



Universidad
Zaragoza



Factores Etiológicos de la Hipoacusia Prelingual en Aragón

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Pablo Vela Gajón

Director:

Dr. Héctor Vallés Varela

Facultad de Medicina de Zaragoza

Curso 2010 - 2016

Índice

Resumen.....	3
Abstract.....	3
1. Introducción.....	4
1.1. Epidemiología.....	5
1.2. Etiología Hipoacusia.....	5
1.2.1. Causas Prenatales.....	6
1.2.1.1. Causas Prenatales Genéticas.....	6
1.2.1.1.1. Hipoacusias Genéticas No Sindrómicas.....	6
1.2.1.1.2. Hipoacusias Genéticas Sindrómicas.....	8
1.2.1.2. Causas Prenatales No Genéticas.....	10
1.2.2. Causas Perinatales.....	12
1.2.3. Causas Posnatales.....	12
1.3. Anatomía Patológica del Oído Hipoacúsico.....	14
1.4. Diagnóstico.....	16
2. Objetivos.....	17
3. Material y Métodos.....	17
4. Resultados.....	18
5. Discusión.....	21
6. Conclusiones.....	25
Bibliografía.....	26
Anexos.....	29

Resumen

Título: “Factores Etiológicos de la Hipoacusia Prelingual en Aragón”.

Introducción y Objetivos: El objetivo de este estudio es determinar cuáles son las causas de sordera prelocutiva más frecuentes y analizar los posibles factores de riesgo de la hipoacusia prelingual en pacientes atendidos en la Unidad de Implantes Cocleares del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza.

Material y Métodos: En este trabajo se realiza un análisis descriptivo de datos de la historia clínica de pacientes con hipoacusia prelingual obtenidos durante su primera consulta a la Unidad de Implantes Cocleares del HCU de Zaragoza desde el año 2001 hasta el 2015.

Resultados y Discusión: En el 49,8% de los casos la causa de la hipoacusia permanece desconocida. De entre las causas conocidas de sordera destaca la prematuridad - anoxia (17,3%) encontrándose tan sólo un 6,8% de hipoacusias de origen genético y un 2% debidas a infección por citomegalovirus.

Conclusiones: En comparación a la literatura existente, en este trabajo los casos de hipoacusia prelingual de origen genético y debido a citomegalovirus están infrarrepresentados. Por el contrario los factores etiológicos posnatales de sordera tienen un mayor peso que en otros estudios.

Palabras Clave: Hipoacusia, prelingual, etiología, causa.

Abstract

Title: “Etiologic Factors of Prelingual Deafness in Aragón”.

Introduction and Objectives: The objective of this study is to determine the most frequent aetiologies of prelingual hearing loss and to analyze the main risk factors of prelocutive deafness in patients who assisted to the Cochlear Implantation Unit at the “Hospital Clinico Universitario de Zaragoza”.

Materials and Methods: It has been performed a descriptive analysis of information of the clinical history gathered during the first visit of patients presentig prelingual defneass to the Cochlear Implantation Unit of the HCU of Zaragoza from 2001 to 2015.

Results and Discussion: In 49,8% of the cases the aetiology of the hearing loss remains unknown. Considering the known causes of deafness, prematuriy -anoxia stands out (17,3%) amongst the rest. Genetic causes have been discovered only in 6% of the cases and 2% of aetiologies are due to cytomegalovirus infection.

Conclusion: Compared to other literatura findings, in our study gentic and cytomegalovirus infection are underrepresented as a cause of prelingual hearing loss. On the contrary, postnatal aetiologic factors are much more relevant in our study.

Key words: Hearing loss, cause, aetiology, hipoacusia, prelingual.

1. Introducción

Entendemos por hipoacusia la pérdida parcial de la capacidad auditiva de un individuo. Una hipoacusia puede clasificarse en función de diversos criterios, entre los que cabe destacar la intensidad de la pérdida auditiva. Así pues, atendiendo a este criterio y siguiendo las normas de la Bureau International d'Audiophonologia (BIAP, 1997) se establecen los siguientes grupos:

- Hipoacusias leves: 21 - 40 dB
- Hipoacusias moderada: 41 - 70 dB
- Hipoacusias severa: 71 - 90 dB
- Hipoacusias profunda: 91 - 120 dB
- Cofosis: > 120 dB

En relación con la localización de la lesión se distinguen tres categorías¹:

- Hipoacusia de transmisión (conductiva): Afectación mecánica del oído que impide que el estímulo llegue hasta el órgano de Corti. Corresponde a procesos del oído externo y medio.
- Hipoacusia de percepción (neurosensorial): La lesión se localiza en el órgano de Corti o en las vías o centros superiores auditivos.
- Hipoacusias mixtas: Aquellas en las que existe una asociación de hipoacusia transmisiva y perceptiva.

Según el momento del desarrollo del lenguaje en el que aparece el trastorno podemos distinguir tres tipos de sorderas infantiles¹:

- **Hipoacusias prelinguales** o prelocutivas (antes de la adquisición del lenguaje, en menores de dos años).
- **Hipoacusias perilinguales** o perilocutivas (durante la adquisición del lenguaje, entre dos y cinco años de edad).
- **Hipoacusias poslinguales** o poslocutivas (después de adquirir el lenguaje, mayores de cinco años).

En el caso de las hipoacusias prelinguales cuanto más intensa y precoz sea la pérdida auditiva mayor será la repercusión en el aprendizaje del lenguaje y en el desarrollo cognitivo del individuo. Estas sorderas cuando son bilaterales y profundas constituyen un grave trastorno que puede ocasionar serias dificultades, tanto de comunicación, como psicológicas para el niño.

Por este motivo es muy importante realizar un diagnóstico precoz de la hipoacusia para lo cual, en países como España, han instaurado programas de cribado neonatal universal. Las Otoemisiones Acústicas Evocadas Automatizadas (OEA) y los Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral Automatizados (PEATC-A), son las técnicas que se suelen utilizar para detectar las hipoacusias en recién nacidos. El objetivo es descubrir el déficit auditivo en el primer mes de vida, poder confirmar el diagnóstico en el tercer mes y prescribir un tratamiento adecuado antes de los seis meses². Dentro de este proceso es necesario establecer un protocolo de diagnóstico etiológico para así poder ahorrar tiempo, costes y

pruebas complementarias innecesarias a la hora de diagnosticar una hipoacusia infantil y poder plantear el tratamiento óptimo para cada paciente.

1.1. Epidemiología

Según datos que aporta la Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia, sabemos que, cada año, en España, 1/1000 niños nace con una hipoacusia severa bilateral (pérdida >70 dB), y que 5/1000 recién nacidos padece una sordera de distinto grado. Esto supone que, cada año, en España, 2000 familias tienen un recién nacido con problemas en su audición. También se conocen los siguientes datos³:

- El 95% de los niños y niñas sordos nacen en el seno de familias cuyos padres son oyentes.
- El 80% de las sorderas infantiles están presentes en el momento del nacimiento.
- El 40% de la población infantil con sorderas severas y profundas va a ser candidata a implante coclear.

1.2. Etiología

Se calcula que el 60% de las sorderas de inicio precoz son de origen genético, y el 40% restante de causas no genéticas, teniendo en cuenta que la presencia de una de estas últimas causas no excluye la existencia de una predisposición genética^{4,5}. Tomando como referencia el momento de presentación de las distintas causas se pueden clasificar en: prenatales, perinatales y posnatales.

1. Causas prenatales

A. Genéticas

- Aisladas (75%)
 - Autosómico recesivas (80%)
 - Autosómico dominantes (18%)
 - Ligadas a X (2%)
- Síndrómicas (25%)

B. No Genéticas

- Infecciones
- Ototóxicos
- Radiaciones

2. Causas perinatales

- Hipoxia
- Prematuridad
- Hiperbilirrubinemia
- Infecciones
- Traumatismo craneal

3. Causas posnatales

- Infecciones
 - Meningitis
 - Parotiditis
 - Sarampión
- Otitis media crónica
- Ototóxicos
- Otros

1.2.1. CAUSAS PRENATALES

1.2.1.1. CAUSAS PRENATALES GENÉTICAS

Se estima que aproximadamente el 60% de las hipoacusias prelinguales tiene un origen genético. En éstas, en el **80%** de los casos el patrón de herencia es monogénico mendeliano de tipo autosómico **recesivo**, autosómico **dominante** en el **18%** y recesivo ligado al cromosoma X en sólo el 2% de los pacientes. Además, las hipoacusias genéticas suelen deberse a mutaciones aisladas en el 75% de los casos y formando parte de un cuadro sindrómico, en el 25% restante⁶.

Siempre que acontece una hipoacusia sin una causa adquirida bien documentada debe sospecharse el origen genético de la misma. Hallazgos como historia de consanguinidad, antecedentes familiares de hipoacusia o malformaciones congénitas asociadas deben ponernos en la pista de una hipoacusia de origen genético.

1.2.1.1.1. HIPOACUSIAS GENÉTICAS NO SINDRÓMICAS

Como se ha señalado, este grupo es el de mayor frecuencia dentro de las hipoacusias prenatales, constituyendo según diferentes autores entre el 9 y el 36% de ellas⁷. En estas hipoacusias, a diferencia de las de origen sindrómico, no encontraremos malformaciones asociadas del oído externo u otros problemas médicos relacionados. Sin embargo sí podremos hallar malformaciones del oído medio y oído interno. Según el patrón hereditario podemos distinguir 3 tipos de hipoacusia: las de origen autosómico recesivo, las de origen autosómico dominante y las recesivas ligadas al cromosoma X.

