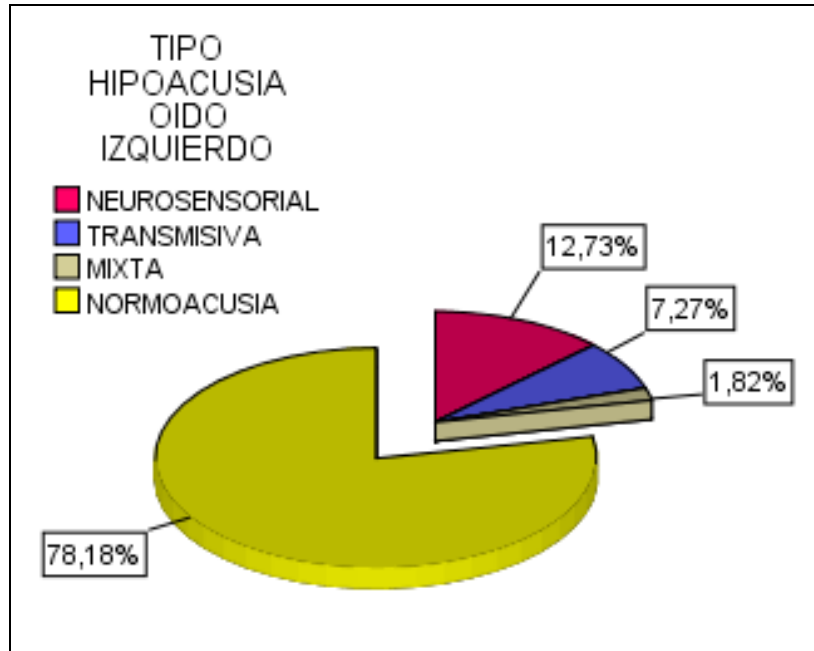


Figura 23. Gráfico de Sectores de Tipos de Hipoacusia Oído Izquierdo.

La Hipoacusia en el oído izquierdo según PEATC tiene una media de 51,67 dB +/- 26,83 dB. Según el grado las podemos clasificar: 3,6% (n=2) leves (20 - 30 dB), 12,7% (n=7) moderadas (40 - 50 dB), 1,8% (n=1) severas (60 - 80 dB) y 3,6% (n=2) profundas (más de 90 dB) (Figura 24).



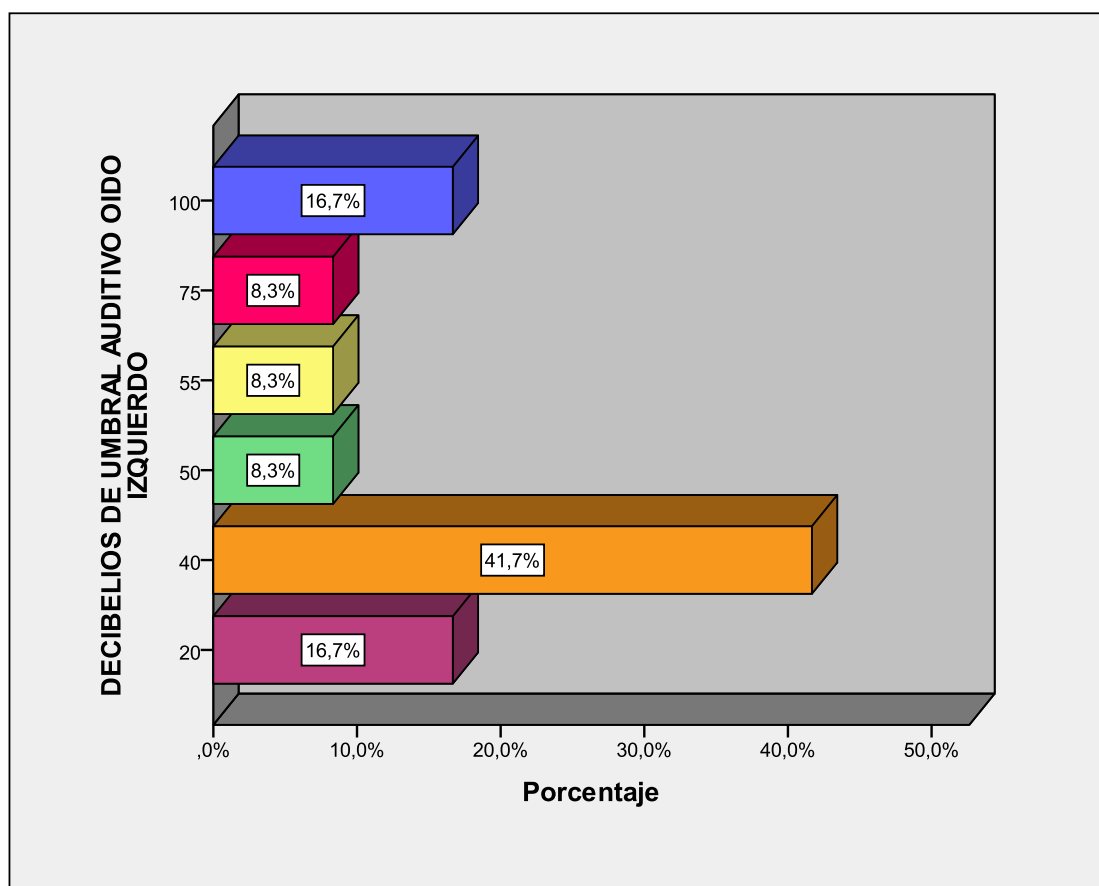


Figura 24. Gráfico de Barras de Pcentaje de Pérdida Auditiva del Oído Izquierdo.

5.7. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

Al 5,5% (n=3) de los pacientes en el estudio se les realizó un TAC (Tomografía Axial Computerizada) de oídos. En el 3,6% (n=2) el resultado es normal, realizándose en el contexto de estudio previo por implante coclear. En el 1,2% (n=1) restante, el resultado es de otitis media crónica, en paciente con Hipoacusia mixta bilateral que precisó adaptación con audífonos.

No se encontraron pacientes en el estudio que precisasen la realización de RNM (Resonancia Magnética Nuclear) en el momento del *screening*, aunque de acuerdo al protocolo de implantes cocleares se realizó posteriormente en aquellos pacientes que entraron en el programa.



5.8. TRATAMIENTO DE LA HIPOACUSIA.

El 3,6% (n=2) de los recién nacidos del estudio precisaron un implante coclear como tratamiento audioprotésico de la Hipoacusia profunda que presentaban. El 3,6% (n=2) de los pacientes precisaron audífono como tratamiento de la Hipoacusia.

El 50% (n=1) de los pacientes implantados tuvieron como complicación la extrusión del mismo precisando de nueva cirugía para la recolocación.

El tiempo de espera para colocación del implante coclear para los dos pacientes implantados fue de 364 y 330 días desde el nacimiento y de 321 y 202 días respectivamente, desde el diagnóstico de Hipoacusia neurosensorial profunda con PEATC.

El tiempo de espera de la adaptación audioprotésica para los dos pacientes con audífonos fue de 2.238 y 649 días, siendo el de los PEATC de 403 y 216 respectivamente.

5.9. GENÉTICA.

Se les realizó estudio genético al 63,6% (n=35) de los niños. Todos los cariotipos dieron un resultado cromosómico normal. De este 63,6% (n=35) que sí se realizaron el análisis genético, en el 82,86% (n=29) el resultado fue de homocigoto normal para todas las mutaciones y genes estudiados. El 11,43% (n=4) presentó sólo heterocigosis para la variante 35delG. El 2,86% (n=1) presentó sólo heterocigosis para R143W.

En el 2,86% (n=1) se objetivó la homocigosis en el alelo mutante para 35delG, quedando diagnosticado certeramente de Sordera Neurosensorial de etiología Genética.



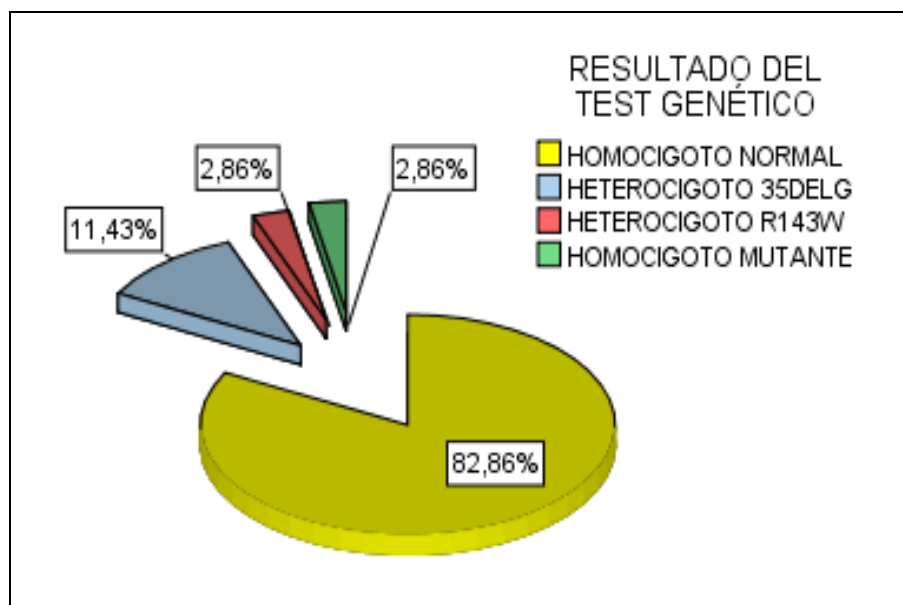


Figura 25. Gráfico de Sectores de Resultado del Test Genético.

El análisis estadístico identifica que aquellos niños que presentan al menos un alelo mutante en las variantes estudiadas la Hipoacusia es 1,92 veces más frecuente frente a los que presentan alelos normales [OR=1,92 (0,28-13,08 IC 95%)] (Tabla 12).

Variación Genética	HIPOACUSIA		TOTAL
	Si	No	
SI	2	4	6 (17,14%)
NO	6	23	29(82,86%)
Total	8	27	35 (100%)

Tabla 12. Tabla de Contingencia de Hipoacusia- Resultado del Test Genético.

En el caso de los 2 niños con implante coclear, en un caso el resultado genético era normal y en el otro no se realizó. En el caso de los 2 niños con audífonos, ambos tenían resultado de homocigosis normal para las mutaciones analizadas.



En el único caso de homocigosis mutante para 35delG el tratamiento para la comunicación fue el lenguaje de signos, ya que ambos padres eran sordos y se negaron a la opción de implante coclear.



6. DISCUSIÓN



Autorretrato con la oreja cortada (1889)

Vincent Van Gogh





Al menos el 60% de las Hipoacusias neonatales son de origen genético. Esto cobra una mayor importancia relativa, si tenemos en cuenta que cada vez se pueden controlar mejor otros factores de riesgo de sordera como la medicación ototóxica o las infecciones. Sin embargo, no es tan sencilla la identificación de las mismas porque a excepción de las variaciones genéticas más frecuentes en el gen *GJB2*, no suelen identificarse en nuestro medio, como práctica habitual.^[146-150]

La incidencia estimada de Hipoacusia congénita moderada a profunda oscila entre 1-3:1.000^[32, 33] RN en la población general según datos recogidos en estudios de cribado en grandes poblaciones de España, Estados Unidos, Australia e Inglaterra^[17]. Según datos de la OMS la incidencia de la Hipoacusia es de aproximadamente 5:1.000^[2,32,33,56]. En los países desarrollados, los programas de cribado se establecieron inicialmente en grupos de riesgo, donde la Hipoacusia era aproximadamente unas 40-50 veces mayor que en la población general. Pronto se demostró que este tipo de cribado sobre niños con factor de riesgo exclusivamente era insuficiente, ya que detecta entre el 47% y 50% de las sorderas neonatales. En varias publicaciones recientes se mantiene que el 50 % de los casos que tenían diagnóstico de pérdida auditiva no tenían factores de riesgo auditivo. Los indicadores o factores de riesgo para Hipoacusia tienen una gran influencia sobre la posibilidad de presentar Hipoacusia; sin embargo, como decimos, existe un importante grupo de niños a quienes se les diagnostica una pérdida auditiva neurosensorial sin factores de riesgo conocidos lo que reafirma la importancia del cribado neonatal de manera universal.^[33,64]

En el registro del *screening* neonatal de Hipoacusia del área de Gran Canaria en el periodo comprendido enero de 2007 y diciembre de 2010 están recogidos 26.717 niños. De ellos, 857 tenían como factor de riesgo el AFHNI representando un 3,2% del total de recién nacidos estudiados en el programa de detección precoz de la Hipoacusia siendo el segundo factor de riesgo en frecuencia por detrás de la administración de medicación ototóxica (16,14%). Mismo orden de frecuencia que en el estudio del Dr. Trinidad para el que el AFHNI en los niños supone el 1,5% de su población analizada^[250].



