



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD

CENTRO MÉDICO ABC
"THE AMERICAN BRITISH COWDRAY"

**"RESULTADOS DEL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE
SORDERA EN EL RECIÉN NACIDO CON FACTORES
DE RIESGO EN EL CENTRO MÉDICO ABC"**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO
DE ESPECIALISTA EN

NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DRA. ROSSELA DE JESÚS VEGA CASTRO.

TUTOR:

**DR. RENÉ TORAL MARTIÑÓN
DRA. CECILIA CARRANZA ALVA**

JEFE DE SERVICIO:

DR. PAUL SHKUROVICH BIALIK



Ciudad de México, 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“RESULTADOS DEL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE SORDERA EN EL
RECIÉN NACIDO CON FACTORES DE RIESGO EN EL CENTRO
MÉDICO ABC”**



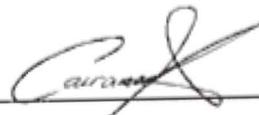
DR. AQUILES R. AYALA RUIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. PAUL SHKUROVICH BIALIK
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. RENÉ TORAL MARTIÑON
ASESOR DE TESIS



DRA. CECILIA ALEJANDRA CARRANZA ALVA
ASESOR DE TESIS

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
MARCO TEÓRICO	4
PÉRDIDA DE AUDICIÓN EN LOS RECIÉN NACIDOS	10
FACTORES DE RIESGO PARA LA PÉRDIDA DE LA AUDICIÓN	13
FACTORES DE RIESGO NO GENÉTICOS	14
Edad gestacional y peso al nacimiento	14
Hipoxia	16
Ventilación mecánica	19
Daño cerebral adquirido	21
Hiperbilirrubinemia	24
Infecciones	29
Ruido	34
Medicamentos	35
CAUSAS GENÉTICAS DE LA PÉRDIDA DE AUDICIÓN	42
Herencia autosómica	42
Herencia ligada a x	43
Herencia mitocondrial	43
Pérdida de la audición síndrómica	44
Pérdida de la audición no síndrómica	45
VÍAS MULTIFACTORIALES PARA EL COMPROMISO AUDITIVO	48
METODOLOGÍA	50
CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	50
JUSTIFICACIÓN	51
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	52
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:	53
HIPÓTESIS:	54
OBJETIVO GENERAL:	55
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	55
MATERIAL Y MÉTODOS:	56
POBLACIÓN:	57
TAMAÑO DE LA MUESTRA:	57
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	58
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	58
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:	58
ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	59
RESULTADOS	60

<i>DISCUSIÓN</i>	71
<i>CONCLUSIONES</i>	75
<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	76

RESUMEN

Vega-Castro RJ, Carranza-Alva CA, Toral-Martiñón R, Shkurovich-Bialik P, Polania-Hernández MH.

“Resultados del diagnóstico temprano de sordera en el recién nacido con factores de riesgo en el Centro Médico A.B.C.”

Introducción: El diagnóstico temprano de sordera en la edad pediátrica es de suma importancia para la inclusión de los niños a una vida sin rezagos de ningún tipo en nuestra sociedad. La prevalencia de la discapacidad auditiva en recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer es alrededor del 1-2%, 10 veces más alta que la encontrada en los recién nacidos de término, agregando a estos otros factores de riesgo a los que se someten durante su estancia hospitalaria los porcentajes de riesgo se incrementan. Existen factores de riesgo ampliamente estudiados para este padecimiento desde la edad neonatal lo que nos obliga como equipo de salud a reconocer a tiempo la población en riesgo de padecer hipoacusia-anacusia e iniciar las intervenciones convenientes.