Hipoacusias Autosómicas Recesivas

Suelen expresarse por pérdida auditiva severa o profunda en el 87% de los casos⁸, son bilaterales y están presentes clínicamente desde el nacimiento o los primeros meses de vida.

Los estudios histopatológicos muestran anomalías de las estructuras membranosas de la cóclea y del sáculo, con atrofia de la estría vascular, degeneración del órgano de Corti y retracción de la membrana tectoria¹. En otros casos menos frecuentes existe una hipoplasia de la cóclea que presenta menos espiras de lo normal, desarrollándose en ocasiones sólo la espira basal. EL modiolos suele estar hipoplásico y el séptum divisor de las escalas media y apical puede faltar, estableciéndose una escala común. Además, en el órgano de Corti se aprecia atrofia de las células ciliadas. En ocasiones se constata una agenesia completa con la ausencia del oído interno y del nervio auditivo. Junto con estas malformaciones pueden coexistir alteraciones del oído medio.

Los loci de los genes que se alteran en las hipoacusias autosómicas recesivas se denominan DFNB. La forma más frecuente de hipoacusia autosómica recesiva no sindrómica es la **DFNB1** (constituye el 50% de los casos, localizada en 13q12), loci que contiene varios genes que codifican **conexinas**, proteínas de las uniones gap del oído interno. La mutación más prevalente⁹ (80% de los casos aproximadamente) es la del gen **GJB2**, gen de la **conexina 26**. También encontraremos en menor medida delecciones en el gen GJB6, el cual codifica la conexina 30. Las uniones gap permiten el paso de pequeñas moléculas desde una célula a la

célula contigua; En el oído interno, estas uniones favorecen el tránsito de iones de potasio desde las células epiteliales y fibrocitos que rodean la cóclea hasta la endolinfa, permitiendo la percepción sonora normal.

En la actualidad se conocen más de 30 loci asociados a formas de hipoacusia autosómica recesiva (Anexo 1), cifra que va en aumento con el paso de los años⁹. Muchos de los genes en los que se ha descubierto relación con la hipoacusia congénita solamente se ha demostrado su presencia en una o dos familias. Algunas de las alteraciones autosómicas recesivas más frecuentes son las siguientes:

- **DFNB2:** Mutación del gen **MYO7A** que codifica la miosina no convencional VIIA, presente en células epiteliales del oído interno y de la retina. La miosina VIIA permite que los cilios de las células del órgano de Corti puedan moverse en respuesta a estímulos auditivos. Ésta mutación puede presentarse de forma aislada o formando parte del Síndrome de Usher. Las mutaciones del gen MYO7A también están presentes en la DFNA11, una forma de hipoacusia autosómica dominante no sindrómica¹⁰.
- **DFNB3:** Mutación del gen **MYO15A** que codifica la miosina no convencional XVA. Su función sería similar a la de la miosina VIIA, participar en el movimiento de los cilios de las células epiteliales del órgano de Corti¹¹.
- **DFNB4:** Mutación en **PDS (SLC26A4)**, relacionada con malformaciones del hueso temporal y del oído interno como la partición incompleta tipo II (displasia de Mondini). Es la segunda causa genética no sindrómica más frecuente después de DFNB1. Ésta mutación también puede formar parte del Síndrome de Pendred¹².
- **DFNB9:** Mutación en el gen **OTOF**, que codifica la proteína otoferlina, encargada de detectar niveles de calcio en el oído interno para regular fenómenos de exocitosis en las células ciliadas del órgano de Corti¹³.

Hipoacusias Autosómicas Dominantes

Suponen el 18% de las hipoacusias de causa genética no sindrómica y son de menor gravedad que las de origen recesivo⁸. La hipoacusia autosómica dominante puede ser transmitida al 50% de la descendencia, sin embargo, los diferentes grados de expresividad y penetrancia permiten explicar ciertos saltos generacionales dentro de una misma familia.

Generalmente se trata de una pérdida auditiva bilateral, que suele afectar por igual a todas las frecuencias del espectro. Su presentación normalmente se produce en los primeros meses de vida, pero se han descrito otras formas de aparición más tardía, de instauración progresiva, como es el caso de la otosclerosis¹.

Los loci de los genes que se alteran en las hipoacusias heredadas de forma autosómica dominante se denominan DFNA (Anexo 2). A diferencia de las hipoacusias autosómicas recesivas en las que la mayor parte de los casos son atribuibles a DFNB1, en el caso de las de

origen autosómico dominante es difícil encontrar un único gen responsable que prevalezca por encima de otros, es decir, la variabilidad etiológica es mucho mayor⁹. Algunas de las anomalías más importantes son:

- **DFNA3:** Mutaciones en los Genes **GJB2 y GJB6** que codifican las conexinas 26 y 30 respectivamente (la mutación se produce en los mismos genes que DFNB1 pero el patrón de herencia en este caso es dominante, no recesivo)⁹.
- **DFNA8/12:** Mutaciones en el gen **TECTA** que codifica la proteína alfa-tectorina. Esta molécula es uno de los principales componentes no colagenosos de la membrana tectoria. Existe una forma recesiva de este mismo trastorno cuando se afecta el loci DFNB21¹⁴.

Hipoacusias ligadas al sexo

Este tipo de hipoacusias son las menos frecuentes (2%) en el grupo de las genéticas. Los estigmas ligados al cromosoma X son transmitidos por la madre al 50% de los hijos varones. Los audiogramas en pacientes afectados indican pérdidas de audición graves con afectación de todas las frecuencias¹.

Los loci de los genes que se alteran en las hipoacusias ligadas al sexo se denominan DFNX (Anexo 3). Dada su escasa prevalencia son pocos los genes implicados conocidos:

- **DFNX2:** mutación del gen **POU3F4** expresado por células mesenquimales que forman parte del hueso del conducto semicircular superior. Alteraciones en este gen pueden producir hipoacusia ligada al cromosoma X¹⁵.

1.2.1.1.2. HIPOACUSIAS GENÉTICAS SINDRÓMICAS

Suponen el 25% de las causas genéticas de hipoacusia prelingual¹. Siempre que se detecte una hipoacusia congénita y se valore la posibilidad de que su origen sea hereditario, se debe llevar a cabo un estudio para detectar alteraciones en otras partes del organismo. A veces resulta sencillo detectar estigmas físicos que nos orientan hacia un síndrome concreto pero en otras ocasiones es preciso hacer una exploración más minuciosa que abarque a los familiares del niño.

Existen más de 400 síndromes en los que se ha descrito hipoacusia asociada¹⁶. Estos síndromes a su vez pueden clasificarse según su patrón de herencia, como ocurría en las mutaciones aisladas, en síndromes autosómicos dominantes y síndromes autosómicos recesivos.

Síndromes Autosómicos Dominantes

Síndrome de Waardenburg:

Forma más prevalente de hipoacusia sindrómica autosómica dominante. Esta enfermedad provoca trastornos de tipo estructural y pigmentario debidos a anomalías en el desarrollo de la cresta neural. Los hallazgos más frecuentes son:

- Anomalías faciales (puente nasal ancho)
- Anomalías pigmentarias de piel y pelo (poliosis; mechón de pelo blanco)
- Heterocromías oculares
- Estreñimiento
- Dolor y rigidez articular

Existen 4 tipos de este síndrome (WS I, WS II, WS III, WS IV) basados en la presencia de otras anomalías. Una mutación en PAX3 causa WS I y WS III, mutaciones en MITF causa WS II y las mutaciones de EDNRB, END3 Y SOX10 son la causa de WS IV⁹.

Síndrome Branquio-Oto-Renal (BOR):

Segunda causa más frecuente de hipoacusia sindrómica autosómica dominante. Consiste en una hipoacusia transmisiva, neurosensorial o mixta asociada a quistes o fístulas branquiales, malformaciones del pabellón auditivo (hoyuelos y apéndices preauriculares) y diversos tipos de displasias renales.

El síndrome BOR es causado por una mutación en el gen EYA 1, gen crítico para la organogénesis en mamíferos. Otros genes como SIX1 y SIX5 también se han visto relacionados con este síndrome^{17, 18}.

Otros Síndromes Autosómicos Dominantes

- Síndrome de Stickler: Asocia hipoacusia, paladar hendido y displasias espondiloepifisarias que resultan en osteoartritis.
- Síndrome Cornelia de Lange: Es un trastorno malformativo múltiple congénito. Se determina por sus características faciales en asociación con retraso del crecimiento pre y postnatal, retraso mental de nivel variable y, en algunos casos, anomalías de los miembros superiores.
- Neurofibromatosis tipo 2: Aparecen neurinomas del acústico bilaterales, aunque más frecuentemente la enfermedad se desarrolla en la tercera década de la vida.

Síndromes Autosómicos Recesivos

Síndrome de Usher

Causa más frecuente de síndrome autosómico recesivo asociado a hipoacusia prelingual. Los individuos nacen con sordera neurosensorial y desarrollan retinitis pigmentosa (no suele aparecer hasta pasados los 10 años de edad). Existen 3 tipos de síndrome de Usher clasificados según el grado de hipoacusia y los resultados de tests del sistema vestibular.

Síndrome de Pendred

Segunda causa más prevalente de síndrome autosómico recesivo que asocia sordera. La hipoacusia se relaciona con malformaciones del oído interno (displasia de Mondini) y los pacientes suelen desarrollar bocio eutiroideo.

Esta enfermedad se debe a mutaciones en el gen PDS que codifica la proteína SLC26A4.

Síndrome de Jervell y Lange - Nielsen

Tercera causa más frecuente de síndrome autosómico recesivo asociado a hipoacusia. Esta patología se caracteriza por sordera asociada a síndrome de QT largo, por lo que los individuos afectados pueden sufrir síncope de repetición y muerte súbita.