El 100% de los niños de nuestro estudio no pasan las otoemisiones, siendo éste, criterio de inclusión. En el estudio del Dr. Trinidad, el porcentaje de niños con problemas en las otoemisiones son más frecuentes en niños con antecedentes familiares de Hipoacusia. Esto le hace concluir que este factor de riesgo influye en el resultado de la prueba, pero, en su trabajo, sólo en el caso de las repeticiones de la misma ^[250].

En nuestro estudio consiguen pasar el PEATC el 53,1% (n=17), mientras que no las pasaron el 46.9% (n=15). El Dr. Trinidad identifica 17 oídos con potenciales patológicos de 742 lo que supone 2,29%, no encontrando diferencias entre los niños con y sin el antecedente familiar de Hipoacusia neurosensorial salvo que sean varones^[250]. En nuestra serie, encontramos de 110 oídos estudiados, 25 patológicos que supone el 22,72%. Es decir, el 76,4% (n=42) de los recién nacidos del estudio oyen y por el contrario presentan Hipoacusia el 23,6% (n=13) de los recién nacidos según resultados de los PEATC, siendo éste el 1,52% de los niños con AFHNI (n=857) y el 0,05% del total de niños recién nacidos (n=26.717).

Este 23,6% (n=13) de recién nacidos que presenta Hipoacusia con el AFHNI, es superior al encontrado en otros estudios para todos los factores de riesgo donde la Hipoacusia oscila entre 4-9% ^[1,43,44] y, obviamente, también superior en la población general. Aunque los estudios se refieren a todos los factores de riesgo y nuestro estudio sólo al AFHNI, es bastante superior el porcentaje.

Como comentábamos previamente, según diversos autores, en los niños que tienen factores de riesgo la incidencia de Hipoacusia puede elevarse hasta el 4-8% para Hipoacusias severas y del 9% si se suman las leves y las unilaterales ^[14,16,41,85,252]. Sin embargo, en nuestro medio, Navarro *et al*, en Las Palmas de GC, encuentran que las Hipoacusia neurosensoriales profundas en niños con factores de riesgo suponen un 2,6% ^[19, 24], siendo más bajo que en los otros estudios publicados para todos los factores de riesgo de Hipoacusia.

Nosotros obtenemos que el 5,5% de los recién nacidos padecía una sordera neurosensorial profunda, siendo el rango estimado por otros autores del 1% al 3% para todos los factores de riesgo^[23,24,48,125,145]. Las Hipoacusias de grado severo a profundo



tienen lugar en el 2,13% de la población de riesgo, es decir un 0,77% por mil recién nacidos en la población general ^[48].

En España, un estudio multicéntrico en 1991, mediante la práctica de PEATC detectó que la incidencia de Hipoacusia, con umbrales superiores a 30 dB HL, de causa prenatal o perinatal, es 7,69% en la población de riesgo, lo que supone 2,8:1.000 en la población general ^[15, 28, 32, 47] y con umbrales superiores a 60 dB el 2,13% ^[32]. El 23,6% de los recién nacidos de nuestro estudio presentaban algún tipo de Hipoacusia superior a 20 dB en relación con los resultados del PEATC. El grado de Hipoacusia según el PEATC tiene una media de 52,69 dB para el oído derecho siendo 7,3% (n=4) leves, 10,9% (n=6) moderadas y 5,5% (n=3) profundas. En el oído izquierdo la media es de 51,67 dB siendo 3,6% (n=2) leves, 12,7% (n=7) moderadas, 1,8% (n=1) severas y 3,6% (n=2) profundas.

Podemos ver al comparar con todos estos trabajos, que en nuestro estudio el porcentaje de niños con factor de riesgo AFHNI que presentan Hipoacusia en potenciales, es superior si se compara con todos los grupos de riesgo en general de este estudio, tanto para Hipoacusias profundas como para todos los grados de pérdida auditiva. Este porcentaje más alto puede deberse a que estamos comparando el AFHNI de nuestro estudio, frente a todos los factores de riesgo agrupados en los otros trabajos, objetivándose por tanto el peso de este antecedente de riesgo en la incidencia de Hipoacusia.

Por el contrario a lo comentado, el Dr. Santos, en su tesis doctoral, encuentra un porcentaje de Hipoacusia del 31,64% en los niños con factor de riesgo de AFHNI, que es más alto que el nuestro y los otros estudios, pero con el sesgo de no ser niños de *screening* neonatal universal, sino ser un porcentaje sobre niños remitidos a la consulta ORL ante la sospecha ya establecida de Hipoacusia.^[254]

La mediana del tiempo de realización de las distintas pruebas auditivas desde el momento del nacimiento fueron, 2 días para la primera otoemisión; 84,5 días para la segunda otoemisión; 87,7 días para la TEOAE en la Unidad de Hipoacusia; 238 días para el primer PEATC y de 462 días para el segundo PEATC. Los datos aportados por otros estudios sobre la edad media en realizar el primer nivel o “cribado” es de 72 días



± 46 , con intervalo entre 1 y 560 días; y del segundo nivel o de “confirmación” es de 93 días ± 54 , con intervalo entre 2-287 días; en población general.^[43, 78]

Según diversos estudios, el 65% de los niños detectados por factores de riesgo en el primer año de vida presentaban otras discapacidades, incidencia significativamente superior que la encontrada en los identificados por cribado universal y sin factores de riesgo (30%) que serían los niños con el máximo potencial de recuperación ^[41], al no tener deficiencias añadidas a la Hipoacusia. No obstante, por esta misma razón, los niños con factores de riesgo deben tener un seguimiento más estrecho en los primeros años de vida.

El JCIH en el año 2000 define los factores que aumentan el riesgo de deficiencia auditiva ^[15,72]. Uno o más de estos factores se van a presentar entre el 6% y el 8% de los recién nacidos. En este grupo, la incidencia de sordera es mayor que en otros niños y entre el 2,5% al 5% tiene un diagnóstico de pérdida auditiva importante^[15]. Entre el 50 y 75% de los niños con Hipoacusia bilateral moderada a profunda tienen uno o más factores de riesgo, siendo entre el 4 -7% del total de la población^[78].

Ptok y Erenberg *et al.*, encuentran que la tasa de Hipoacusia neurosensorial entre los RN que presentan algún factor de riesgo asociado es de 1-2% ^[27,255]. Ohl *et al.*, en 2009 estudia un total de 1.461 recién nacidos con uno, dos o más factores de riesgo asociados a la presencia de Hipoacusia neurosensorial y encuentra que las asociaciones de dos o más factores de riesgo aumentan significativamente la pérdida de audición bilateral ^[256]. Bielecki *et al.*, también observa una mayor incidencia de Hipoacusia neurosensorial en recién nacidos que presentan factores de riesgo auditivo en un análisis realizado a 5.282 recién nacidos; muestra una frecuencia de 3,15-3,51% de Hipoacusia neurosensorial en aquellos recién nacidos con uno o dos factores de riesgo y un 5.4-5.6% cuando presentaban tres o cuatro factores de riesgo asociados, mientras que los recién nacidos con cinco o más factores de riesgo la probabilidad casi se duplicaba 9,46-10,53% ^[257]. También concluye, que para la alteración auditiva, los factores de riesgo más comunes en orden de importancia son el uso de los medicamentos ototóxicos, la prematuridad, el muy bajo peso al nacimiento y la estancia en UCIN más de 7 días ^[257]. Tienoli *et al.*, encuentra que los principales



factores de riesgo relacionados con los recién nacidos identificados con problemas de audición fueron el uso de medicación ototóxica en primer lugar, seguidos por la estancia en incubadoras, la necesidad de ventilación mecánica y el peso inferior a 1.500 gramos al nacimiento ^[258]. Borkoski S. *et al.* encuentra que, en todos los niños con diagnóstico de Hipoacusia neurosensorial el peso inferior a 1.500 gramos siempre se vió asociado a uno o dos factores de riesgo auditivo más, siendo el uso de medicación ototóxica y la presencia de hiperbilirrubinemia los más frecuentes ^[259,260]. En ninguno de estos estudios se menciona en las primeras posiciones de factor de riesgo el AFHNI.

En nuestro estudio, de los recién nacidos que presentaron Hipoacusia (n=9), tenían otro factor de riesgo de Hipoacusia clásico, añadido al AFHNI, el 33,33% (n=3). Los recién nacidos que presentaron Hipoacusia tenían de media 1,56 ($\pm 1,01$) factores de riesgo de Hipoacusia clásicos, mientras que los normooyentes presentaron una media de 1,37 ($\pm 0,68$) factores de riesgo clásicos. No obtenemos relación estadísticamente significativa de padecer Hipoacusia entre los niños que tienen más de un factor de riesgo y los que sólo tienen AFHNI.

Borkoski *et al.* encuentra en su estudio sobre el factor de riesgo de bajo peso al nacer en la población de Las Palmas, la asociación a otros factores de riesgo en el 25% de los recién nacidos. La medida en que sólo el muy bajo peso al nacer aumenta la prevalencia de Hipoacusia neurosensorial en el período neonatal sigue siendo poco claro. Resultados de varios estudios concluyen que la combinación de factores de riesgo y el estado general de los recién nacidos más que sólo el bajo peso al nacer son fundamentales en el desarrollo de Hipoacusia neurosensorial. ^[259]

Oviedo *et al.* encuentran en su estudio sobre el factor de riesgo de ototoxicidad en la población de Las Palmas la asociación a otro factor de riesgo en el 90% de los niños del total de recién nacidos del estudio. En nuestro estudio el 29,1% de los recién nacidos tenía asociación a otro factor de riesgo. Es frecuente la coexistencia en niños de bajo peso, la prematuridad, la estancia en UCIN o el uso de alguna medicación ototóxica pero no el AFHNI que es, probablemente, el factor de riesgo más independiente.



La historia familiar de Hipoacusia aparece en la primera posición de los factores de riesgo de casi todos los estudios, en concreto los de la JCIH. Pero para diversos autores como Kountakis,^[263] la historia familiar de Hipoacusia es una variable poco útil, ya que en la mayor parte de los recién nacidos está documentada inapropiadamente, e incluso obteniendo en algunos estudios que este antecedente no tiene relación estadísticamente significativa con la hipoacusia. No obstante, en otros estudios como el de Ohl, se encuentra que este antecedente si es un factor de riesgo de Hipoacusia estadísticamente significativo.^[256]

A los factores de riesgo clásicos de padecer Hipoacusia bien definidos por la JCIH, podemos considerar como factores de riesgo de Hipoacusia neonatal no clásicos a la infección o sospecha de infección neonatal, neuropatía, cardiopatía, sepsis, retraso motor y retinopatía. Los consideramos de riesgo debido a ser circunstancias que pueden causar Hipoacusia (infección neonatal, sepsis) por sí mismas, o por su asociación sindrómica (neuropatía, cardiopatía, retraso motor o retinopatía). En nuestro estudio encontramos que existe una asociación estadísticamente significativa entre la cardiopatía y padecer Hipoacusia siendo el único factor en ambos grupos (clásicos y no clásicos) que nos da relación con la Hipoacusia. La cardiopatía es considerada factor de riesgo no clásico por la posible asociación a otros síndromes que se desarrollen con Hipoacusia o la posibilidad de ingreso en UCIN y tratamientos asociados, sin embargo, en nuestro estudio encontramos asociación aislada de este factor a la Hipoacusia. Si tenemos en cuenta que como práctica habitual en nuestro medio sólo se identifican las variaciones más frecuentes en el gen *GJB2* y, teniendo en cuenta los resultados de nuestro estudio en la genética, podríamos pensar como hipótesis explicación de esta cardiopatía asociada a Hipoacusia, que pudiera haber variaciones genéticas relacionadas que no hemos identificado.

En nuestros resultados destaca el estudio del familiar afecto, donde encontramos que hasta en un 43,6% no se conoce cual es el familiar que padece hipoacusia y consecuentemente también el tratamiento que se le aplica. Esto coincidiría con la afirmación de Kountakis^[263], pero hay que tener en cuenta que los años de este estudio son los tres primeros de la instauración del *screening* en Gran Canaria, donde progresivamente se han hecho las modificaciones en la falta de datos.



No obstante obtenemos relación estadísticamente significativa entre la Hipoacusia y número de familiares afectos mayor a uno, siendo más probable padecerla si se tiene más de un familiar con Hipoacusia en la infancia. Podríamos, por tanto, replantear a la hora de iniciar los estudios genéticos, tener como criterio más de un familiar afecto de Hipoacusia neurosensorial en la infancia.