Objetivo: Conocer el resultado del diagnóstico temprano de sordera en el recién nacido con factores de riesgo en el Centro Médico A.B.C. **Material y métodos:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, retrolectivo y transversal. Los datos audiológicos, farmacológicos y clínicos fueron extraídos del expediente electrónico de pacientes hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal y la Unidad de Cuidados Intermedios del Centro Médico ABC, campus Santa Fé entre enero-mayo de 2018 a quienes se les realizó tamiz auditivo neonatal mediante estudio de emisiones otoacústicas. **Análisis estadístico:** Se calculó mediante frecuencias absolutas y relativas, se utilizó el paquete estadístico SPSS v21.0. **Resultados:** De 14,901 recién nacidos vivos, se registra ingreso a UCIN-UTIN del 11.6% de la población para estudiar sus factores de riesgo para compromiso auditivo, se estudia 1422 pacientes (81.9%), el 2.46% no logra pasar el primer tamiz auditivo, de estos el 65% es sometido al segundo tamiz auditivo control, de los cuales el 34.7% no logra pasarlo, siendo canalizado a la realización de PEATC, se obtiene 1 paciente con estudio alterado. **Conclusiones:** Es de suma importancia la detección oportuna de sordera en los recién nacidos, sobre todo en los sometidos a múltiples factores de riesgo para compromiso auditivo. En el Centro Médico ABC se realiza de forma rutinaria esta práctica por medio de tamizaje auditivo neonatal, en conjunto con el servicio de neonatología se ha logrado la intervención oportuna para disminuir en gran medida el efecto de estos factores de riesgo en los resultados auditivos de los pacientes.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define hipoacusia como una deficiencia auditiva que describe la pérdida de la audición en uno o ambos oídos, mientras que sordera se refiere a la pérdida completa de la habilidad de oír en uno o ambos oídos.¹

La pérdida de la audición congénita es frecuente al nacimiento, sobre todo en pacientes del grupo pediátrico con factores de riesgo perinatales importantes. El compromiso de la audición durante la etapa neonatal o infancia temprana condiciona alteraciones en la adquisición y desarrollo de lenguaje, interacción intelectual y compromiso de aprendizaje, adquisición de seguridad y participación social.^{2,3}

La sordera infantil tiene amplias implicaciones a largo plazo que incluyen desarrollo social y emocional, logros educativos y oportunidades vocacionales posteriores, incluso en los casos de compromiso leve de la audición uni o bilateral.⁴ Dependiendo de la edad de inicio, la discapacidad auditiva se puede describir como prelingual o postlingual, por lo que la identificación temprana es esencial conduciendo a una reducción de las complicaciones que implica la sordera para un individuo.⁵

Se calcula a nivel mundial que el 0.1% de los recién nacidos de término y con peso adecuado al nacimiento padecen algún tipo de compromiso auditivo, mientras que esta misma cifra se incrementa hasta 10 veces para los recién nacidos pretérmino y con peso bajo al nacimiento que además cuentan con factores de riesgo y se encuentran hospitalizados en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).^{6,7}

La OMS en el año 2018 documenta que existen 466 millones de personas en el mundo que padecen pérdida de audición discapacitante (5% de la población), de las cuales 34 millones son niños, de estos el 60% de los casos de pérdida de audición tienen etiología prevenible. Se calcula

que para el año 2050, más de 900 millones de personas (1 de cada 10) sufrirá pérdida de audición discapacitante.⁸

En cohortes internacionales de las grandes instituciones de Estados Unidos y Europa se describen cifras de 2-3% de identificación de pacientes con sordera que cuentan con factores de riesgo al nacimiento, lo que ayuda a hacer una adecuada y oportuna detección e intervención para incluir a los niños a una vida sana y llena de oportunidades como al resto de los pacientes sanos.^{9,10}

La detección temprana de sordera es esencial en la infancia, es uno de los objetivos principales en la pediatría nacional desde los años 90s, los métodos utilizados para el tamizaje auditivo neonatal están dirigidos a detectar y manejar la pérdida auditiva en etapa temprana de la vida.

Los casos desatendidos de pérdida de audición representan un costo mundial anual de 750,000 millones de dolares, los gastos que representa un niño con compromiso auditivo son 3 veces mayores comparados con los de un niño con audición normal, las intervenciones destinadas a prevenir, detectar y tratar la pérdida de la audición no son caras y pueden resultar muy beneficiosas para los afectados.¹¹

En nuestra población de estudio se han establecido factores de riesgo para el compromiso de la audición tales como prematurez, sufrimiento fetal, hipoxia al nacimiento, Apgar entre 1-4 al minuto del nacimiento, 0-6 a los 5 minutos del nacimiento, ventilación mecánica por más de 5 días, neuroinfecciones, infecciones in útero como TORCH, hiperbilirrubinemia, deformidades craneofaciales y la utilización de fármacos ototóxicos, entre otros.¹