Otras causas de Hipoacusia Sindrómica Recesiva

- Enfermedad de Refsum
- Deficiencia de biotinidasa
- Síndrome de Opitz

Síndromes Ligados al cromosoma X

Síndrome de Alport

Esta enfermedad asocia hipoacusia de diferente gravedad junto con glomerulonefritis progresiva y alteraciones oftalmológicas (lenticono anterior).

1.2.1.2. CAUSAS PRENATALES NO GENÉTICAS

Las causas más frecuentes son: infecciones, ototoxicidad, exposición a radiaciones, hábitos tóxicos de la madre y enfermedad materna gestacional.

1.2.1.2.1. INFECCIONES

Suponen la etiología más frecuente de hipoacusias prenatales adquiridas. Durante el desarrollo embriológico el oído es un órgano muy sensible a las infecciones, y es en el primer trimestre de gestación cuando el impacto sobre la embriogénesis de éste órgano es mayor.

Citomegalovirus

Es la causa de infección intrauterina más frecuente y es una importante causa de retraso mental e hipoacusia neurosensorial. El citomegalovirus se transmite de madre a hijo por vía transplacentaria y tiene su origen en una infección primaria surgida durante el embarazo o como resultado de una reactivación de la enfermedad materna. La tasa de infección fetal oscila entre el 20 - 50% en la primoinfección y es inferior al 1% en caso de recurrencia durante el embarazo.

La mayoría de los neonatos son asintomáticos al nacer. Aproximadamente un 10-15% de neonatos asintomáticos desarrollarán sordera. En varios estudios fueron identificados hasta un 75% de niños con infección congénita gracias a las alteraciones en el proceso de cribado auditivo. Un 9% presentaron sordera de inicio posterior (no son por tanto, tributarios de diagnóstico dentro de un programa de cribado neonatal), siendo ésta progresiva en el 20% de casos^{22, 23}.

La hipoacusia suele ser neurosensorial, severa-profunda, bilateral y en algunos casos progresiva. Las manifestaciones clínicas asociadas más frecuentes son: retraso mental, alteraciones hepáticas, microcefalia, calcificaciones intracraneales, hidrocefalia, anemia y coriorretinitis.

Rubéola

Su incidencia ha disminuido en los últimos años drásticamente gracias a la vacunación. Si la madre adquiere la rubéola durante el primer trimestre de embarazo, el niño tiene una alta probabilidad de nacer con la enfermedad, presentando la tríada sintomática clásica: enfermedad cardíaca, cataratas e hipoacusia neurosensorial, generalmente severa o profunda, asimétrica, y que compromete a todas las frecuencias¹.

Las manifestaciones asociadas más frecuentes son: cataratas, microoftalmia, retinopatía, alteraciones cardíacas, esplenomegalia, hepatomegalia, osteopatías, púrpura trombocitopénica y microcefalia con retraso psicomotor.

Toxoplasmosis

Sólo si las madres contraen la infección durante el embarazo o en los meses inmediatamente anteriores la enfermedad se puede transmitir al feto. Cuando la infección ocurre en el primer trimestre, el 17% de los niños tendrá la enfermedad con manifestaciones severas, mientras que si la adquiere en el 3er trimestre, 65% de los niños tendrá la enfermedad, aunque frecuentemente será asintomática²⁴.

Los niños infectados sintomáticos presentan manifestaciones generalizadas, como bajo peso de nacimiento, hepatoesplenomegalia, hidrocefalia, coriorretinitis en las primeras semanas de vida e hipoacusia neurosensorial, generalmente bilateral severa - profunda.

1.2.1.2.2. FARMACOS OTOTÓXICOS

Los fármacos ototóxicos utilizados por la madre durante el embarazo pueden ser una causa de hipoacusia. Éstos compuestos atraviesan la placenta y es importante tener en cuenta que el sistema renal del feto no lleva a cabo la eliminación de estas sustancias, siendo los riñones maternos responsables de ello (por lo que el riesgo aumenta notablemente si la madre padece una insuficiencia renal).

Los fármacos que fundamentalmente van a afectar al feto son:

1. Antipalúdicos
 - Quinina: Produce hipoacusia neurosensorial profunda en el feto y asocia otras malformaciones.
2. Diuréticos de asa
 - La furosemida se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo, es decir, aquél en el que se ha comprobado efectos teratogénicos o embriotóxicos en animales, sin haber estudios específicos en humanos.

- A nivel histológico se ha visto que los diuréticos de asa producen lesiones en la estría vascular de la cóclea, con estrechamiento del calibre de los vasos y degeneración de la capa intermedia.

3. Talidomida

4. Cisplatino

1.2.1.2.3. RADIACIONES IONIZANTES

El efecto teratógeno de las radiaciones ionizantes puede desarrollarse a lo largo de toda la gestación, desde el periodo de implantación hasta el último trimestre. Pueden ocasionar alteraciones neurosensoriales, incluyendo la hipoacusia, si las radiaciones afectan al proceso de organogénesis (3ª-8ª semanas), o si afectan al desarrollo del sistema nervioso central durante el periodo fetal temprano (8ª-25ª semanas).

1.2.2. CAUSAS PERINATALES

No siempre es fácil determinar con exactitud cuál es la etiología de la hipoacusia en este periodo de la vida neonatal, pues los factores que pueden ocurrir al mismo tiempo son numerosos, por lo que resulta complicado conocer si fue uno de ellos aisladamente el causante o varios de manera simultánea. En este grupo se incluyen todas las noxas que tienen lugar durante el parto, como son la hipoxia, la prematuridad, hiperbilirrubinemia, infecciones y los traumatismos craneales.

1.2.2.1. PREMATURIDAD-HIPOXIA

La hipoacusia generada por estas causas suele ser de tipo neurosensorial bilateral y de grado severo o profundo. La lesión se localiza en los núcleos cocleares del troncoencefalo, por tanto el problema está a nivel cerebral y no coclear.

1.2.2.2. HIPERBILIRRUBINEMIA

La bilirrubina no conjugada tiene efectos tóxicos sobre los núcleos cocleares del sistema nervioso central. Hoy en día, en países desarrollados, gracias a los programas de cribado, son muy raras las secuelas de hiperbilirrubinemia por incompatibilidad entre los grupos sanguíneos de la madre y el feto. Las circunstancias con las que hoy en día se asocia más la hiperbilirrubinemia neonatal patógena (superior a 15 mg/dl) son la prematuridad y la asfisia perinatal.

En el 85% de los casos el déficit auditivo es de grado severo o profundo, neurosensorial y bilateral²⁵. Generalmente es difícil saber el papel proporcional que desempeñan la hiperbilirrubinemia y los factores asociados de inmadurez e hipoxia-anoxia.

1.2.3. CAUSAS POSNATALES

Las etiologías que se engloban en este grupo pueden aparecer a partir del periodo neonatal (28 días) hasta los 2 años de edad (límite hasta el cuál se considera que una hipoacusia es prelingual). Las infecciones (meningitis, parotiditis, encefalitis, sarampión), otitis media crónica y los agentes ototóxicos son las principales causas posnatales de hipoacusia. Por otro lado, hay

que tener en cuenta que algunos trastornos genéticos, a pesar de estar presentes desde el nacimiento, se manifiestan en estos momentos del desarrollo.

1.2.3.1. OTITIS MEDIA CRÓNICA

Las otitis medias de repetición y las otitis crónicas pueden provocar un deterioro progresivo del oído interno, llegando a desarrollar hipoacusia neurosensorial. Esto sucede porque procesos inflamatorios del oído medio se pueden extender a través de la ventana oval y la ventana redonda, dando lugar a una laberintitis.

Por otro lado, los colesteatomas pueden destruir la cadena de huesecillos en el oído medio llegando a afectar hasta el oído interno, provocando fístulas por erosión de la cápsula ótica a partir de las cuáles lograría extenderse un proceso inflamatorio.

1.2.3.2. INFECCIONES NO OTOLÓGICAS

La **meningitis bacteriana** es la causa más frecuente de hipoacusia neurosensorial posnatal en la infancia. Esta sordera puede ser unilateral o bilateral y usualmente es profunda, siendo el *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae* los agentes causales más frecuentes⁷.

La sordera se produce precozmente en el curso de la meningitis, de modo que un diagnóstico y tratamiento temprano pueden evitarla o revertirla. Una complicación adicional es la tendencia a la osificación de la cóclea postmeningitis, lo que dificulta la futura colocación de un implante coclear. Las campañas de vacunación han permitido que se haya reducido la incidencia de meningitis neonatal en países desarrollados.

El virus de la **parotiditis** es otra causa de hipoacusia posnatal. El carácter unilateal de la pérdida auditiva y la presentación subclínica de la enfermedad hace que en algunos casos la hipoacusia no sea referida inmediatamente y que quede desconocida su etiología.

El **sarampión** es otra de las entidades cuya prevalencia está descendiendo gracias a la mejora de las condiciones sanitarias y socioeconómicas. Esta infección tiene su pico de máxima incidencia entre la lactancia y los 3 años, dando lugar a un cuadro catarral, con conjuntivitis, rinitis y exantema. Cuando aparece una hipoacusia como secuela ésta suele ser de tipo neurosensorial, por lo general bilateral y simétrica, de intensidad moderada o severa con mayor afectación de frecuencias agudas. Histopatológicamente las lesiones detectadas evidencian alteraciones en el órgano de Corti, membrana tectoria y estría vascular.

Existen otros gérmenes causantes de hipoacusia perinatal como lo son la sífilis, el VIH, el virus herpes, la varicela neonatal y el virus del Nilo²⁶.