En el año 2009 se publica en *International Journal of Audiology* un meta-análisis donde se evalúa la presencia de la mutación 35delG (gen *GJB2*) y su relación con Hipoacusia neurosensorial no sindrómica, en distintos continentes. Se detecta el promedio más alto de portadores en el sur de Europa y más bajo en el este de Asia.^[264] La detección de la mutación del 35delG varía en las poblaciones del 28% al 63%. La mutación del gen *GJB6* se ha identificado como la segunda mutación más frecuente de causa no sindrómica, prelingual, autosómica recesiva no solo en las poblaciones europeas de España, Francia, el Reino Unido, sino también en los brasileños y los judíos.^[265]

En población española el 60-70% de las Hipoacusias familiares no sindrómicas son debidas a alteraciones en el gen *GJB2*. El Dr. Ramos encuentra, en pacientes canarios la mutación 35delG como la más frecuente (50%) seguida de la R143W (7,5%), ambas localizadas en el gen *GJB2*.^[261]

En nuestro estudio se estudiaron las variantes 35delG y R143W al 63,6% (n=35) de los niños. De este 63,6% (n=35) que sí se realizaron el análisis genético, en el 82,86% (n=29) el resultado fue de homocigoto normal para todas las mutaciones, el 11,43% (n=4) heterocigosis para 35delG, en el 2,86% (n=1) heterocigosis para R143W y el 2,86% (n=1) dio como resultado homocigoto mutante para 35delG.

Esta baja prevalencia de estudio genético positivo no coincide con los estudios previos en población española ni del Dr. Ramos ni con lo esperado para niños con factor de riesgo AFHNI.

De los recién nacidos de nuestro estudio que presentaban Hipoacusia, el 75% (n=6) tenían como resultado la homocigosis normal en ambas variantes del gen *GJB2*. Estos casos son niños que tienen el AFHNI, de manera que se nos hace lógico pensar



en la posibilidad, no descartable, de que presenten una variación genética relacionada con la hipocusia que no hemos identificado.

Existe un controvertido debate sobre si todos los recién nacidos con el AFHNI debieran ser sometidos a estudios genéticos y, en función de la población y las posibilidades diagnósticas y económicas, cuáles de las variaciones estudiar. Tal vez la clave para valorar la utilidad se encuentre en estudios con una correcta identificación de los familiares afectos de Hipoacusia y la adecuada recogida de datos, pero no solo limitándonos a los padres, puesto que se ha visto que hasta el 95% de los niños con Hipoacusia obtenidos por *screening* universal tenían ambos padres con audición normal.^[267]

En conclusión, destacamos tres datos relevantes. Primero, como ya comentábamos, la baja prevalencia que obtenemos en estudios genéticos patológicos sobre el gen *GJB2* en un grupo de riesgo de AFHNI no cuadra con los estudios de la población canaria del Dr. Ramos^[261]. Sería necesario un nuevo estudio actualizado donde se reevalúe el perfil genético de la población hipoacúsica canaria en general, y de la subpoblación con AFHNI en particular. Segundo, hay que tener en cuenta la relación estadísticamente significativa de cardiopatía en niños con Hipoacusia en esta nueva actualización, para tratar de esclarecer la relación existente. Y, por último, se podría generar en el protocolo de Genética Clínica de nuestro hospital, indicaciones a la hora de decidir comenzar estudios genéticos a un paciente, teniendo en cuenta como criterio el número de familiares con Hipoacusia neurosensorial en la infancia, ya que hemos visto la relación estadísticamente significativa con la hipocusia si se tiene más de un familiar afecto.



7. CONCLUSIONES



Las tres edades de la mujer (1905).

Gustav Klimt





1. En el registro del *screening* neonatal de Hipoacusia del área de Gran Canaria en el periodo comprendido enero de 2007 y diciembre de 2010 están recogidos 26.717 niños. De ellos, 857 tenían como factor de riesgo el AFHNI representando un 3,2% del total de recién nacidos estudiados en el programa de detección precoz de la Hipoacusia. El 23,6% (n=13) de niños con AFHNI presentaban Hipoacusia: 7,7% (n=1) Hipoacusia neurosensorial unilateral en oído derecho, el 53,8% (n=7) Hipoacusia neurosensorial bilateral, el 7,7% (n=1) Hipoacusia mixta bilateral y el 30,8% (n=4) Hipoacusia bilateral transmisiva. Este porcentaje es superior a otros estudios de *screening* universal.

2. Ninguno de los factores de riesgo clásico tuvo asociación estadísticamente significativa con la Hipoacusia en los niños de nuestro estudio. La media de factores de riesgo clásico en el grupo con Hipoacusia es de 1,56 ($\pm 1,01$), mientras que los normooyentes presentaron una media de 1,37 ($\pm 0,68$) factores de riesgo clásicos, no habiendo diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos.

3. Ninguno de los factores de riesgo no clásicos tuvo asociación estadísticamente significativa con la Hipoacusia en los niños de nuestro estudio a excepción de la cardiopatía. El 9,09% (n=5) de los niños de la población estudiada presentaban algún tipo de cardiopatía, de los que el 60% (n=3) presentaban Hipoacusia. Los recién nacidos que presentaron Hipoacusia tenían de media 0,44 ($\pm 0,53$) factores de riesgo de Hipoacusia no clásicos, mientras que los normooyentes presentaron una media de 0,11 ($\pm 0,31$) factores de riesgo de Hipoacusia no clásicos, no habiendo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

4. Todos los niños tienen al menos un familiar con Hipoacusia neurosensorial en la infancia, el 20% de ellos tienen más de un familiar. En el grupo de pacientes con Hipoacusia la media es de 1,89 (n=9) familiares con Hipoacusia neurosensorial en la infancia y en el grupo de pacientes sin Hipoacusia la media es de 1,13 (n=46). Existe relación estadísticamente significativa entre la Hipoacusia y tener más de un familiar con Hipoacusia neurosensorial en la infancia.



5. En los estudios genéticos realizados todos los cariotipos dieron un resultado cromosómico normal. Del 63,6% (n=35) en los que se realizaron el análisis genético dirigido, el 82,86% (n=29) mostraron homocigosis normal para todas las mutaciones; el 11,43% (n=4) heterocigosis simple para 35delG; en el 2,86% (n=1) heterocigosis simple para R143W. En el 2,86% (n=1) dio como resultado homocigosis mutante para la variante 35delG (gen *GJB2*). No existe diferencia estadísticamente significativa de Hipoacusia entre el grupo de los niños con resultado de homocigosis normal y el grupo de los niños con variaciones genéticas.



8. ANEXOS

“Como leve sonido:

Hoja que roza un vidrio,

Agua que acaricia unas guijas,

Lluvia que besa una frente juvenil;

.....

Como esta vida que no es mía

Y sin embargo es la mía,

Como este afán sin nombre

Que no pertenece y sin embargo soy yo”

.....

Luis Cernuda.





8.1. VARIABLES.

Se realiza la recogida de datos en base informatizada estudiando las siguientes variables y efectuando el análisis descriptivo.

1. Número de historia clínica (número).
2. Fecha de nacimiento (fecha).
3. Fecha de realización de la primera otoemisión (fecha).
4. Fecha de realización de la segunda otoemisión (fecha).
5. Fecha TEOAE (fecha).
6. TEOAE realizado (si/no).
7. Fecha de realización del primer potencial evocado de tronco cerebral (fecha).
8. Primer potencial evocado realizado (si/no).
9. Fecha de realización del segundo potencial evocado de tronco cerebral (fecha).
10. Fecha de realización del tercer potencial evocado de tronco cerebral (fecha).
11. Fecha de realización del cuarto potencial evocado de tronco cerebral (fecha).
12. Género (varón, mujer, cariotipo inconcluyente, missing).
13. Peso al nacimiento (gramos, missing).
14. Peso al nacimiento agrupado (bajo peso, peso normal, sobrepeso).
15. Cariotipo (Texto).
16. Reanimación al momento del nacimiento (si/no).
17. Apgar al minuto 1 (número).
18. Apgar al minuto 1 (normal, patológico).
19. Apgar al minuto 5.
20. Apgar al minuto 5 (normal, patológico).
21. Semana gestacional al nacimiento (número).
22. Semana gestacional agrupada (menos de 37 semanas, más de 37 semanas).
23. Presencia de otros factores de riesgo de Hipoacusia (si/no).
24. Estancia en Cuidados Intensivos Neonatales durante más de 5 días, incluidos los reingresos en la Unidad dentro del primer mes de vida (si/no).
25. Infección neonatal (si/no).



26. Sepsis neonatal (si/no).
27. Haber sido sometido a reanimación cardiopulmonar (si/no).
28. Haber sido sometido a oxigenación por membrana extracorpórea (si/no).
29. Haber sido sometido a ventilación asistida (si/no).
30. Hiperbilirrubinemia que precisó fototerapia (si/no).
31. Hiperbilirrubinemia que precisó exanguinotransfusión (si/no).
32. Infecciones intrauterinas grupo TORCHS (citomegalovirus, herpes, rubeola, sífilis y toxoplasmosis) (si/no).
33. 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 (si/no).
34. 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 (si/no).
35. Síndromes asociados con pérdida auditiva o pérdida auditiva progresiva o de comienzo tardío por neurofibromatosis, osteopetrosis y los síndromes de Usher, Waardenburg, Alport, Pendred, Jervell y Lange-Nielson entre otros (si/no).
36. Enfermedades neurodegenerativas como el síndrome de Hunter y neuropatías sensorio-motrices como la ataxia de Friedrich y el síndrome de Charcot-Marie-Tooth (si/no).
37. Infecciones postnatales 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) (si/no).
38. Traumatismo craneoencefálico, especialmente fracturas del hueso temporal y base de cráneo que requiera hospitalización (si, no).
39. Enfermedades endocrinas. Hipotiroidismo (si/no).
40. Administración de fármacos ototóxico (si/no)
41. Fecha del inicio del tratamiento con ototóxicos (fecha).
42. La edad gestacional del feto cuando fue expuesto al fármaco ototóxico en la madre (semanas, número).
43. Tipo de ototóxico (antibióticos, otro).



44. Presencia de factor de riesgo de Hipoacusia clásico (si/no).
45. Número de factores de riesgo de Hipoacusia .clásico (número).
46. Presencia de factor de riesgo de Hipoacusia no clásico (si/no).
47. Número de factores de riesgo de Hipoacusia no clásico (número).
48. Resultado de las 1^º OET (no pasa, pasa, missing).
49. Resultado de las 2^ª OET (no pasa, pasa, missing).
50. Resultado de las TEOAE (no pasa, pasa, missing).
51. Resultado del primer PEATC (no pasa, pasa, missing).
52. Resultado del segundo PEATC (no pasa, pasa, missing).
53. Resultado del tercer PEATC (no pasa, pasa, missing).
54. Resultado del cuarto PEATC (no pasa, pasa, missing).
55. Tiempo desde el nacimiento a la realización de la primera otoesmisión en días (número).
56. Tiempo desde el nacimiento a la realización de la segunda otoesmisión en días (número).
57. Tiempo desde el nacimiento a la realización de la TEOEA en días (número).
58. Tiempo desde el nacimiento a la realización del primer potencial en días (número).
59. Tiempo desde el nacimiento a la realización del segundo potencial en días (número).
60. Algún tipo de Hipoacusia (si/no).
61. Hipoacusia neurosensorial o mixta (si/no).
62. Hipoacusia bilateral (no, si, missing).
63. Tipo de Hipoacusia bilateral (normal, neurosensorial, transmisiva, mixta, unilateral, missing).
64. Grado de Hipoacusia bilateral (en decibelios, missing).
65. Tipo de Hipoacusia en oído izquierdo (normal, neurosensorial, transmisiva, mixta, missing).
66. Tipo de Hipoacusia en oído derecho (normal, neurosensorial, transmisiva, mixta, missing).
67. Grado de Hipoacusia en oído izquierdo (en decibelios, missing -9).
68. Grado de Hipoacusia en oído derecho (en decibelios, missing).