1.2.3.3. OTOTÓXICOS

Al igual que se ha comentado en las hipoacusias prenatales, las sustancias ototóxicas también pueden causar sordera en el periodo posnatal. Destacan los aminoglucósidos, en especial la estreptomina, pues se ha observado que provoca un aumento de la producción de radicales libres a nivel del oído interno, dañando las células ciliadas y las neuronas del órgano de Corti. Se ha observado que las células ciliadas externas son una de las primeras dianas en verse afectadas por este grupo de fármacos

1.3. Anatomía Patológica del Oído Hipoacúsico

En este apartado se exponen alteraciones anatómicas patológicas en el oído externo, medio e interno. Las malformaciones pueden encontrarse de forma **aislada** o asociadas a otras alteraciones formando parte de un **síndrome**. Su origen puede ser tanto **genético** como **adquirido** y se producen debido a alteraciones del correcto desarrollo embriológico del oído. Dependiendo del momento del desarrollo en el que se producen estas anomalías se originan unas malformaciones u otras. Por otra parte hay que tener en cuenta que en un gran número de individuos el origen de la malformación es desconocido ya que no se conocen todos los genes y noxas que pueden estar implicadas en su origen.

Durante la embriogénesis el hueso temporal se desarrolla a partir del primer y segundo arco branquial, dando lugar al oído externo y medio. De la vesícula auditiva se formará el oído interno, lo que significa que las malformaciones de ambos no tienen por qué ocurrir de forma simultánea pues su origen embriológico es distinto. Según la bibliografía, el 39% de los niños con hipoacusia presenta en la TC algún tipo de malformación visible en el oído¹⁹.

1.3.1. Malformaciones del Oído Externo:

Tienen una incidencia aproximada entre el 0,7 y el 2,3 por 10.000 nacidos. Frecuentemente son unilaterales y se asocian a diversas malformaciones del oído medio, así como a múltiples síndromes.

1.3.2. Malformaciones de Oído Medio:

Las malformaciones en las paredes del oído y la cadena de huesecillos habitualmente se asocian a alteraciones del conducto auditivo externo, como estenosis o atresia, y son poco frecuentes de forma aislada. Esto se debe a que ambas estructuras se originan a partir del segundo arco branquial, de ahí que las malformaciones se presenten de forma simultánea.

Malformaciones en la cadena de huesecillos

Los huesecillos que más alteraciones presentan son el yunque y el estribo, siendo menos comunes las del martillo². Las anomalías de la cadena de huesecillos pueden asociar alteraciones del **nervio facial**, sobre todo relacionadas con su posición. El facial con frecuencia se coloca cruzando sobre la ventana oval y fijándose al estribo o junto con agenesia de la ventana oval²⁰.

Colesteatomas congénitos

Alteran y destruyen la anatomía del oído medio, las celdas mastoideas y pueden llegar a afectar a la cápsula ótica del oído interno, produciendo fístulas laberínticas.

1.3.3. Malformaciones del Oído Interno

Anomalías del acueducto vestibular:

El acueducto vestibular es una de las últimas estructuras en desarrollarse en el oído interno. Es la causa más frecuente de las malformaciones del oído interno, con un 42,9% de los casos²¹.

Se considera dilatado cuando mide más de 1,5 mm, lo que se produce cuando es mayor que el diámetro de un conducto semicircular posterior normal. Es muy frecuente que coexista con otras alteraciones cocleares.

Malformaciones del acueducto coclear:

Son muy poco frecuentes

Malformaciones de la cóclea²²:

Deformidad de Michel: Existe una ausencia completa de todas las estructuras cocleares y vestibulares.

Aplasia coclear: La cóclea está ausente.

Cavidad común: Presencia de una cavidad quística en representación de la cóclea y vestíbulo sin mostrar división alguna entre ambas estructuras.

Hipoplasia coclear: La cóclea y el vestíbulo son estructuras diferenciadas e independientes pero su tamaño es más pequeño de lo normal.

Partición incompleta tipo I: La cóclea carece de modiolo y área cribiforme, otorgándole un aspecto quístico. Esta malformación se acompaña de un vestíbulo agrandado y quístico.

Partición incompleta tipo II (Malformación de Mondini): Esta malformación representa el 30% de las deformidades congénitas del oído interno. Se caracteriza por una ausencia del desarrollo de una de las espiras cocleares, dando lugar a una cóclea que no tiene más que una vuelta y media en lugar de las dos y media del oído normal, quedando una cavidad de aspecto quístico en su ápex. Esta malformación además se asocia con hipoplasia de la mitad superior del modiolo y la presencia de un acueducto vestibular dilatado bilateral. La malformación de Mondini se produce por una detención del desarrollo embriológico alrededor de la séptima semana de gestación, debida a una embriopatía, infecciosa o tóxica, o bien por causa genética, aislada o asociada a un síndrome polimalformativo como la enfermedad de Klippel Feil o el síndrome de Pendred.

Anomalías del laberinto óseo y membranoso

Malformación del conducto semicircular horizontal: Alteración más frecuente dentro de este grupo. La de otros conductos aislados es rara sin asociación con la del conducto semicircular horizontal.

Otras anomalías:

- Vestíbulo Dilatado con malformación de los conductos semicirculares.
- Dehiscencia del conducto semicircular superior.
- Lesiones aisladas del utrículo, sáculo y vestíbulo.

Anomalías del conducto auditivo interno

Se considera como patológico un calibre del CAI menor de 2mm, pudiendo estar estenótico, atrésico o dividido por tabiques óseos. Las alteraciones del CAI también pueden asociarse con aplasias, hipoplasias o duplicaciones del nervio facial.

La aplasia del nervio coclear es la causa más frecuente de sordera neurosensorial unilateral de los niños²¹.

1.4. Diagnóstico

La CODEPEH² propone unas recomendaciones para poder hacer el diagnóstico etiológico de la hipoacusia siguiendo una serie de niveles basándose en el **rendimiento diagnóstico** que ofrecen:

Primer nivel diagnóstico: Inicialmente hay que realizar una **anamnesis y exploración física**, centrándose en los antecedentes e historia familiar, los factores de riesgo de hipoacusia (prenatales, perinatales y posnatales) y datos acerca de los estigmas relacionados con las hipoacusias de origen sindrómico.

Segundo nivel diagnóstico: Consiste en la realización de pruebas genéticas y el estudio de infección por citomegalovirus. Dentro de los estudios genéticos el primer paso sería investigar la existencia de mutaciones de los genes **GJB2 y GJB6**. Si estos análisis resultan negativos se realizaría la secuenciación de un **panel de genes** asociados a una enfermedad concreta que podamos sospechar. Si tras el adecuado proceso diagnóstico sigue sin identificarse una causa debemos ofrecer al paciente y a sus familiares la secuenciación de su **exoma** para poder identificar nuevos genes implicados en hipoacusias hereditarias. Hay que recordar que un resultado negativo sólo indica que no se ha detectado una mutación en los genes analizados, pero no excluye la posibilidad de que la causa de la sordera sea genética. Por último, en este nivel diagnóstico se debe estudiar la infección por **CMV** bien de origen congénito o postnatal.

Tercer nivel diagnóstico: Si se sigue sin determinar la etiología de la hipoacusia procederemos a realizar **pruebas de imagen** para poder descartar malformaciones en la anatomía del sistema auditivo. Si queremos estudiar el conducto auditivo externo y el oído medio la prueba de elección será la tomografía computarizada, mientras que si queremos descartar malformaciones en el oído interno y sistema nervioso haremos uso de la resonancia magnética.

Cuarto nivel diagnóstico: Sólo se alcanza este nivel si los tres anteriores no han dado con la etiología de la hipoacusia, siendo por tanto el de menor rentabilidad diagnóstica. Se basa en la realización de **pruebas de laboratorio** (como la detección de hormonas tiroideas u otras

determinaciones analíticas orientadas a la detección de síndromes concretos) y otras pruebas como pueden ser el **electrocardiograma** (algunas hipoacusias están asociadas a cardiopatías).

Por último en todo paciente se debe realizar una **exploración oftalmológica**, pues son muchos los tipos de hipoacusia prelingual que asocian alguna patología a este nivel.

Hay que tener en cuenta que en la práctica habitual las pruebas genéticas pueden demorarse hasta 1 año, periodo durante el cual se debe continuar con el estudio etiológico mediante la realización de pruebas de imagen y pruebas complementarias. Esto significa que normalmente no se sigue este orden diagnóstico pese a ser el que más rendimiento ofrece.

2. Objetivos

En la Unidad de Implantes Cocleares del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza se atiende a pacientes que padecen hipoacusia severa - profunda para valorar su tratamiento más adecuado. El objetivo principal de este trabajo es estudiar los factores etiológicos responsables de hipoacusia en aquellos pacientes cuya sordera sea de origen prelingual y hayan sido atendidos en esta Unidad. En el caso de que el origen de la sordera sea desconocido se examinará la existencia de factores de riesgo relacionados. El Hospital Clínico Universitario de Zaragoza es el único centro en Aragón en el que se realizan implantes cocleares, y dado que en todos los pacientes con hipoacusia prelingual severa - profunda se debe estudiar esta posibilidad terapéutica, la mayoría de los pacientes afectados por este trastorno en la Comunidad Autónoma de Aragón son estudiados en esta consulta.

3. Material y Métodos

En este trabajo se realiza un análisis descriptivo de información recopilada en una base de datos Microsoft Access de pacientes atendidos en la Unidad de Implantes Cocleares del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. Los datos han sido recogidos desde el año 2001 hasta la actualidad y son los referentes a la **primera consulta** de los pacientes a la Unidad de Implantes Cocleares.

En este estudio sólo se han incluido pacientes diagnosticados de hipoacusia prelingual que han sido atendidos en la Unidad de implantes cocleares del HCU, los cuales están registrados en una hoja de cálculo de Microsoft Excel elaborada por el servicio de Otorrinolaringología de dicho hospital.