69. TAC de oídos (si/no).
70. Resultado patológico del TAC de oídos (si/no).
71. RNM de CAI y APC (si/no).
72. Resultado patológico de RNM de CAI y APC (si/no).
73. Estudio genético - Cariotipo (si/no).
74. Resultado patológico del estudio genético - cariotipo (si/no).
75. La existencia de comorbilidades asociadas - fracaso renal (si/no).
76. La existencia de comorbilidades asociadas - sepsis (si/no).
77. La existencia de comorbilidades asociadas - cardiopatía (si/no).
78. La existencia de comorbilidades asociadas - retinopatía (si/no).
79. La existencia de comorbilidades asociadas - neumopatía (si/no).
80. La existencia de comorbilidades asociadas - infección neonatal (si/no).
81. La edad del recién nacido cuando fue expuesto al fármaco ototóxico (fecha).
82. La edad del recién nacido al diagnóstico de Hipoacusia (fecha).
83. El tratamiento audiotprotésico (audífonos, implantes cocleares, otros) recibido posteriormente para la Hipoacusia (si/no).
84. Audífono (si/no)
85. La edad del recién nacido en la indicación del audífono (fecha).
86. Implante coclear (no, unilateral, bilateral, missing).
87. Tipo de implante coclear (freedom, sistema 512).
88. Fecha de la colocación del primer implante coclear (fecha).
89. Fecha de la colocación del segundo implante coclear (fecha).
90. Complicaciones con implante coclear (meningitis, infección, extrusión, defecto de la piel, fallo mecánico del implante, missing).
91. Sospecha por parte del cuidador acerca de retrasos en el habla, desarrollo y audición normal (si/no).
92. Tiempo desde el nacimiento a la colocación del implante coclear en días (número).
93. Tiempo desde el nacimiento a la colocación del audífono en días (número).
94. Familiar afecto de Hipoacusia neurosensorial en la infancia (padres, hermanos, abuelos, tíos, otros, desconocido).



95. Número de familiares afectados de Hipoacusia neurosensorial en la infancia (números).
96. Tipo de Hipoacusia del familiar (neurosensorial unilateral, neurosensorial bilateral, mixta unilateral, mixta bilateral, desconocida).
97. Tratamiento de la Hipoacusia del familiar afecto (ninguno, audífono, implante coclear, desconocido).
98. Lenguaje de signos del familiar afecto de Hipoacusia neurosensorial en la infancia (si/no).
99. Fecha de la última revisión otorrinolaringológica (fecha).
100. Otra cirugía ORL (ninguna, adenoidectomía sin DTT, adenoidectomía con miringotomía sin DTT, adenoidectomía con DTT, miringotomía sin DTT, miringotomía con DTT, otra).
101. Retraso psicomotor (ninguno, leve, moderado, grave).
102. Prueba genética realizada (si/no).
103. Resultado de la prueba genética (homocigosis normal, heterocigosis 35delG, heterocigosis R143W, homocigosis mutante).



8.2. GENES RELACIONADOS CON LA HIPOACUSIA GENÉTICA NO SINDRÓMICA.

Listado www.hearinglosshomepage.com

8.2.A . Herencia Autosómica Dominante. DFNA.

Locus y Denominación	Gen	Referencia
	CRYM	Abe et al., 2003
DFNA1	DIAPH1	Lynch et al., 1997
DFNA2A	KCNQ4	Kubisch et al., 1999
DFNA2B	GJB3	Xia et al., 1998
DFNA3A	GJB2	Kelsell et al., 1997
DFNA3B	GJB6	Grifa et al., 1999
DFNA4	MYH14	Donaudy et al., 2004
	CEACAM16	Zheng et al., 2011
DFNA5	DFNA5	Van Laer et al., 1998
DFNA6/14/38	WFS1	Bespalova et al., 2001; Young et al., 2001
DFNA8/12	TECTA	Verhoeven et al., 1998
DFNA9	COCH	Robertson et al., 1998
DFNA10	EYA4	Wayne et al., 2001
DFNA11	MYO7A	Liu et al., 1997
DFNA13	COL11A2	McGuirt et al., 1999
DFNA15	POU4F3	Vahava et al., 1998
DFNA17	MYH9	Lalwani et al., 2000
DFNA20/26	ACTG1	Zhu et al., 2003 ; van Wijk et al., 2003
DFNA22	MYO6	Melchionda et al., 2001



DFNA23	SIX1	Mosrati et al., 2011
DFNA25	SLC17A8	Ruel et al., 2008
DFNA28	GRHL2	Peters et al., 2002
DFNA36	TMC1	Kurima et al., 2002
DFNA41	P2RX2	Yan et al., 2013
DFNA44	CCDC50	Modamio-Hoybjor et al., 2007
DFNA50	MIRN96	Mencia et al., 2009
DFNA51	TJP2	Walsh et al., 2010
DFNA56	TNC	Zhao et al., 2013
DFNA64	SMAC/DIABLO	Cheng et al., 2011
DFNA65	TBC1D24	Azaiez et al., 2014; Zhang et al., 2014
DFNA67	OSBPL2	Xing et al., 2014; Thoenes et al., 2015
	HOMER2	Azaiez et al., 2015

8.2.B . Herencia Autosómica Recesiva. DFNB.

Locus y Denominación	Gen	Referencia
DFNB1A	GJB2	Kelsell et al., 1997
DFNB1B	GJB6	Del Castillo et al., 2002
DFNB2	MYO7A	Liu et al., 1997 ; Weil et al., 1997
DFNB3	MYO15A	Wang et al., 1998
DFNB4	SLC26A4	Li et al., 1998
DFNB6	TMIE	Naz et al., 2002
DFNB7/11	TMC1	Kurima et al., 2002
DFNB8/ 10	TMPRSS3	Scott et al., 2001
DFNB9	OTOF	Yasunaga et al., 1999



Anexos

DFNB12	CDH23	Bork et al., 2001
DFNB15/72/95	GIPC3 (see note 1)	Ain et al., 2007 ; Rehman et al., 2011 ; Charizopoulou et al., 2011
DFNB16	STRC	Verpy et al., 2001
DFNB18	USH1C	Ouyang et al., 2002 ; Ahmed et al., 2002
DFNB18B	OTOG	Schraders et al., 2012
DFNB21	TECTA	Mustapha et al., 1999
DFNB22	OTOA	Zwaenepoel et al., 2002
DFNB23	PCDH15	Ahmed et al., 2003
DFNB24	RDX	Khan et al., 2007
DFNB25	GRXCR1	Schraders et al., 2010
DFNB28	TRIOBP	Shahin et al., 2006 ; Riazuddin et al., 2006
DFNB29	CLDN14	Wilcox et al., 2001
DFNB30	MYO3A	Walsh et al., 2002
DFNB31	WHRN	Mburu et al., 2003
DFNB35	ESRRB	Collin et al., 2008
DFNB36	ESPN	Naz et al., 2004
DFNB37	MYO6	Ahmed et al., 2003
DFNB39	HGF	Schultz et al., 2009
DFNB42	ILDR1	Borck et al., 2011
DFNB44	ADCY1	Santos-Cortez et al., 2014
DFNB48	CIB2	Riazuddin et al., 2012
DFNB49	MARVELD2	Riazuddin et al., 2006
DFNB49	BDP1	Giroto et al., 2013
DFNB53	COL11A2	Chen et al., 2005
DFNB59	PJKK	Delmaghani et al., 2006
DFNB61	SLC26A5	Liu et al., 2003
DFNB63	LRTOMT/COMT2	Ahmed et al., 2008 ; Du et al., 2008
DFNB66	DCDC2	Grati et al., 2015



DFNB66/67	LHFPL5	Tlili et al., 2005 ; Shabbir et al., 2006 ; Kalay et al., 2006
DFNB70	PNPT1	von Ameln et al., 2012
DFNB73	BSND	Riazuddin et al., 2009
DFNB74	MSRB3	Waryah et al., 2009 ; Ahmed et al., 2011
DFNB76	SYNE4	Horn et al., 2013
DFNB77	LOXHD1	Grillet et al., 2009
DFNB79	TPRN	Rehman et al., 2010 ; Li et al., 2010
DFNB82	GPSM2	Walsh et al., 2010
DFNB84	PTPRQ	Schraders et al., 2010
DFNB84	OTOGL	Yariz et al., 2012
DFNB86	TBC1D24	Rehman et al., 2014
DFNB88	ELMOD3	Jaworek et al., 2013
DFNB89	KARS	Santos-Cortez et al., 2013
DFNB91	SERPINB6	Sirmaci et al., 2010
DFNB93	CABP2	Schrauwen et al., 2012
DFNB94	NARS2	Simon et al., 2015
DFNB97	MET	Mujtaba et al., 2015
DFNB98	TSPEAR	Delmaghani et al., 2012
DFNB99	TMEM132E	Li et al., 2015
DFNB101	GRXCR2	Imtiaz et al., 2014
DFNB102	EPS8	Behloul et al., 2014
DFNB103	CLIC5	Seco et al., 2014
	FAM65B	Diaz-Horta et al., 2014



8.2.C . Herencia Ligada al X. DFNX.

Locus y Denominación	Gen	Referencia
DFNX1 (DFN2)	PRPS1	Liu et al., 2010
DFNX2 (DFN3)	POU3F4	De Kok et al., 1995
DFNX4 (DFN6)	SMPX	Schraders et al., 2011 ; Huebner et al., 2011
DFNX6	COL4A6	Rost et al., 2014



8.3. TEST DE TANAKA.

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.

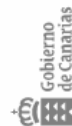
Respuesta:

Se despierta.

No se despierta



Servicio
Canario de la Salud



Gobierno
de Canarias

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:

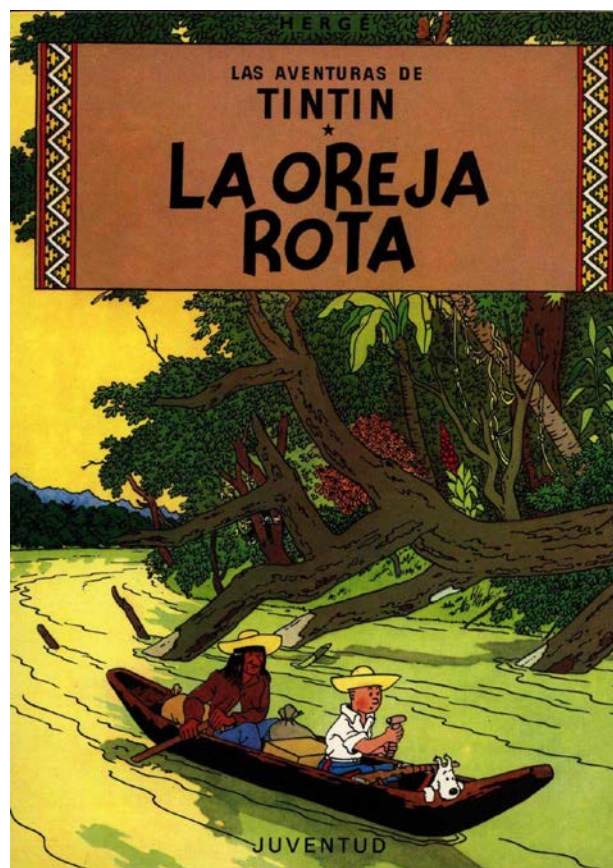
- Tengo familiares con sordera de aparición en los 3 primeros años de vida.

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.



9. BIBLIOGRAFÍA





1. Gomez García M, M.M.M., Bustos Lozano G, Delgado Dominguez JJ, Galbe Sánchez-Ventura J, Fleitas Cochoy L, Pericas Bosch J, Sánchez-Ruiz Cabello FJ, Landa Goñi J, ed. Hipoacusia infantil. Guía de la SemFYC. 2000, Ediciones Doyma
2. Nouvian R., Malinvaud D., Van den Abbeele T., Puel J.L., Bonfils P., Avan P., *Physiologie l'audition*. EMC (Elsevier SAS, Paris), Oto-rhino-laryngologie, 20-030-A-10, 2006
3. Gonzalez M, Machimbarrena M. Fisiología del oído externo. En "El oído externo". Gil-Carcedo LM, Vallejo LA. Eds. Ed. Ergon 2001.
4. Uziel A. El oído externo y el oído medio. En: Fisiología Neurosensorial en ORL. Guerrier Y, Uziel A. Ed. Masson S.A. Barcelona. ISBN 84-311-0368-X. 1985.
5. Gil-Carcedo E, Pérez-López B, Vallejo LA, Gil-Carcedo LM, Montoya F. Modelo computadorizado 3D para el estudio de la biomecánica del oído medio con el método de los elementos finitos (MEF) *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2002; 53:407-410.
6. Wada H, Metoki T. *Analysis of a dynamic behaviour of human middle ear using a finite element method*. *J Acoust Soc Am*. 1992, 96: 3157-3168
7. Gulick WL, Gescheider GA, Frisina RD. *Transduction and cochlear mechanism*. En: *Hearing: Physiological Acoustic, Neural Coding, and Psychoacoustics*. Ed. Oxford University Press. Oxford. 1989.
8. Frolenkov GI, Mammano F, Kachar B. *Regulation of outer hair cell cytoskeletal stiffness by intracellular Ca²⁺: underlying mechanism and implications for cochlear mechanics*. *Cell Calcium* 2003; 33: 185-95.
9. Wangemann P. *K⁺ cycling and the endocochlear potential*. *Hear Res*. 2002; 165: 1-9.
10. Warr WB, Beck Boche J, Nelly ST. *Efferent innervation of the inner hair cell region. Origins and terminations of two lateral olivocochlear system*. *Hear Res*. 1997; 108: 89-111.
11. Brugge JF. Neurofisiología de los aparatos auditivo y vestibular centrales. En: *Otología*. Vol.1. Paparella MM, Shumrick DA. Ed Med Panamericana. Madrid. ISBN 84-85320-64-6.1987.
12. Gil-Carcedo Sañudo E, Vallejo Valdezate L, Gil-Carcedo García LM, Menéndez Argüelles ME. Clasificación de las Hipoacusias. Hipoacusia Neurosensorial. En: Vallejo Valdezate LA (ed.) Hipoacusia Neurosensorial. Madrid: Masson, Capítulo 3;2003.p. 21-32.
13. Méndez J.C, Álvarez J.C, Carreño J.M, Álvarez M.J, Manrique C, Fernández M.L, García F. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2005; 55: 55-58
14. Marco J, Almenar A, Alzina V, Bixquert V, Jaudenes M.C, Ramos Á (CODEPEH). Con la colaboración de Domenech E, Manrique M, Morera C, Moro M, Patiño I. 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 Otorrinolaringol Esp* 2004; 55: 103-106.
15. Puig T, Municio A, Medá C. Cribaje (*screening*) auditivo neonatal universal vs cribaje (*screening*) selectivo como parte del tratamiento de la sordera infantil. En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4.
16. Rivera T, Cobeta I. *Screening* auditivo en niños con factores de riesgo de Hipoacusia en el área 3 de Madrid. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2001; 52: 447-452.
17. V., A., Detección precoz de la Hipoacusia en el recién nacido . *An Pediatr (Barc)*, 2005. 63 (3): p. 193-8.
18. Bixquert V, J.C., Patiño, I, ed. *Libro blanco sobre Hipoacusia. Detección precoz de la Hipoacusia en recién nacidos*. 2003, Ministerio de Sanidad y Consumo.
19. Urdiales J, Á.E., López I, Vázquez G, Piquero J, Conde M, Fernández F, González P, García J.M. , *Revisión de los métodos de screening en Hipoacusias*. . *Bol Pediatr* 2003. 43: p. 272-280.
20. A, M., et al., *Justificación para instaurar modelos de cribaje*. *An Esp Pediatr*, 1999. 51: p. 49-52.
21. Karmel, B.Z., et al., *Brain-stem auditory evoked responses as indicators of early brain insult*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1988. 71(6): p. 429-42.
22. Levi, H., et al., *Early detection of hearing loss in infants by auditory nerve and brain stem responses*. *Audiology*, 1983. 22(2): p. 181-8.
23. Watkin, P.M., M. Baldwin, and G. McEnery, *Neonatal at risk screening and the identification of deafness*. *Arch Dis Child*, 1991. 66(10 Spec No): p. 1130-5.
24. B, N., et al., *Estudio prospectivo de Potenciales Evocados Auditivos de Troncocerebral en niños con factores de riesgo*.
25. MR, R., *Significado clínico de los potenciales evocados auditivos de troncoencéfalo en neonatos*. *Rev Neurología*, 1997. 25(143): p. 1031-3.
26. Stockard, J.E., et al., *Prognostic value of brainstem auditory evoked potentials in neonates*. *Arch Neurol*, 1983. 40(6): p. 360-5.
27. 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. 527-30.
28. Rivera T. *Screening auditivo*. *Revista Electrónica de Audilogía* 2001; Vol 1.
29. Trinidad-Ramos G, Alzina de Aguilar V, Jaudenes-Casabón C, Núñez-Batalla F, Sequí-Canet JM. *Recomendaciones de la Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia (CODEPEH) para 2010*. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2010; 61(1): 69-77.



30. Gallo-Terán, Arellano B, Morales-Angulo C, Modamio-Hqybjqr S, Moreno-Pelayo M.Á, Ramírez-Camacho R, Del Castillo I, Moreno F. Prevalencia de la mutación A1555G en el ADN mitocondrial en pacientes con patología auditiva o vestibular debida a la ototoxicidad de los aminoglucósidos. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2004; 55: 212-217.
31. Thompson DC, Mc Phillips H, Davis RL, Lieu TL, Homer CJ, Helfand M. Universal newborn hearing screening:summary of evidence. *JAMA* 2001 Oct 24-31; 286(16): 2000-10.
32. Manrique M, B.V., Doménech E, Morera C, Moro M, Suárez L. , *Detección precoz de trastornos en Pediatría.*, in *Detección precoz de trastornos en Pediatría. Miembros de la Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia Infantil (CODEPEH). Trastornos de la audición: Detección precoz de Hipoacusias.* 2000: Sevilla
33. González de Aledo A, M.C., Santiuste F.J, Mongil I, Barrasa J, Gómez-Ullate J, García J., *Programa de detección precoz de la Hipoacusia infantil en Cantabria.* Bol Pediatr, 2001. 41: p. 54-61.
34. Vohr, B.R., et al., *The Rhode Island Hearing Assessment Program: experience with statewide hearing screening (1993-1996).* J Pediatr, 1998. **133**(3): p. 353-7.
35. Kennedy, C.R., et al., *Otoacoustic emissions and auditory brainstem responses in the newborn.* Arch Dis Child, 1991. **66**(10 Spec No): p. 1124-9.
36. Mehl, A.L. and V. Thomson, *Newborn hearing screening: the great omission.* Pediatrics, 1998. 101(1): p. E4.
37. Finitzo, T., K. Albright, and J. O'Neal, *The newborn with hearing loss: detection in the nursery.* Pediatrics, 1998. 102(6): p. 1452-60.
38. Parving A. Hearing screening—aspects of epidemiology and identification of hearing impaired children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999 Oct 5; 49 Suppl 1: S287-92.
39. Russ SA, Rickards F, Poulakis Z, Barker M, Saunders K, Wake M. Six year effectiveness of a population based two tier infant hearing screening programme. *Arch Dis Child* 2002 Apr; 86(4): 245-50.
40. Kennedy C, McCann D, Campbell MJ, Kimm L, Thornton R. Universal newborn screening for permanente childhood hearing impairment: an 8-year follow-up of a controlled trial. *Lancet* 2005 Aug 20-26; 366(9486): 660-2.
41. Vega A, Álvarez M.Y, Blasco A, Torrico P, Serrano M.A, Trinidad G. Otoemisiones acústicas como prueba de cribado para la detección precoz de la Hipoacusia en recién nacidos. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2001; 52: 273-278.
42. Sininger YS, Doyle KJ, Moore JK. The case for early identification of hearing loss in children. Auditory system development, experimental auditory deprivation, and



- development of speech perception and hearing. *Pediatr Clin North Am* 1999 Feb; 46(1):1-14.
43. Robinshaw HM. The pattern of development from non-communicative behaviour to language by hearing impaired and hearing infants. *Br J Audiol* 1996 Jun; 30(3): 177-98.
44. Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, Mehl AL. Language of early-and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics* 1998 Nov; 103(5): 1161-71.
45. Robinshaw HM. Early intervention for hearing impairment: differences in the timing of communicative and linguistic development. *Br J Audiol* 1995 Dec; 29(6):315-34.
46. McCann DC, Worsfold S, Law CM, Mullee M, Petrou S, Stevenson J, Yuen HM, Kennedy CR. Reading and communication skills after universal newborn screening for permanent childhood hearing impairment. *Arch Dis Child*. 2009 Apr; 94(4): 293-7. Epub 2008 Nov 17.
47. Vohr B, Jodoin-Krauzyk J, Tucker R, Johnson MJ, Topol D, Ahlgren M. Early language outcomes of early-identified infants with permanent hearing loss at 12 to 16 months of age. *Pediatrics*. 2008 Sep; 122(3): 535-44.
48. Deltenre P, Mansbach AL, Bozet C, Christiaens F, Barthelemy P, Paulissen D, Renglet T. Auditory neuropathy with preserved cochlear microphonics and secondary loss of otoacoustic emissions. *Audiology* 1999 Jul-Aug; 38(4): 187-95.
49. Moore, J.K. and Y.L. Guan, *Cytoarchitectural and axonal maturation in human auditory cortex*. *J Assoc Res Otolaryngol*, 2001. 2(4): p. 297-311.
50. Moore, J.K., *Maturation of human auditory cortex: implications for speech perception*. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 2002. 189: p. 7-10.
51. Marden, D., et al., *A randomized controlled trial of a new fetal acoustic stimulation test for fetal well-being*. *Am J Obstet Gynecol*, 1997. 176(6): p. 1386-8.
52. D'Elia, A., et al., *Vibroacoustic stimulation in normal term human pregnancy*. *Early Hum Dev*, 2005. 81(5): p. 449-53.
53. Manrique M, H.A., ed. *Implantes cocleares*. 2002, Masson: Barcelona.
54. Harrison, M., J. Roush, and J. Wallace, *Trends in age of identification and intervention in infants with hearing loss*. *Ear Hear*, 2003. 24(1): p. 89-95.
55. Mace, A.L., et al., *Relevant factors in the identification of hearing loss*. *Ear Hear*, 1991. 12(4): p. 287-93.
56. T., R., *Screening auditivo*. *Revista Electrónica de Audilología*, 2001. 1.
57. González de Aledo A, B.C., Morales C, Gómez Da Casa F, Barrasa J, *Cribado universal de la Hipoacusia congénita en Cantabria: resultado de los dos primeros años*. *An Pediatr (Barc)*, 2005. 62: p. 135-140.



58. Yoshinaga-Itano, C., D. Coulter, and V. Thomson, *Developmental outcomes of children with hearing loss born in Colorado hospitals with and without universal newborn hearing screening programs*. *Semin Neonatol*, 2001. **6**(6): p. 521-9.
59. 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.
60. *Newborn hearing screening: recommendations and rationale*. *Am Fam Physician*, 2001. **64**(12): p. 1995-9.
61. C, Y.-I., *Levels of evidence: Universal newborn hearing screening (UNHS) and early hearing detection and intervention system (EHDI)*. *J Communication Disorders*, 2004. **37**: p. 451-65.
62. Engdahl B, Eskild A. Birthweight and the risk of childhood sensorineural hearing loss. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007 Nov; **21**(6): 495-500.
63. Estivill, X., et al., *Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness*. *Lancet*, 1998. **351**(9100): p. 394-8.
64. Declau F, Boudewyns A, Van den Ende J, Peeters A, van den Heyning P. Etiologic and audiologic evaluations alter universal neonatal hearing screening: análisis of 170 referred neonates. *Pediatrics*. 2008 Jun; **121**(6): 1119-26.
65. Johnson JL, White KR, Widen JE, Gravel JS, James M, Kennalley T, Maxon AB, Spivak L, Sullivan-Mahoney M, Vohr BR, Weirather Y, Holstrum J. A multicenter evaluation of how many infants with permanente hearing loss pass a two-stage otoacoustic emissions/automated auditory brainstem response newborn hearing screening protocol. *Pediatrics*. 2005 Sep; **116**(3): 663-72.
66. González J, Mollar J. Cribado universal de Hipoacusia neonatal: evaluación de la prueba frente a evaluación del programa. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2005; **56**: 331-334
67. Prieve BA, Stevens F. The New York State universal newborn hearing screening demonstration project: introduction and overview. *Ear Hear* 2000 Apr; **21**(2): 85-91.
68. Lin HC, Shu MT, Lee KS, Ho GM, Fu TY, Bruna S, Lin G. Comparison of hearing screening programs between one step with transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) and two stops with TEOAE and automated auditory brainstem response. *Laryngoscope*. 2005 Nov; **115**(11):1957-62.
69. Norton SJ, Gorga MP, Widen JE, Folsom RC, Sininger Y, Cone-Wesson B, Vohr BR, Mascher K, Fletcher K. Identification of neonatal hearing impairment: evaluation of transient evoked otoacoustic emission, distortion product otoacoustic emission, and auditory brain stem response test performance. *Ear Hear* 2000 Oct; **21**(5): 508-28.