De cada uno de los pacientes incluidos en el estudio se ha analizado en una hoja de cálculo de Microsoft Excel la siguiente información incluida en la base de datos del HCU:

- Sexo
- Fecha de nacimiento
- Diagnóstico Etiológico
- Antecedentes familiares de sordera
- Antecedentes de consanguineidad
- Factores de riesgo durante el embarazo
- Factores de riesgo del paciente (antecedentes de infecciones neonatales, tóxicos, malformaciones y otras enfermedades)
- Fenotipo
- Genotipo

Se ha hecho un estudio estadístico observacional-descriptivo de la información obtenida utilizando el programa Microsoft Excel.

Además se han consultado diferentes artículos y guías clínicas en Pubmed de acuerdo a las palabras clave: “hipoacusia prelingual” “factores etiológicos” “congenital hearing loss” “congenital deafness” “aetiology” “causes”, para ver las últimas actualizaciones y poder comparar nuestros resultados con los de otros estudios similares. En cuanto al método de consulta los artículos han sido seleccionados considerando la información expuesta en el “abstract”, desechando por tanto aquellos que por su contenido resultaban irrelevantes para el trabajo. El periodo durante el cual se ha hecho esta búsqueda de material bibliográfico es el comprendido entre el 10/02/2016 hasta el 31/05/2016.

4. Resultados

En la base de datos de la Consulta de Implantes Cocleares del HCU de Zaragoza existen **329** pacientes diagnosticados de **hipoacusia prelingual** registrados entre el 2001 y el 2015. El paciente más anciano registrado nació en 1928 mientras que los pacientes más jóvenes nacieron en 2015. Hay que tener en cuenta que no todos los pacientes son de Aragón, ya que algunos han sido referidos desde centros de otras comunidades autónomas a la consulta de implantología de Zaragoza. Por lo tanto, en la mayoría de los casos el diagnóstico de hipoacusia no se ha realizado en esta consulta, sin embargo sí se ha recogido información de su historia clínica relacionada con la sordera que padecen. La consecuencia de que los pacientes hayan sido diagnosticados en otros centros es que la recopilación de muchos datos de la historia clínica en algunos casos sea compleja y dificultosa. También es importante recordar que los datos recogidos son los de la **primera visita** a la consulta, con lo cual puede haber pacientes cuya etiología fuese estudiada posteriormente.

Otro punto a tener en consideración es que los pacientes investigados dado que han sido referidos a una consulta de implantes cocleares todos ellos padecen una hipoacusia bilateral y en su gran mayoría de carácter severa - profunda ó cofosis, pues son los pacientes tributarios de este tipo de tratamiento. De los 329 pacientes 162 son mujeres y 167 son varones. En términos generales y sin tener en cuenta rangos de edad, los datos que se han obtenido respecto a la etiología de su hipoacusia son los siguientes:

Etiología	Números absolutos	%
Desconocida	147	49,8
Prematuridad - Anoxia	51	17,3
Meningitis	25	8,5
Vírica	23	7,8
Genética	20	6,8
Malformativa	16	5,4
Ototoxicidad	8	2,7
Neuropatía auditiva	3	1
Kernicterus	1	0,3
Traumatismo	1	0,3
Sin Confirmar	34	-

Figura 1. Etiologías encontradas en el estudio

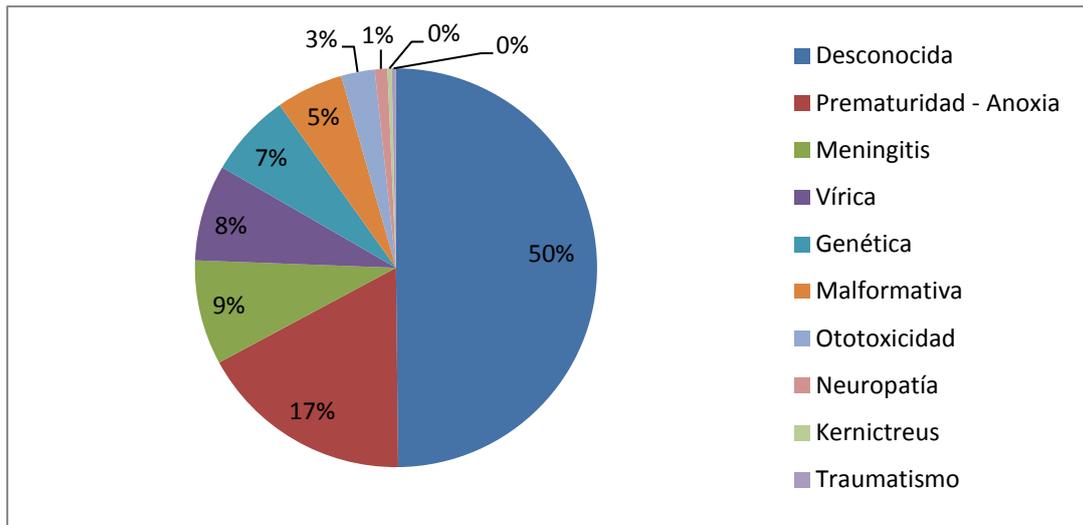


Figura 2: Etiologías halladas de hipoacusia prelingual.

Los pacientes englobados dentro del grupo “Sin Confirmar” son aquellos en los que falta algún dato relevante en la historia clínica para poder corroborar la etiología de su hipoacusia. Es por este motivo que van a quedar descartados del estudio, con lo cual el número final de pacientes cuyas etiologías vamos a analizar es de **295**. Observamos que el dato más repetido es la etiología de origen **desconocido**, que representa el **49,8%** de los pacientes de los que hemos podido estudiar su origen. De las causas conocidas la más prevalente es la **prematuridad - anoxia (17,3%)**, seguida de la meningitis bacteriana (8,5%), virus (7,8%), causa genética (6,8%), malformativa (5,4%), ototoxicidad (2,7%), neuropatía(1%) y con prevalencias inferiores al 1% el kernicterus y traumatismos.

Entre las 23 hipoacusias prelinguales de causa vírica al buscar un agente etiológico posible se encontraron los siguientes resultados:

10 casos de **sarampión**, convirtiéndola en la etiología vírica registrada más veces (**43,5%**), seguida del citomegalovirus (26%), la rubeola (21,7%) y en menor medida un caso por virus de la parotiditis y una encefalitis herpética (4,3%).

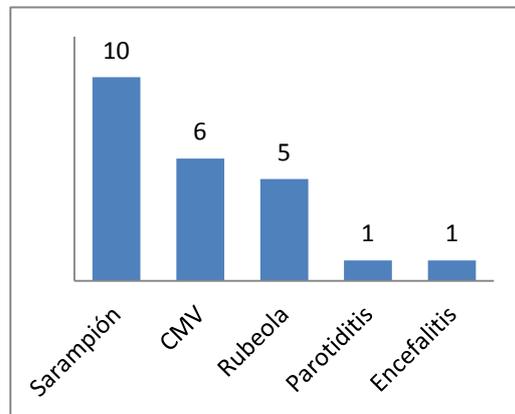


Figura 3: Etiologías virales (números absolutos).

En cuanto a la etiología de origen genético se hallaron 20 casos, 9 (45%) de los cuales eran debidos a una causa sindrómica mientras que 11 (55%) eran de origen no sindrómico. La causa sindrómica que se repite un mayor número de veces es el síndrome de CHARGE con 3 casos registrados (15%) mientras que la etiología no sindrómica más prevalente son las mutaciones del gen de la conexina 26, con 8 casos encontrados (40%). Todas las causas de origen genético se expresan en la Figura 4.

CAUSA SINDRÓMICA: 9 (45%)	CAUSA NO SINDRÓMICA 11 (55%)
CHARGE: 3 (15%)	Conexina 26: 8 (40%)
Cornelia de Lange: 1 (5%)	MYO15A: 1 (5%)
Moebius: 1 (5%)	OTOF: 1 (5%)
Opitz: 1 (5%)	Mitocondrial: 1 (5%)
Pierre - Robin: 1 (5%)	
Usher: 1 (5%)	
Okihiro: 1 (5%)	

Figura 4: Etiologías genéticas del estudio

Las malformaciones aisladas son la 5ª causa en frecuencia (5,4%). En el estudio realizado se han encontrado las siguientes malformaciones:

- Partición incompleta tipo II (Mondini): 9 (56%)
- Oído Medio Malformado: 3 (18,7%)
- Acueducto Vestibular Dilatado Bilateral: 1 (6,25%)
- Hipoplasia Coclear Bilateral + Acueducto Vestibular Dilatado: 1(6,25%)
- Osificación Coclear: 1(6,25%)
- Peñasco malformado: 1(6,25%)

Por último en cuanto a la ototoxicidad (2,7%), de los 8 casos encontrados en 4 (50%) la causa subyacente fue la **estreptomina**, en 3 casos (37,5%) la **quinina** y en 1 paciente la sordera fue debida al uso de **gentamicina** (12,5%). Si separamos los pacientes por grupos de edad y analizamos los resultados (descartando nuevamente los individuos incluidos en el grupo “sin confirmar”) obtenemos los siguientes datos:

Fecha de Nacimiento	2015-2005	2004-1995	1994-1985	1984-1975	1974-1965	1964-1955	1954-1928
Nº de pacientes	81	94	46	23	21	17	13
1ª Causa (%)	DES: 60	DES: 45	DES:50	DES:43	DES:33 PREM: 33	DES:64	MEN: 46
2ª Causa (%)	PREM: 20	PREM: 17	PREM: 15	PREM:17 MEN:17	VIRUS: 14	VIRUS: 18	DES: 30
3ª Causa (%)	GEN: 7	GEN: 8 VIRUS: 8	GEN: 11 MEN: 11	VIRUS: 9	TOX: 9	PREM:6 MEN:6 TOX:6	VIRUS: 15