70. Trinidad G, P.J., Vega A, Serrano M, Trinidad G, Blasco A. , *Detección precoz de Hipoacusia en recién nacidos mediante otoemisiones acústicas evocadas transitorias*. Anales Españoles de Pediatría., 1999. Vol.50 Nº 2.
71. Grandori, F. and M. Lutman, *The European Consensus Development Conference on Neonatal Hearing Screening (Milan, May 15-16, 1998)*. Am J Audiol, 1999. **8**(1): p. 19-20.
72. 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.
73. Figueras Aloy, J., et al., [*Recommendations for the care of healthy newborn infants*]. An Esp Pediatr, 2001. **55**(2): p. 141-5.
74. K.R, W., V. B.R, and B. T.R, *Universal newborn hearing screening using transient evoked otoacoustic emissions: Results of the Rhode Island Hearing Assesment Project*. Seminars in Hearing, 1993. **14**: p. 18-29.
75. Vega Cuadri, A., et al., [*Otoacoustic emissions screening as early identification of hearing loss in newborns*]. Acta Otorrinolaringol Esp, 2001. **52**(4): p. 273-8
76. *Early identification of hearing impairment in infants and young children*. NIH Consens Statement, 1993. **11**(1): p. 1-24.
77. Morán González D, Jiménez Cabrera S, Domínguez-Gil Hurlé A. Farmacogenética en oncología. *Med Clin (Barc)*. 2008; **131**:184-95.
78. Gonzalez de Dios, J. and J. Mollar Maseres, [*Neonatal hypoacusis global screening: tests assessment against program assessment*]. Acta Otorrinolaringol Esp, 2005. **56**(7): p. 331-4; author reply 334.
79. [*Plan for the early detection and intervention of childhood hypoacusia*]. An Esp Pediatr, 1999. **51**(4): p. 336-44.
80. Mendez Colunga, J.C., et al., [*Neonatal hearing loss screening: our results three years after starting the program*]. Acta Otorrinolaringol Esp, 2005. **56**(2): p. 55-8.
81. Martinez, R., et al., [*Results of one year's application of a universal protocol for the early detection of hearing loss in neonates*]. Acta Otorrinolaringol Esp, 2003. **54**(5): p. 309-15.
82. GW, M. and B. TR, Historical, political an technological context associated with early identification of hearing loss. Seminars in Hearing, 1993. **14**: p. 1-17.



83. Vohr, B.R. and A.B. Maxon, *Screening infants for hearing impairment*. J Pediatr, 1996. **128**(5 Pt 1): p. 710-4.
84. M, M. and S. C, *El problema de la sordera congénita*. Archivos de Pediatría, 1991. **42**: p. 269-273.
85. Campos, M.E., et al., [Correlation between otoacoustic emissions and BAEP. The importance of their combined use]. Acta Otorrinolaringol Esp, 2003. **54**(10): p. 667-70.
86. Pozo M, A.A., Tapia M.C, Moro M., Detección de la Hipoacusia en el neonato. . Asociación Española de Pediatría. Protocolos actualizados al año 2008., 2008.
87. Trinidad-Ramos, G., et al., Early hearing detection and intervention: 2010 CODEPEH recommendation. Acta Otorrinolaringol Esp. **61**(1): p. 69-77.
88. Clarification for Year 2007 JCIH Position Statement. JCIH Position Statement UpDate., 2007.
89. Baggio CL, Silveira AF, Hyppolito MA. Experimental morphological and functional study of gentamicina cochleotoxicity using the regular dose given to neonatos. *Pro Fono 2009 Apr-Jun; 21*(2): 137-42.
90. S, D., et al., *Neonatal screening with auditory brainstem responses: results of follow-up auditometry and risk factor evaluation*. J Pediatr, 1986. **108**(2): p. 276-81.
91. Page, Curtis, Sutter, Walker, Hoffman. Farmacología integrada. Harcourt-Mosby. 1998.
92. Murray PR, Kobayashi GS, Pfaller MA, Rosenthal KS. Microbiología médica. 2ª edición. 1999.
93. Behrman RE, Kliegman RM. Compendio de Pediatría NELSON. 4ª edición. 2002.
94. Capella Bujosa G. Ponencia Oficial Hipoacusia Neurosensorial. XX Reunión Nacional de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cervico-Facial. Madrid, 1976. Ototoxicosis.
95. Dauman R, Dulon D. Enciclopedia Médico-Quirúrgica de Otorrinolaringología. E-20-184-B-10. Ototoxicidad medicamentosa.
96. Gallo-Terán J, Morales-Angulo C, del Castillo I, Moreno-Pelayo M.A, Mazón Á, Moreno F. Predisposición familiar a la ototoxicidad de los aminoglucósidos debido a la mutación A1555G del ADN mitocondrial. *Med Clin (Barc)*. 2003; **121**: 216-8.
97. González Santacruz M, Tarazona Fargueta JL, Ferrandis Rodriguez P, Tapia Collados C, Jiménez Cobo B. Comparación de dos pautas de dosificación de gentamicina en el recién nacido. *An Pediatr (Barc)*. 2008; **68**: 581-8.
98. Decker B.S, Molitoris B.A. Pathogenesis and prevention of aminoglycoside nephrotoxicity and ototoxicity. *UpToDate*, 2009.
99. Sanford B, Weber P.C. Evaluation of hearing impairment in children. *UpToDate*, 2009.



100. Sanford B, Weber P.C. Treatment of hearing impairment in children. *UpToDate*, 2009.
101. Adcock L.M, Freysdottir D. Screening the newborn for hearing loss. *UpToDate*, 2009.
102. Marco J. Presidente de la CODEPEH. La detección precoz de la sordera en España. Situación actual.
103. Palomino J, Pachón J. Aminoglucósidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003; 21: 105 -15.
104. Gámez M. Farmacovigilancia. *Offfarm* 2003; 22: 155-6.
105. Hadaway L. C. Administrar vancomicina de forma segura. *Nursing*. 2005; 23:48.
106. Calvo Rey C, García Díaz B, Nebreda Pérez V, García García M.L, Maderuelo Sánchez A.I, Cilleruelo Pascual M.L, García Lacalle C. Gentamicina en dosis única diaria frente a tres dosis diarias en lactantes con pielonefritis aguda. *An Pediatr (Barc)*. 2003; 58: 228-31.
107. MJ, A., ed. *Electrodiagnosis in clinical neurology*. Fourth ed., Churchill Livingstone.
108. JM, G., ed. *Les Potentiels Évoqués*. Masson.
109. J, P., *An automated infant screener using advanced evoked response technology*. *Hearing J*, 1987. 39: p. 25-30.
110. E, R. and O. J, *Maduración de la respuesta auditiva del Troncocerebral*. *Revista de Neurofisiología clínica*, 1990. III: p. 3-4.
111. Kemp, D.T., *Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system*. *J Acoust Soc Am*, 1978. 64(5): p. 1386-91.
112. Kemp, D.T., et al., *Acoustic emission cochleography--practical aspects*. *Scand Audiol Suppl*, 1986. 25: p. 71-95.
113. Kemp, D.T., S. Ryan, and P. Bray, *A guide to the effective use of otoacoustic emissions*. *Ear Hear*, 1990. 11(2): p. 93-105.
114. Bonfils, P., et al., *Clinical significance of otoacoustic emissions: a perspective*. *Ear Hear*, 1990. 11(2): p. 155-8.
115. D, K., *Acoustic Otoemissions (AO), state of the art and their value in infant hearing screening*. *International Meeting on Infant Hearing Screening*, 1997: p. 12-13.
116. J, M.A., S. J, and C. J, eds. *Otoemisiones acústicas. Patrones de normalidad y aplicaciones clínicas*. *Otorrinolaringología*. 1992, Sanidad y Ediciones, S.A.: Madrid.
117. P, B. and N. P, *Auditory screening of infants using evoked otoacoustic emissions*. *Audiology in Practice*, 1989. VI/3: p. 4-6.



118. Watkin, P.M., *Outcomes of neonatal screening for hearing loss by otoacoustic emission*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1996. **75**(3): p. F158-68.
119. Cabra, J., et al., [*Implantation of a program for the early detection of neonatal hearing loss*]. Acta Otorrinolaringol Esp, 2001. **52**(8): p. 668-73.
120. Vohr BR, Carty LM, Moore PE, Letourneau K. The Rhode Island Hearing Assessment Program: experience with statewide hearing screening (1993-1996). *J Pediatr* 1998 Sep; **133**(3): 353-7.
121. M, M. and Sánchez, *Detección precoz de la sordera en la infancia*. An Esp Pediatr, 1993. **38**: p. 1-3.
122. Lafreniere, D., et al., *Otoacoustic emissions in full-term newborns at risk for hearing loss*. Laryngoscope, 1993. **103**(12): p. 1334-41.
123. Robinette, M.S., *Universal screening for infant hearing impairment*. Pediatrics, 1994. **94**(6 Pt 1): p. 952-4; author reply 959-63.
124. Gravel, J.S., A.O. Diefendorf, and N.D. Matkin, *Universal screening for infant hearing impairment*. Pediatrics, 1994. **94**(6 Pt 1): p. 957-9; author reply 959-63.
125. K.R, W., V. B.R, and B. T.R, *Universal newborn hearing screening using transient evoked otoacoustic emissions: Results of the Rhode Island Hearing Assesment Project*. Seminars in Hearing, 1993. **14**: p. 18-29.
126. Francois, M., P. Bonfils, and P. Narcy, *Screening for neonatal and infant deafness in Europe in 1992*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1995. **31**(2-3): p. 175-82.
127. Hall, J.W., 3rd, et al., *Clinical application of otoacoustic emissions: what do we know about factors influencing measurement and analysis?* Otolaryngol Head Neck Surg, 1994. **110**(1): p. 22-38.
128. Coene, P., A.L. Mansbach, and P. Deltenre, [*The value of evoked acoustic otoemissions in pediatric audiology*]. Acta Otorhinolaryngol Belg, 1990. **44**(4): p. 403-13.
129. A, G., *Detection of transient otoacoustic emissions with a new device based on signal statistic*. ECDG NHS. Milan. May 15-16, 1998: p. 118.
130. Mendez Colunga, J.C., et al., [*Neonatal hearing loss screening: our results three years after starting the program*]. Acta Otorrinolaringol Esp, 2005. **56**(2): p. 55-8.
131. Dort, J.C., C. Tobolski, and D. Brown, *Screening strategies for neonatal hearing loss: which test is best?* J Otolaryngol, 2000. **29**(4): p. 206-10.
132. Torrico, P., et al., [*Age influence in otoacoustic emissions for hearing loss screening in infants*]. Acta Otorrinolaringol Esp, 2004. **55**(4): p. 153-9.
133. Morgan, D.E. and R.F. Canalis, *Auditory screening of infants*. Otolaryngol Clin North Am, 1991. **24**(2): p. 277-84.



134. Doyle, K.J., et al., *Comparison of newborn hearing screening by transient otoacoustic emissions and auditory brainstem response using ALGO-2*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1998. **43**(3): p. 207-11.
135. Werner AF. Teoría y Práctica de las Otoemisiones Acústicas. Ediciones Médicas Internacionales.S.A. Edimed. Cap1;2006.p.1-18
136. Shera CA, Guinan JJ Jr. Evoked otoacoustic emissions arise by two fundamentally different mechanisms: a taxonomy for mammalian OAEs. J Acoust Soc Am 1999;105(2 Pt 1):782-98. Review.
137. Delgado J, Zenker 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. 1 Febrero 2003, vol2(1), pp13-18. <http://www.auditio.com/revista/pdf/vol2/1/020104.pdf>.
138. Vallejo Valdezate L, Gil-Carcedo Sañudo E, Gil-Carcedo García LM. Exploración básica de la audición. En: Gil-Carcedo García LM (ed.) Exploración general en ORL. Madrid: Masson. Capítulo 2; 2000.p.19-39.
139. Barajas de Prat JJ, Zenker Castro F, Fernandez Belda R. Potenciales Evocados auditivos. En: Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina JE, Ortega P, Trinidad J, eds Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Editorial Médica Panamericana SA, Tomoll, Otología. Capítulo 83; 2007.p.1133-1155.
140. Bess, F.H. and J.L. Paradise, *Universal screening for infant hearing impairment: not simple, not risk-free, not necessarily beneficial, and not presently justified*. Pediatrics, 1994. **93**(2): p. 330-4.
141. Paradise, J.L., *Universal newborn hearing screening: should we leap before we look?* Pediatrics, 1999. **103**: p. 670-2.
142. Díez-Delgado Rubio F, E.J., Lendínez F, Ortega MA, Arcos J, López Muñoz J, *Cribado auditivo neonatal mediante otoemisiones acústicas por click: logística y económicamente factible*. An Esp Pediatr, 2002. **57**: p. 157-62.
143. Morton NE. Genetic epidemiology of hearing impairment. Ann N Y Acad Sci 1991; 630: 16 31.
144. Marazita M, Ploughman L, Rawlings B, y cols. Genetic epidemiological studies of earlyonset deafness in the US school-age population. Am J Med Genet 1993; 46: 486-491.
145. Justo Ramón Gómez Martínez, Carlos Suárez Nieto. Hipoacusia Genética no Síndrómica. Hospital Central de Asturias. Temas de Actualidad en ORL.



146. Rubén Cabanillas Farpóna, y Juan Cadiñanos Bañales. Hipoacusia Hereditaria. Asesoramiento Genético. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2012;63(3):218---229
147. Kochhar A, Hildebrand MS, Smith RJ. Clinical aspects of hereditary hearing loss. *Genet Med.* 2007;9:393---408.
148. Gualandi F, Ravani A, Berto A, Sensi A, TrabANELLI C, Falciano F, et al. Exploring the clinical and epidemiological complexity of GJB2-linked deafness. *Am J Med Genet.* 2002;112:38---45.
149. Ross SA, Novak Z, Kumbla RA, Zhang K, Fowler KB, Boppana S. GJB2 and GJB6 mutations in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Res.* 2007;61:687---91.
150. Huyghe JR, Van Laer L, Hendrickx JJ, Fransen E, Demeester K, Topsakal V, et al. Genome-wide SNP-based linkage scan identifies a locus on 8q24 for an age-related hearing impairment trait. *Am J Hum Genet.* 2008;83:401---7.
151. Toriello HV, Reardon W, Gorlin RJ, editores. *Hereditary hearing loss and its syndromes.* Nueva York: Oxford University Press;2004.
152. Van Camp G, Smith RJH. The hereditary hearing loss homepage. Disponible en <http://hereditaryhearingloss.org/>
153. Angeli SI, Yan D, Telischi F, Balkany TJ, Ouyang XM, Du LL, et al. Etiologic diagnosis of sensorineural hearing loss in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132:890---5.
154. Read AP, Newton VE. Waardenburg syndrome. *J Med Genet.* 1997;34:656---65.
155. Lesperance MM, Hall 3rd JW, San Agustin TB, Leal SM. Mutations in the Wolfram syndrome type 1 gene (WFS1) define a clinical entity of dominant low-frequency sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:411--20.
156. Valero R, Bannwarth S, Roman S, Paquis-Flucklinger V, Vialettes B. Autosomal dominant transmission of diabetes and congenital hearing impairment secondary to a missense mutation in the WFS1 gene. *Diabet Med.* 2008;25:657---61.
157. Alvarez A, del Castillo I, Pera A, Villamar M, Moreno-Pelayo MA, Moreno F, et al. De novo mutation in the gene encoding connexin-26 (GJB2) in a sporadic case of keratitis-ichthyosisdeafness (KID) syndrome. *Am J Med Genet A.* 2003;117A:89---91.ç
158. Kumar NM, Gilula NB. The gap junction communication channel. *Cell* 1996; 84: 381-388.
159. Spicer SS, Schulte BA. The fine structure of spiral ligament cells relates to ion return to the stria and varies with place-frequency. *Hearing Res* 1996; 100: 80-100.



160. Spicer SS, Schulte BA. Evidence for a medial K⁺ recycling pathway from inner hair cells. *Hearing Res* 1998; 118: 1-12
161. Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, y cols. Connexin 26 mutations in hereditary nonsyndromic sensorineural deafness. *Nature* 1997; 387: 80-83.
162. Zelante L, Gasparini P, Estivill X, y cols. Connexin 26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterranean. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1605-1609.
163. Estivill X, Fortina P, Surrey S, y cols. Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness. *Lancet* 1998; 351: 394-398.
164. Denoyelle F, Marlin S, Weil D, y cols. Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin-26 gene defect: implications for genetic counselling. *Lancet* 1999; 353: 1298-1303.
165. Gasparini P, Rabionet R, Barbuji G, y cols. High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations. Genetic Analysis Consortium of GJB2 35delG. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 19-23.
166. Morrell RJ, Kim HJ, Hood LJ, y cols. Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) that cause autosomal recessive (DFNB1) hearing loss. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 792-799.
167. Kudo T, Ikeda K, Kure S, y cols. Novel mutations in the connexin 26 gene (GJB2) responsible for childhood deafness in the Japanese population. *Am J Med Genet* 2000; 90: 141-145.
168. Kimberling WJ. Hereditary deafness. *Am J Hum Genet* 1999; 89: 21-22.
169. Del Castillo I, Villamar M, Moreno-Pelayo M, y cols. A deletion involving the connexin 30 gene in nonsyndromic hearing impairment. *N Eng J Med* 2002; 346: 243-249.
170. Denoyelle F, Lina-Granade G, Plauchu H, y cols. Connexin 26 gene linked to a dominant deafness. *Nature* 1998; 393: 319-320.
171. Xia JH, Liu CY, Tang BS, y cols. Mutations in the gene encoding gap junction protein b-3 associated with autosomal dominant hearing impairment. *Nat Genet* 1998; 20: 371-373.
172. Nickel R, Forge A. Gap junctions and connexins in the inner ear: their roles in homeostasis and deafness. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;16:452---7.
173. Paznekas WA, Karczeski B, Vermeer S, Lowry RB, Delatycki M, Laurence F, et al. GJA1 mutations, variants, and connexin 43 dysfunction as it relates to the oculodentodigital dysplasia phenotype. *Hum Mutat.* 2009;30:724---33.



174. Kenneson A, Van Naarden Braun K, Boyle C. GJB2 (connexin 26) variants and nonsyndromic sensorineural hearing loss: a HuGE review. *Genet Med.* 2002;4:258---74.
175. Frei K, Ramsebner R, Lucas T, Hamader G, Szuhai K, Weipoltshammer K, et al. GJB2 mutations in hearing impairment: identification of a broad clinical spectrum for improved genetic counseling. *Laryngoscope.* 2005;115:461---5.
176. Snoeckx RL, Huygen PL, Feldmann D, Marlin S, Denoyelle F, Waligora J, et al. GJB2 mutations and degree of hearing loss: a multicenter study. *Am J Hum Genet.* 2005;77:945---57.
177. Maestrini E, Korge BP, Ocana-Sierra J, Calzolari E, Cambiaghi S, Scudder PM, et al. A missense mutation in connexin26, D66H, causes mutilating keratoderma with sensorineural deafness (Vohwinkel's syndrome) in three unrelated families. *Hum Mol Genet.* 1999;8:1237---43
178. Oguchi T, Ohtsuka A, Hashimoto S, Oshima A, Abe S, Kobayashi Y, et al. Clinical features of patients with GJB2 (connexin 26) mutations: severity of hearing loss is correlated with genotypes and protein expression patterns. *J Hum Genet.* 2005;50: 76--83.
179. Gallo-Teran J, Morales-Angulo C, Rodriguez-Ballesteros M, Moreno-Pelayo MA, del Castillo I, Moreno F. Prevalence of the 35delG mutation in the GJB2 gene, del(GJB6-D13S1830) in the GJB6 gene, Q829X in the OTOF gene and A1555G in the mitochondrial 12S rRNA gene in subjects with non-syndromic sensorineural hearing impairment of congenital/childhood onset. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2005;56:463---8.
180. Del Castillo FJ, Rodriguez-Ballesteros M, Alvarez A, Hutchin T, Leonardi E, de Oliveira CA, et al. A novel deletion involving the connexin-30 gene, del(GJB6-d13s1854), found in trans with mutations in the GJB2 gene (connexin-26) in subjects with DFNB1 non-syndromic hearing impairment. *J Med Genet.* 2005;42:588---94.
181. Grifa A, Wagner CA, D'Ambrosio L, Melchionda S, Bernardi F, Lopez-Bigas N, et al. Mutations in GJB6 cause nonsyndromic autosomal dominant deafness at DFNA3 locus. *Nat Genet.* 1999;23:16---8.
182. Lamartine J, Munhoz Essenfelder G, Kibar Z, Lanneluc I, Callouet E, Laoudj D, et al. Mutations in GJB6 cause hidrotic ectodermal dysplasia. *Nat Genet.* 2000;26:142---4.
183. Liu XZ, Xia XJ, Xu LR, Pandya A, Liang CY, Blanton SH, et al. Mutations in connexin31 underlie recessive as well as dominant non-syndromic hearing loss. *Hum Mol Genet.* 2000;9:63---7.



184. Lopez-Bigas N, Olive M, Rabionet R, Ben-David O, Martinez- Matos JA, Bravo O, et al. Connexin 31 (GJB3) is expressed in the peripheral and auditory nerves and causes neuropathy and hearing impairment. *Hum Mol Genet.* 2001;10:947---52.
185. Gottfried I, Landau M, Glaser F, Di WL, Ophir J, Mevorah B, et al. A mutation in GJB3 is associated with recessive erythrokeratoderma variabilis (EKV) and leads to defective trafficking of the connexin 31 protein. *Hum Mol Genet.* 2002;11:1311---6.
186. Liu XZ, Yuan Y, Yan D, Ding EH, Ouyang XM, Fei Y, et al. Digenic inheritance of non-syndromic deafness caused by mutations at the gap junction proteins Cx26 and Cx31. *Hum Genet.* 2009;125:53---62.
187. Couke PJ, Van Hauwe P, Kelley PM, y cols. Mutations in the KCNQ4 gene are responsible for autosomal dominant deafness in four DFNA2 families. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1321-1328.
188. Schulze-Bahr E, Wang Q, Wedekind H, y cols. KCNE1 mutations cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Nat Genet* 1997; 17: 267-268.
189. Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, y cols. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes de Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. *Nat Genet* 1997;15: 186-189.
190. Scott DA, Wang R, Kreman TM, y cols. The Pendred syndrome gene encodes a chlorideiodide transport protein. *Nat Genet* 1999;20: 440-443.
191. Li XC, Everett LA, Lalwani AK, y cols. A mutaion in PDS causes non syndromic recessive deafness. *Nat Genet* 1998; 18: 215-217.
192. Scott DA, Wang R, Kreman TM, y cols. Functional differences of the PDS gene product are associated with phenotypic variation in patients with Pendred syndrome and non-syndromic hearing loss (DFNB4). *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1709-1715.
193. Wilcox ER, Burton QL, Naz S, y cols. Mutations in the gene encoding tight junction claudin-14 cause recessive deafness DFNB29. *Cell* 2001; 104: 165-172.
194. Lalwani AK, Luxford WM, Mhatre AN, y cols. A new locus for nonsyndromic hereditary hearing impairment, DFNA17, maps to chromosome 22 and represents a gene for cochleosaccular degeneration. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 318-323.
195. Lalwani AK, Goldstein JA, Kelley MJ, y cols. Human nonsyndromic hereditary deafness DFNA17 is due to a mutation in nonmuscle myosin MYH9. *Am J Hum Genet* 2000; 67:1121-1128.
196. Leon PE, Raventos H, Lynch E, y cols. The gene for an inherited form of deafness maps to chromosome 5q31. *Proc Nat Acad Sci* 1992; 89: 5181-5184.



197. Campbell DA, McHale DP, Brown KA, y cols. A new locus for non-syndromal, autosomal recessive, sensorineural hearing loss (DFNB16) maps to human chromosome 15q21-q22. *J Med Genet* 1997; 34: 1015-1017.
198. Verhoeven K, Van Laer L, Kirchhofer K, y cols. Mutation in the alpha-tectorin gene cause autosomal dominant non-syndromic hearing impairment. *Nat Genet* 1998; 19: 60-62.
199. Van Camp, Willems PJ, Smith RJ. Nonsyndromic hearing impairment: unparalleled heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 758-764.
200. Robertson NG, Lu L, Heller S, y cols. Mutations in a novel cochlear gene cause DFNA9, a human nonsyndromic deafness with vestibular dysfunction. *Nat Genet* 1998; 20: 299-303.
201. Hildebrand MS, Tack D, Deluca A, Hur IA, Van Rybroek JM, McMordie SJ, et al. Mutation in the COCH gene is associated with superior semicircular canal dehiscence. *Am J Med Genet A*. 2009;149A:280---5.
202. Bischoff AM, Huygen PL, Kemperman MH, Pennings RJ, Bom SJ, Verhagen WI, et al. Vestibular deterioration precedes hearing deterioration in the P51S COCH mutation (DFNA9): an analysis in 74 mutation carriers. *Otol Neurotol*. 2005;26:918---25.
203. Phelps PD, Reardon W, Pembrey M, Bellman S, Luxom L. Xlinked deafness, stapes gushers and a distinctive defect of the inner ear. *Neuroradiology*. 1991;33:326--30.
204. Bitner-Glindzicz M, Turnpenny P, Hoglund P, Kaariainen H, Sankila EM, van der Maarel SM, et al. Further mutations in Brain 4 (POU3F4) clarify the phenotype in the X-linked deafness, DFN3. *Hum Mol Genet*. 1995;4:1467---9.
205. Mencia A, Modamio-Hoybjor S, Redshaw N, Morin M, Mayo-Merino F, Olavarrieta L, et al. Mutations in the seed region of human miR-96 are responsible for nonsyndromic progressive hearing loss. *Nat Genet*. 2009;41:609---13.
206. Lewis MA, Quint E, Glazier AM, Fuchs H, De Angelis MH, Langford C, et al. An ENU-induced mutation of miR-96 associated with progressive hearing loss in mice. *Nat Genet*. 2009;41:614---8.
207. Robertson NG, Lu L, Heller S, y cols. Mutations in a novel cochlear gene cause DFNA9, a human nonsyndromic deafness with vestibular dysfunction. *Nat Genet* 1998;20: 299-303.