Figura 5: Etiología de acuerdo a la edad

*DES: Desconocida; PREM: Prematuridad; MEN: Meningitis; GEN: Genética; TOX: Ototoxicidad

5. Discusión

El objetivo de este trabajo es encontrar los factores etiológicos de los pacientes que padecen hipoacusia prelingual en Aragón. Para poder comparar los resultados obtenidos con los de otros estudios se ha decidido crear 7 categorías etiológicas: dos de estas categorías son genéticas (sindrómicas y no sindrómicas) y cinco son no genéticas. Este segundo grupo se divide en causas prenatales (CMV, rubeola, malformaciones y toxicidad), perinatales (kernicterus e hipoxia) posnatales (meningitis, sarampión, traumatismos, ototoxicidad, neuropatía, encefalitis y parotiditis) desconocidas y otras etiologías. De acuerdo a estas 7 categorías los resultados que se han obtenido en el estudio han sido los siguientes:

- Desconocida: **49,8%**
- Genética no sindrómica: **3,73%**
- Genética sindrómica: **3,05%**
- Prenatal: **10,2%**
 - CMV, Rubeola, Malformaciones, Tóxicos
- Perinatal: **17,63%**
 - Hipoxia, Kernicterus
- Posnatal: **15,6%**
 - Meningitis, Sarampión, Ototoxicidad, Encefalitis, Parotiditis, Trauma, Neuropatía

	Desconocida (%)	Genética No Sindrómica (%)	Sindrómica (%)	Prenat. (%)	Perinat. (%)	Posnat. (%)	Otras (%)
Vela	49,8	3,7	3,1	10,2	17,6	15,6	0,0
Deben	32,6	32,6	4	8,5	16,3	5,8	0,0
Morzaria	41,5	27,2	3,5	1,5	9,7	6,6	0,0
Declau	44,8	17,2	2,3	11,4	9,1	1,1	13,8
Lammens	29,1	6,1	24,1	11,9	1,4	24,5	2,9

Figura 6: Comparación de los resultados con los de otros trabajos

Con la información recopilada se ha conseguido hallar una causa en el 50,2% de los pacientes, quedando la etiología de este trastorno desconocida en un 49,8% de los individuos estudiados. Esta cifra es algo superior a la de otros trabajos realizados (Figura 6), probablemente porque las características de las investigaciones son diferentes. Lammens et al. realiza un estudio sobre 277 pacientes con hipoacusia bilateral que no han superado las pruebas de cribado neonatal desde 1997 hasta 2011, revelando una causa desconocida en un 29,1% de los individuos²⁷. Morzaria et al. desarrolla una revisión sistemática de 43 estudios publicados entre 1966 y 2002 en Reino Unido, mostrando un 41,5% de hipoacusias prelinguales de causa desconocida²⁸. El estudio realizado por Declau et al. es similar al de Lammens et al., en el que estudian la causa de sordera de 170 neonatos que no han superado las pruebas de cribado neonatal audiológico desde 1998 hasta 2006, encontrando un 44,8% de origen desconocido²⁹. Por último Deben et al. seleccionaron 190 niños que asistían a colegios especializados para individuos sordos, hallando un 32,6% de hipoacusias de causa desconocida³⁰. Todos estos datos y comparaciones entre los distintos estudios realizados están resumidos en la Figura 6.

A pesar de las diferencias de los resultados, en todos los estudios la causa desconocida es la más prevalente de todas, siendo el 32,6%³⁰ en el menor de los casos. Al realizar nuestro trabajo, en los pacientes en los que no se podía detectar la etiología de su hipoacusia se investigó la presencia de factores de riesgo relacionados con la sordera, hallándose los siguientes datos:

Factores de Riesgo en pacientes con Etiología Desconocida	% pacientes
Consanguineidad	2,7
Antecedentes Familiares de sordera	23,8
Malformaciones Craneo - Faciales	2,7
Alteraciones Oftalmológicas	2,7
Alteraciones Neurológicas	3,4
Diabetes Gestacional	3,4

Figura 7: Factores de Riesgo en pacientes cuya etiología es desconocida

Los pacientes con antecedentes familiares de sordera (23,8%) y consanguineidad (2,7%) lo más probable es que su hipoacusia sea de origen genético pero no se haya podido encontrar el gen alterado o no se haya hecho un estudio lo suficientemente exhaustivo. Ocurre lo mismo con las malformaciones cráneo - faciales (2,7%) y las alteraciones oftalmológicas (2,7%), frecuentemente asociadas a síndromes que pueden ser causantes de hipoacusia. Las alteraciones neurológicas (3,4%) (epilepsia, retraso mental, retraso psicomotor y debilidad muscular) bien pueden estar relacionadas con causas también de origen genético o noxas perinatales como la anoxia, dejando como secuela la sordera y otras alteraciones neurológicas. Por último mencionar la diabetes gestacional (3,4%), la cual se ha visto relacionada con un aumento del riesgo de padecer Síndrome de Goldenhar (displasia oculo-auriculo-vertebral), causa de hipoacusia congénita³¹. Por lo tanto si se estudiase con detenimiento muchos de estos pacientes acabaría por encontrarse una etiología en muchos de los casos (probablemente genética), lo que reduciría considerablemente la cifra de 49,8% de pacientes de etiología desconocida de nuestro estudio.

El hecho de que nuestros pacientes sean referidos desde diferentes centros, algunos de ellos de distintas comunidades autónomas, puede dar lugar a fallos en la comunicación y ausencia de algunos datos de la historia clínica, que de otra manera si todo el estudio del paciente se hubiera llevado a cabo en el mismo centro no habrían ocurrido. Otra diferencia de nuestro trabajo respecto a los otros consultados (Figura 6) es que hay muchos pacientes que nacieron antes de la existencia de protocolos de cribado de sordera neonatal y de la realización de estudios genéticos de la hipoacusia. Estos factores pueden ser también responsables de una mayor tasa de individuos cuya etiología ha sido clasificada como desconocida.

Si prestamos atención a las **causas de origen genético**, observamos como las cifras de nuestra investigación son muy inferiores a las de los otros trabajos con las que lo estamos comparando, en especial las causas de origen genético no sindrómico (3,7%). Como ya se ha hecho referencia, más del 40% de los pacientes de nuestro trabajo nacieron antes de que se estudiaran las mutaciones del gen GJB2, motivo por el que esta causa está infrarrepresentada. Además de esto, hay que recordar que los datos que se han tomado son los referentes a la primera visita del paciente a la consulta de implantes cocleares. Ello implica que en algunos

sujetos su diagnóstico es desconocido ya que los resultados del estudio genético pueden demorarse mucho en el tiempo y no son recogidos en la primera visita. Aún con todo, las mutaciones de la conexina 26 son el motivo de hipoacusia prelingual más importante dentro de las causas genéticas no sindrómicas de nuestro estudio, representando el 72,7% de las mismas. Respecto a las causas de origen sindrómico los resultados obtenidos (3,1%) son bastante parejos a los de otros trabajos, encontrando que el síndrome de CHARGE es el más prevalente en nuestro estudio (se encontraron 3 casos de síndrome de CHARGE, equivalente al 33% de las etiologías sindrómicas).

Las **causas prenatales** de hipoacusia prelingual en nuestra investigación representan el 10,2% de las causas de sordera, cifra similar a la de los trabajos realizados por Declau et al. (11,4%) y Lammens et al. (11,9%). De entre estas causas el 53% corresponden a malformaciones (en términos globales representan el 5,4% de las causas de hipoacusia prelingual), siendo la deformidad de Mondini la más frecuente de todas ellas (56% de las malformaciones detectadas). En segundo lugar encontramos la infección por CMV, la cual dentro de

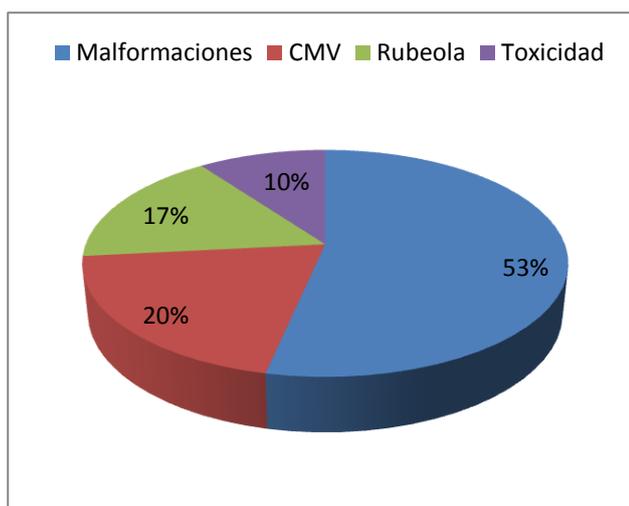


Figura 8: Causas de origen Prenatal

los factores prenatales representa el 20% de los casos, sin embargo en términos generales tan sólo supone el 2% de las causas de hipoacusia prelingual de nuestro trabajo. Esta cifra es llamativamente inferior a la que se encuentra en otros estudios en los que el CMV llega a ser el origen de la sordera en un 10-20% de niños con hipoacusia comprobada³². Para comprender esta cifra hay que tener en cuenta que el plazo límite para diagnosticar la infección congénita con seguridad son las primeras 2-3 semanas de vida postnatal. Dentro de este plazo lo indicado es hacer una PCR del virus en orina, saliva o sangre. Si el neonato tiene más de 2-3 semanas de vida, esta PCR no será determinante por lo que se debe recurrir entonces a la PCR en el papel secante de la prueba de metabopatías para poder confirmarlo.³² Además de esto hay que tener en cuenta que la mayoría de los neonatos son asintomáticos al nacer y aproximadamente un 10-15% de éstos desarrollarán sordera de forma tardía. Por tanto la dificultad y demora en el diagnóstico del CMV hace que la causa no esté registrada en la primera visita del paciente a la consulta de implantología, infravalorando esta etiología.