208. Varga R, Kelley PM, Keats BJ, y cols. Non-syndromic recessive auditory neuropathy is the result of mutations in the otoferlin (OTOF) gene. *J Med Genet* 2003; 40 (1): 45-50.
209. Heidrych P, Zimmermann U, Kuhn S, Franz C, Engel J, Duncker SV, et al. Otoferlin interacts with myosin VI: implications for maintenance of the basolateral synaptic structure of the inner hair cell. *Hum Mol Genet.* 2009;18:2779---90.
210. Rouillon I, Marcolla A, Roux I, Marlin S, Feldmann D, Couderc R, et al. Results of cochlear implantation in two children with mutations in the OTOF gene. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70:689---96.
211. Migliosi V, Modamio-Hoybjor S, Moreno-Pelayo MA, Rodriguez- Ballesteros M, Villamar M, Telleria D, et al. Q829X, a novel mutation in the gene encoding otoferlin (OTOF), is frequently found in Spanish patients with prelingual non-syndromic hearing loss. *J Med Genet.* 2002;39:502---6.
212. Varga R, Avenarius MR, Kelley PM, Keats BJ, Berlin CI, Hood LJ, et al. OTOF mutations revealed by genetic analysis of hearing loss families including a potential temperature sensitive auditory neuropathy allele. *J Med Genet.* 2006;43:576---81.
213. Gomez-Zaera M, Strom TM, Rodriguez B, Estivill X, Meitinger T, Nunes V. Presence of a major WFS1 mutation in Spanish Wolfram syndrome pedigrees. *Mol Genet Metab.* 2001;72:72---81.
214. Estivill X, Govea N, Barcelo E, Badenas C, Romero E, Moral L, et al. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment of aminoglycosides. *Am J Hum Genet.* 1998;62:27---35.
215. Liu XZ, Angeli S, Ouyang XM, Liu W, Ke XM, Liu YH, et al. Audiological and genetic features of the mtDNA mutations. *Acta Otolaryngol.* 2008;128:732---8.
216. Lin JW, Chowdhury N, Mody A, Tonini R, Emery C, Haymond J, et al. Comprehensive diagnostic battery for evaluating sensorineural hearing loss in children. *Otol Neurotol.* 2011;32:259---64.
217. Yaeger D, McCallum J, Lewis K, Soslow L, Shah U, Potsic W, et al. Outcomes of clinical examination and genetic testing of 500 individuals with hearing loss evaluated through a genetics of hearing loss clinic. *Am J Med Genet.* 2006;140:827---36.
218. Cryns K, Sivakumaran TA, Van den Ouweland JM, Pennings RJ, Cremers CW, Flothmann K, et al. Mutational spectrum of the WFS1 gene in Wolfram syndrome, nonsyndromic hearing impairment, diabetes mellitus, and psychiatric disease. *Hum Mutat.* 2003;22:275---87.



219. Hilgert N, Smith RJ, Van Camp G. Forty-six genes causing nonsyndromic hearing impairment: which ones should be analyzed in DNA diagnostics? *Mutat Res.* 2009;681:189---96.
220. Rabionet R, Zelante L, Lopez-Bigas N, D'Agruma L, Melchionda S, Restagno G, et al. Molecular basis of childhood deafness resulting from mutations in the GJB2 (connexin 26) gene. *Hum Genet.* 2000;106:40---4.
221. Chan DK, Schrijver I, Chang KW. Diagnostic yield in the workup of congenital sensorineural hearing loss is dependent on patient ethnicity. *Otol Neurotol.* 2011;32:81---7.
222. Gardner P, Oitmaa E, Messner A, Hoefsloot L, Metspalu A, Schrijver I. Simultaneous multigene mutation detection in patients with sensorineural hearing loss through a novel diagnostic microarray: a new approach for newborn screening follow-up. *Pediatrics.* 2006;118:985---94.
223. Kothiyal P, Cox S, Ebert J, Husami A, Kenna MA, Greinwald JH, et al. High-throughput detection of mutations responsible for childhood hearing loss using resequencing microarrays. *BMC Biotechnol.* 2010;10:10.
224. Wu CC, Lu YC, Chen PJ, Liu AY, Hwu WL, Hsu CJ. Application of SNaPshot multiplex assays for simultaneous multigene mutation screening in patients with idiopathic sensorineural hearing impairment. *Laryngoscope.* 2009;119: 2411---6.
225. Shearer AE, DeLuca AP, Hildebrand MS, Taylor KR, Gurrola 2nd J, Scherer S, et al. Comprehensive genetic testing for hereditary hearing loss using massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:21104---9.
226. Millan JM, Aller E, Jaijo T, Grau E, Beneyto M, Najera C. Genetic counselling in visual and auditory disorders. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2008;83:689---702.
227. Song MH, Lee HK, Choi JY, Kim S, Bok J, Kim UK. Clinical evaluation of DFN3 patients with deletions in the POU3F4 locus and detection of carrier female using MLPA. *Clin Genet.* 2010;78:524---32.
228. Roach JC, Glusman G, Smit AF, Huff CD, Hubley R, Shannon PT, et al. Analysis of genetic inheritance in a family quartet by whole-genome sequencing. *Science.* 2010;328:636---9.
229. Lupski JR, Reid JG, Gonzaga-Jauregui C, Rio Deiros D, Chen DC, Nazareth L, et al. Whole-genome sequencing in a patient with Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *N Engl J Med.* 2010;362:1181---91.



230. Krawitz PM, Schweiger MR, Rodelsperger C, Marcelis C, Kolsch U, Meisel C, et al. Identity-by-descent filtering of exome sequence data identifies PIGV mutations in hyperphosphatasia mental retardation syndrome. *Nat Genet.* 2010;42:827---9.
231. Metzker ML. Sequencing technologies - the next generation. *Nat Rev Genet.* 2010;11:31---46.
232. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1977;74:5463---7.
233. Salesa E, Perelló E, Bonavida A. Tratado de Audiología. Masson SA. Elseiver; 2005. p. 103-107.
234. Comité Español de Audiofonología (CEAF). Guía para la valoración integral del niño con discapacidad auditiva. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. 2005.
235. Pitarch Ribas MI, Huarte Irujo A, Latorre Monteagudo E, Platero Zamarreño A, Marco Algarra J. Audiología infantil (Exploración de la audición en niños) En: Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina JE, Ortega P, Trinidad J, eds Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Editorial Médica Panamericana SA, Tomoll, Otología. Capítulo 85; 2007.p.1167-1178.
236. Northern JL, Downs MP. Hearing in children. Baltimore: Williams- Wilkins,1991.
237. Huarte A, Artieda Julio. Diagnóstico de la Hipoacusia infantil. Libro Blanco Sobre Hipoacusia. Detección Precoz de la Hipoacusia en recién nacidos. CODEPEH. Ministerio de Sanidad y Consumo.2003.
238. Suzuki T, Ogiba y. Conditioned orientation reflex audiometry. *Arch of Otolaryngol* 1961;74:192-198.
239. Huarte A, Artieda J, Pérez N. Exploración auditiva y vestibular. En: Manrique M, Huarte A. Implantes Cocleares. Barcelona: Masson. 2002.p.105 126.
240. Widen JE. Behavioural screening of high risk infants using visual reinforcement audiometry. *Semin Hear* 1990;11:342-356.
241. Moore JM. The auditory responsiveness of premature infants utilizing visual reinforcement audiometry. University of Washington. 1989.
242. Talbot A. Longitudinal study comparing responses of hearing-impaired infants to pure tones using visul reinforcement audiometry and play audiometry. *Ear and Hearing* 1987;8:175-178.
243. Matkin N. Assessment of Hearing sensitivity during preschool years. En: Bess F. Childhood deafness. New York: Grune y Straton. 1977.p.127-134.



244. Johnson KC. Evaluación audiológica de Iso niños con una sospecha de Hipoacusia. En: Backous DB. Diagnóstico y tratamiento de la Hipoacusia en lactantes y niños pequeños. Madrid: MacGraw Hill Interamericana. 2003.p. 673-694.
245. Dix M, Hallpike C. The peep-show: a new technique for pure tone audiometry in young children. *British Medical Journal* 1947;24:719-722.
246. Salesa Batlle E. Audiometría Infantil. Distintas Pruebas. Realización y valoración de las mismas. *Rev Logop Fonoaud* 1982; vol II,1:4-9.
247. McCormick B. Paediatric Audiology 0-5 years. Whurr Publishers. London;1993.
248. Marco J. Introducción. Libro Blanco Sobre Hipoacusia. Detección Precoz de la Hipoacusia en recién nacidos. CODEPEH. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.
249. Marco Algarra J, Morant Ventura A. Cribado auditivo neonatal. En: Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina JE, Ortega P, Trinidad J, eds Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Editorial Médica Panamericana SA, Tomoll, Otología. Capítulo 86; 2007.p. 1179-1186.
250. Trinidad Ramos, G., *Valoración de los criterios de riesgo de padecer Hipoacusias a la vista de los resultados de un programa de cribado universal*. 2009, Universidad de Extremadura
251. Borkoski-Barreiro, S.A., et al., *Evaluation of very low birth weight ($\leq 1,500$ g) as a risk indicator for sensorineural hearing loss*. *Acta Otorrinolaringol Esp*. **64**(6): p. 403-8.
252. Cubells Fuentes, J. and J. Gairi Tahull, [*Neonatal hearing screening by evoked otoacoustic emissions*]. *An Esp Pediatr*, 2000. **53**(6): p. 586-91.
253. Bonfils, P., et al., *Spontaneous and evoked otoacoustic emissions in preterm neonates*. *Laryngoscope*, 1992. **102**(2): p. 182-6.
254. Santos, J. *Hipoacusia Neurosensorial Infantil: Estudio Retrospectivo de Factores de Riesgo y Etiología*. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina (Departamento de Cirugía II, Otorrinolaringología)
255. Ptok, M., *Early detection of hearing impairment in newborns and infants*. *Dtsch Arztebl Int*. **108**(25): p. 426-31.
256. Ohl, C., et al., *Newborn hearing screening on infants at risk*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2009. **73**(12): p. 1691-5.
257. 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*. **75**(7): p. 925-30.



258. Tiensoli, L.O., et al., [Hearing screening in a public hospital in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil: hearing impairment and risk factors in neonates and infants]. *Cad Saude Publica*, 2007. **23**(6): p. 1431-41.
259. Borkoski-Barreiro, S.A., Evaluación del factor peso inferior a 1500 gramos al nacer como indicador de riesgo para la Hipoacusia neurosensorial en el programa de cribaje universal de la Hipoacusia infantil del Complejo Hospitalario Insular Materno Infantil de Gran Canaria durante el período 2007-2010, in Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. 2012, Universidad de las Palmas de Gran Canaria: Las Palmas de Gran Canaria. p. 177.
260. Borkoski-Barreiro, S.A., et al., *Evaluation of very low birth weight ($\leq 1,500\text{ g}$) as a risk indicator for sensorineural hearing loss.* *Acta Otorrinolaringol Esp.* **64**(6): p. 403-8.
261. Ramos A, et al., Implante coclear en Hipoacusias con alteración en la conexina 26. *Acta Otorrinolaringol Esp.* Vol 58, Mayo 2007.
262. Oviedo Santos, A.M., Evaluación de la ototoxicidad como factor de riesgo en el programa de Cribaje Universal de Hipoacusia Infantil del Complejo Hospitalario Materno-Infantil de Gran Canaria 2007-2009. *Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. 2014, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.*
263. Kountakis SE, Skoulas I, Phillips D, Chang CY. Risk factors for hearing loss in neonates: a prospective study. *Am J Otolaryngol* 2002 May-Jun; **23**(3): 133-7.
264. Mahdieh N, Rabbani B. Statistical study of 35delG mutation of GJB2 gene: A meta-analysis of carrier frequency. *International Journal of Audiology* 2009, 48: 363-370.
265. Manrique M, Huarte A, Molina M, Narbona J, Cervera-Paz FJ, Artieda J et al. Implantes cocleares en los niños. En: Suárez Nieto ed. Libro del año. Otorrinolaringología. Madrid: Saned, 1998; 49-66
266. Chu K, Elimian A, Barbera F, Ogburn P, Spitzer A, Quirk J. Antecedents of newborn hearing loss. *Obst Gynecol* 2003;**101**:584-588.
267. Raye L. Alford et al. *American College of Medical Genetics and Genomics guidelines for the clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss.* *Genetic in Medicine*, Volumen 16, número 4, Abril