Resulta también llamativo el 17% de casos de rubeola, dado que gracias a la vacunación las cifras de esta etiología han descendido en los últimos años notablemente. La respuesta a esta cuestión es que una proporción importante de estos pacientes eran inmigrantes en cuyos países de origen no existe una cobertura sanitaria universal. Además fijándonos en la distribución de las etiologías por grupos de edad vemos que es en pacientes nacidos después de 1985 cuando la etiología vírica es menos prevalente, probablemente debido a un control menos riguroso de los planes de vacunación (Figura 5). Por último, los casos de toxicidad

durante el embarazo representan un 10% de las hipoacusias de origen prenatal, los cuales son debidos a 3 casos encontrados de consumo de quinina por la madre durante la gestación. Las madres eran procedentes de países en los que la malaria es una enfermedad muy prevalente y fueron tratadas con este fármaco a pesar del riesgo conocido que existe sobre la salud del feto.

En cuanto a las **causas perinatales** de hipoacusia obtenemos un 17,6% de prevalencia, sólo aproximado al 16,3% presentado en el estudio por Deben et al. Esta cifra se debe casi en su totalidad al gran número de casos encontrados de hipoxia perinatal (51), etiología conocida más importante de nuestro estudio, y un único caso de hipoacusia por kernicterus. Con los avances en pediatría y tocología cada vez nacen niños más prematuros y que gracias al trabajo de las UCIs neonatales consiguen sobrevivir. Esto hace 30 años era impensable, y es por ese motivo por el cuál en nuestro trabajo la prematuridad-hipoxia es una causa cuya incidencia se mantiene en el tiempo e incluso ha aumentado. Sin embargo el coste que hay que pagar por un aumento de la supervivencia de los neonatos prematuros es la aparición de complicaciones como la hipoacusia.

Por último las **causas posnatales** suponen un 15,6% de los factores etiológicos que hemos estudiado. Comparado con otros estudios como los de Deben et al. , Morzaria et al. y Declau et al. se trata de una cifra bastante elevada, sin embargo es inferior a la obtenida por Lammens et al. El motivo de esta observación es que en este último estudio se incluyeron las otitis medias de repetición como factor etiológico de hipoacusia posnatal, hecho que no sucede en el resto de estudios realizados. Al igual que en la investigación presentada por Deben et al. la causa más frecuente de hipoacusia posnatal es la sordera post meningitis, la cual representa el 56% de las hipoacusias en este grupo de individuos. 4 de los 25 pacientes que sufrieron esta enfermedad desarrollaron una osificación coclear, complicación conocida de esta patología y que dificulta mucho un futuro tratamiento con un implante coclear.

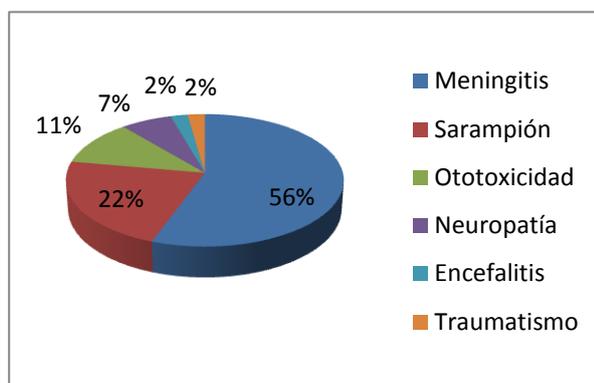


Figura 9: Causas Posnatales

La segunda causa en frecuencia es otra infección vírica cuya prevalencia también ha disminuido mucho en los últimos años gracias a la vacunación universal; el sarampión. Esta enfermedad supone un 22% de las causas posnatales, dato que se explica sabiendo que 8 de los 10 casos que se han encontrado se han producido en pacientes nacidos antes de 1974(Figura 5). Por último, un 11% de las causas posnatales son debidas a ototoxicidad por aminoglucósidos y el 11% restante se divide entre 3 casos de neuropatía auditiva, 1 caso de encefalitis vírica por herpes y un traumatismo.

Como ya se ha mencionado, los datos de nuestra investigación hay que entenderlos desde el punto de vista de que han sido recopilados en una consulta de implantes cocleares en la que no se hace el diagnóstico de los pacientes, sino que se hace un estudio para ver si son

tributarios de este tipo de tratamientos. El 33% de los pacientes que acudieron a la consulta habían nacido antes del año 1995, y teniendo en cuenta que los datos comenzaron a recopilarse en el 2001 implica que un 33% de los individuos estudiados tenían más de 6 años cuando fueron vistos por primera vez en la Consulta de Implantes Cocleares. Además como se ha mencionado, los datos obtenidos son los que se recogieron durante la primera visita de los pacientes a la Consulta de Implantes Cocleares, lo que implica que en algunos estudios como el genético o el del CMV aún no se habían obtenido los resultados. Todas estas premisas condicionan los resultados que hemos obtenido en el estudio y hacen que difieran con los datos reflejados en otros trabajos similares sobre los factores etiológicos de la hipoacusia prelingual.

6. Conclusiones

1ª. En este estudio el origen genético de la sordera está infrarrepresentado y en muchos casos tan solo se puede sospechar por la existencia de factores de riesgo que nos orientan hacia esta causa.

2ª. Durante este trabajo se han encontrado pocos casos de CMV, pero es una etiología que siempre debe tenerse en cuenta en cualquier niño que no ha superado las pruebas de cribado neonatal auditivo.

3ª. La prematuridad y anoxia perinatales son la causa conocida de hipoacusia más importante en este estudio y su prevalencia se ha mantenido constante a lo largo del tiempo.

Bibliografía

1. Manrique Rodríguez MJ, Romero Panadero MD. Clasificación y etiología de la hipoacusia neurosensorial. En Manrique Rodríguez MJ, Huarte Irujo A. Implantes cocleares. Barcelona: Masson; 2002. P.87-94
2. CODEPEH (Núñez et al.) (2015): “Diagnóstico etiológico de la sordera infantil: recomendaciones CODEPEH 2015”. Revista FIAPAS, octubre-diciembre 2015, nº155, Separata. (2ª ed.) Madrid, FIAPAS 2016.
3. Marco J, Almenar A, Alzina V, Bixquert V, Jaunedes A, Ramos A. CODEPEH. Control de calidad de los programas de detección precoz de la hipoacusia en recién nacidos. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2004; 55: 103-106.
4. Kochhar, A. et ál. (2007): “Clinical aspects of hereditary hearing loss”. *Genet Med.*; 9: 393-408.
5. Cabanillas, R. y Cadiñanos, J. (2012): “Hipoacusias hereditarias: asesoramiento genético”. *Acta Otorrinolaringol Esp.*; 63: 218-29.
6. Grundfast KM. Practical approach to diagnosis and management of hereditary hearing impairment. *ENT Journal* 1992; 37: 479-493
7. Martin J. Aetiological factors relating to childhood deafness in European Community. *Audiology* 1982; 21: 149-158
8. Dias O. Surdez Infantil [tesis]. Universidad de Lisboa, 1990.
9. Smith RJH, Shearer AE, Hildebrand MS, Van Camp G. Deafness and Hereditary Hearing Loss Overview. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. 1999 Feb 14 [updated 2014 Jan 9]
10. 5. Weil D, Küssel P, Blanchard S, Lévy G, Levi-Acobas F, Drira M et al. The autosomal recessive isolated deafness, DFNB2, and the Usher 1B syndrome are allelic defects of the myosin-VIIA gene. *Nature Genetics.* 1997;16(2):191-193.
11. Wang A. Association of Unconventional Myosin MYO15 Mutations with Human Nonsyndromic Deafness DFNB3. *Science.* 1998;280(5368):1447-1451.
12. Campbell C, Cucci R, Prasad S, Green G, Edeal J, Galer C et al. Pendred syndrome, DFNB4, and PDS/SLC26A4 identification of eight novel mutations and possible genotype-phenotype correlations. *Human Mutation.* 2001;17(5):403-411.
13. Rodríguez-Ballesteros M, Reynoso R, Olarte M, Villamar M, Morera C, Santarelli R et al. A multicenter study on the prevalence and spectrum of mutations in the otoferlin gene (OTOF) in subjects with nonsyndromic hearing impairment and auditory neuropathy. *Human Mutation.* 2008;29(6):823-831.

14. Verhoeven K, Laer L, Kirschhofer K, Legan P, Hughes D, Schatteman I et al. Mutations in the human α -tectorin gene cause autosomal dominant non-syndromic hearing impairment. *Nature Genetics*. 1998;19(1):60-62.
15. Gong W, Gong R, Zhao B. HRCT and MRI findings in X-linked non-syndromic deafness patients with a POU3F4 mutation. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2014;78(10):1756-1762.
16. Toriello HV, Reardon W, Gorlin RJ, eds. *Hereditary Hearing Loss and Its Syndromes*. New York: Oxford University Press; 2004.
17. Ruf RG, Xu PX, Silvius D, Otto EA, Beekmann F, Muerb UT, Kumar S, Neuhaus TJ, Kemper MJ, Raymond RM Jr, Brophy PD, Berkman J, Gattas M, Hyland V, Ruf EM, Schwartz C, Chang EH, Smith RJ, Stratakis CA, Weil D, Petit C, Hildebrandt F. SIX1 mutations cause branchio-oto-renal syndrome by disruption of EYA1-SIX1-DNA complexes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:8090–5.
18. Hoskins BE, Cramer CH, Silvius D, Zou D, Raymond RM, Orten DJ, Kimberling WJ, Smith RJ, Weil D, Petit C, Otto EA, Xu PX, Hildebrandt F. Transcription factor SIX5 is mutated in patients with branchio-oto-renal syndrome. *Am J Hum Genet*. 2007 Apr;80(4):800–4.
19. Mafong, DD. et ál. (2002): “Use of laboratory evaluation and radiologic imaging in the diagnostic evaluation of children with sensorineural hearing loss”. *Laryngoscope*; 112: 1-7.
20. Sando, I. et ál. (1998): “Frequency and localization of congenital anomalies of the middle and inner ears: a human temporal bone histopathological study”. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol.*; 16(1): 1-22.
21. Deklerck, AN. et ál. (2015): “Etiological approach in patients with unidentified hearing loss”. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 79: 216-22.
22. Sennaroglu L, Saatci I. A New Classification for Cochleovestibular Malformations. *The Laryngoscope*. 2002;112(12):2230-2241.
21. Laury et ál. (2009): “Etiology of unilateral neural hearing loss in children”. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*; 73: 417-27.
22. Demmler-Harrison, G. (2015): *Congenital cytomegalovirus infection: Clinical features and diagnosis*. In: Up To Date, Post TW (Ed), Up To Date, Waltham, MA. (en línea): <http://www.uptodate.com/contents/congenital-cytomegalovirus-infection-clinicalfeaturesand-diagnosis>, acceso Julio 7, 2015.
23. Goderis, J. et ál. (2014): “Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review”. *Pediatrics*; 134: 972-82.
24. 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 State Health and Welfare Agencies. Year 2000 position statement: Principles

and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2000; 106:798-817.

25. Manrique M, Narbona J, Amor JC, Huarte A, Olleta I, García M, García-Tapia R. Implantes cocleares en niños. *Acta Pediatr Esp* 1993; 3: 15-18.

26. Cohen, BE. et ál. (2014): "Viral causes of hearing loss: a review for hearing health professionals". *Trends Hear*; 18: 1-17.

27. Lammens F, Verhaert N, Devriendt K, Debruyne F, Desloovere C. Aetiology of congenital hearing loss: A cohort review of 569 subjects. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2013;77(9):1385-1391.

28. Morzaria S, Westerberg B, Kozak F. Systematic review of the etiology of bilateral sensorineural hearing loss in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2004;68(9):1193-1198.

29. Declau F, Boudewyns A, Van den Ende J, Peeters A, van den Heyning P. Etiologic and Audiologic Evaluations After Universal Neonatal Hearing Screening: Analysis of 170 Referred Neonates. *PEDIATRICS*. 2008;121(6):1119-1126.

30. Deben K, Janssens de Varebeke S, Cox T, Van de Heyning P. Epidemiology of hearing impairment at three Flemish institutes for deaf and speech defective children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2003;67(9):969-975.

31. Wang R, Martínez-Frías M, Graham J. Infants of diabetic mothers are at increased risk for the oculo-auriculo-vertebral sequence: A case-based and case-control approach. *The Journal of Pediatrics*. 2002;141(5):611-617.

32. Park A, Duval M, McVicar S, Bale J, Hohler N, Carey J. A diagnostic paradigm including cytomegalovirus testing for idiopathic pediatric sensorineural hearing loss. *The Laryngoscope*. 2014;124(11):2624-2629.

Anexos

Anexo 1: Tabla de genes conocidos que causan Hipoacusia no Sindrónica Autosómica Recesiva⁹.

Locus	Gene	Onset	Type
DFNB1	<i>GJB2</i>	Prelingual ¹	Usually stable
	<i>GJB6</i>		
DFNB2	<i>MYO7A</i>	Prelingual, postlingual	Unspecified
DFNB3	<i>MYO15A</i>	Prelingual	Severe to profound; stable
DFNB4	<i>SLC26A4</i>	Prelingual, postlingual	Stable, progressive
DFNB6	<i>TMIE</i>	Prelingual	Severe to profound; stable
DFNB7/11	<i>TMC1</i>		
DFNB8/10	<i>TMPRSS3</i>	Postlingual ² , Prelingual	Progressive, stable
DFNB9	<i>OTOF</i>	Prelingual	Usually severe to profound; stable
DFNB12	<i>CDH23</i>	Prelingual	Severe to profound; stable
DFNB16	<i>STRC</i>	Prelingual	Severe to profound; stable
DFNB18	<i>USH1C</i>	Prelingual	Severe to profound; stable
DFNB21	<i>TECTA</i>	Prelingual	Severe to profound; stable
DFNB22	<i>OTOA</i>	Prelingual	Severe to profound; stable
DFNB23	<i>PCDH15</i>	Prelingual	Severe to profound; stable
DFNB24	<i>RDX</i>	Prelingual	Severe to profound; stable
DFNB25	<i>GRXCR1</i>	Prelingual	Moderate to profound; progressive
DFNB28	<i>TRIOBP</i>	Prelingual	Severe to profound; stable

DFNB29	<i>CLDN14</i>	Prelingual	Severe to profound; stable
DFNB30	<i>MYO3A</i>	Prelingual	Severe to profound; stable
DFNB31	<i>CHRN</i>	Prelingual	—
DFNB32/82	<i>GPSM2</i>	Prelingual	Severe to profound; stable
DFNB35	<i>ESRRB</i>	Unknown	Severe to profound
DFNB36	<i>ESPN</i>	Prelingual	—
DFNB37	<i>MYO6</i>	Prelingual	—
DFNB39	<i>HGF</i>	Prelingual	Severe to profound; downsloping
DFNB49	<i>MARVELD2</i>	Prelingual	Moderate to profound; stable
DFNB53	<i>COL11A2</i>	Prelingual	Severe to profound; stable
DFNB59	<i>DFNB59</i>	Prelingual	Severe to profound; stable
DFNB61	<i>SLC26A5</i>	Prelingual	Severe to profound; stable
DFNB63	<i>LRTOMT</i>	Prelingual	Severe to profound; stable
DFNB67	<i>LHFPL5</i>	Prelingual	Severe to profound; stable
DFNB73	<i>BSND</i>	Prelingual	Severe to profound; stable
DFNB76	<i>SYNE4</i>	Prelingual	High frequency; progressive
DFNB77	<i>LOXHD1</i>	Postlingual	Moderate to profound; progressive
DFNB79	<i>TPRN</i>	Prelingual	Severe to profound; stable
DFNB84	<i>PTPRQ</i>	Prelingual	Moderate to profound; progressive

Anexo 2^o. Tabla de genes conocidos que causan Hipoacusia no Sindrónica Autosómica Dominante.

Locus	Gene	Onset/Decade	Audioprofile
DFNA1	<i>DIAPH1</i>	Postlingual/1st	Low frequency progressive
DFNA2	<i>KCNQ4</i>	Postlingual/2nd	High frequency progressive
DFNA2B	<i>GJB3</i>	Postlingual/4 th	High frequency progressive
DFNA3	<i>GJB2</i>	Prelingual	High frequency progressive
	<i>GJB6</i>		
DFNA4	<i>MYH14</i>	Postlingual	Flat/gently downsloping
DFNA5	<i>DFNA5</i>	Postlingual/1st	High frequency progressive
DFNA6/14/38	<i>WFS1</i>	Prelingual	Low frequency progressive
DFNA8/12	<i>TECTA</i>		Mid-frequency loss
DFNA9	<i>COCH</i>	Postlingual/2nd	High frequency progressive
DFNA10	<i>EYA4</i>	Postlingual/3rd, 4th	Flat/gently downsloping
DFNA11	<i>MYO7A</i>	Postlingual/1st	
DFNA13	<i>COL11A2</i>	Postlingual/2nd	Mid-frequency loss
DFNA15	<i>POU4F3</i>	Postlingual	High frequency progressive
DFNA17	<i>MYH9</i>	Postlingual	High frequency progressive
DFNA20/26	<i>ACTG1</i>	Postlingual	High frequency progressive
DFNA22	<i>MYO6</i>	Postlingual	High frequency progressive
DFNA23	<i>SIX1</i>	Prelingual	Downsloping
DFNA25	<i>SLC17A8</i>	Postlingual/2 nd - 6 th decades	High frequency progressive
DFNA28	<i>GRHL2</i>	Postlingual	Flat/gently downsloping

DFNA36	<i>TMC1</i>	Postlingual	Flat/gently downsloping
DFNA39	<i>DSPP</i>	Postlingual	High frequency progressive
DFNA41	<i>P2RX2</i>	Postlingual	Flat progressive
DFNA44	<i>CCDC50</i>	Postlingual	Low to mild frequencies progressive
DFNA48	<i>MYO1A</i>	Postlingual	Progressive
DFNA50	<i>MIR96</i>	Postlingual/2 nd	Flat progressive
DFNA51	<i>TJP2 & FAM189A2</i>	Postlingual/4 th	High frequency progressive

Anexo 3^o. Tabla de genes conocidos que causan Hipoacusia no Sindrónica Ligada a X

Locus	Gene	Onset	Type and Degree	Frequencies
DFNX1 (DFN2)	<i>PRPS1</i>	Postlingual	Progressive sensorineural; severe to profound	All
DFNX2 (DFN3)	<i>POU3F4</i>	Prelingual	Progressive, mixed; variable, but progresses to profound	All
DFNX4 (DFN6)	<i>SMPX</i>	Postlingual	Progressive sensorineural; mild to profound	All