Se estima que es posible detectar 50-70% de los neonatos con sorderas profundas mediante la realización de tamizajes auditivos por medio de la realización de Emisiones Otoacústicas para la evaluación de la vía periférica y confirmación de esta con evaluaciones de la vía central por medio de Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral.^{11,12}

Los niños con compromiso auditivo tienen que ser identificados antes de los 6 meses de edad para la intervención adecuada y su inclusión al sistema educativo sin rezagos de ningún tipo.¹²

En nuestro estudio se incluyeron todos los pacientes nacidos en el Centro Médico ABC, campus Santa Fé en los últimos 8 años, a los que se haya realizado el protocolo de detección de hipoacusia al nacimiento, que cuenten con uno o más factores de riesgo perinatales por lo que hayan estado hospitalizados en la unidad de terapia intensiva neonatal (UTIN) o en la unidad de cuidados intermedios neonatales (UCIN), a los cuales se les realizó tamiz neonatal al nacimiento y el seguimiento conveniente hasta diagnosticar o descartar compromiso auditivo, con esto se hará un análisis estadístico de cuales son los pacientes que en nuestra institución son más vulnerables a hipoacusia-anacusia en relación con lo encontrado en la literatura internacional.

MARCO TEÓRICO

Se dice que una persona sufre compromiso de la audición cuando su umbral de audición para ambos oídos es igual o superior a 25dB. La Organización Mundial de la Salud define hipoacusia como una deficiencia auditiva que describe la pérdida de la audición en uno o ambos oídos; hay diferentes niveles de deficiencia auditiva, estos se clasifican según el grado de intensidad siguiendo las normas del American National Standards Institute (ANSI) y la clasificación clásica de Davis y Silverman, como leve, moderado, severo y profundo.¹

Se reconoce como audición normal contar con un umbral auditivo mínimo perceptible menor a 20dB HL en la gama de frecuencias convencionales del lenguaje que van entre 300-3000Hz.

En la hipoacusia superficial o leve se encuentra un umbral auditivo entre 20-40dB HL, representado alteraciones mínimas pero significativas en la adquisición y desarrollo del lenguaje.

Respecto a la hipoacusia media podemos definirla como el umbral auditivo entre 40-70dB HL, se percibe la palabra hablada cuando es emitida a alta intensidad, lo que implica dificultades para la comprensión y desarrollo del lenguaje.

La hipoacusia profunda representa un umbral que se encuentra entre los 70-90dB HL, el paciente solo escucha gritos, obtiene con el tiempo la habilidad de utilizar la lectura labial-facial y es imprescindible el empleo de audífonos para amplificar el sonido y apoyo de terapia de lenguaje para lograrla adquisición de este.

Anacusia audiométrica o restos auditivos: la pérdida auditiva supera los 90 dB HL. Ocasionando importantes alteraciones en el desarrollo global del niño, afectando a las funciones de alerta y orientación, estructuración y desarrollo intelectual y social.^{14,15}

Por topografía las hipoacusias pueden ser clasificadas como conductivas y neurosensoriales, la primera representa una alteración en la transmisión del sonido a través del oído externo y/o el oído medio, mientras la segunda cuando la lesión es en el oído interno o en la vía auditiva, existe un tercer tipo denominado mixto en el cual el compromiso de la audición está condicionado por causas sensoriales y conductivas.^{14,15}

A su vez, dependiente de el momento de presentación de la afección podemos clasificarla como prelocutiva o prelingüística cuando se presenta antes del desarrollo del lenguaje y postlocutiva o postlingüística cuando el lenguaje se encuentra ya presente.^{14,15}

Desde el punto de vista genético podemos hablar de hipoacusias sindrómicas o no sindrómicas así como hacer referencia al patrón de herencia autosómico dominante, recesivo, ligada a cromosoma X o mitocondrial.

Es muy importante el seguimiento de los pacientes con factores de riesgo para hipoacusia, la norma oficial mexicana para la detección de hipoacusias en neonatos enlista factores ratificados por la *Joint Committee on Infant Hearing (JCIH)* y verificados por la *Comisión para la Detección Precoz de la*

Hipoacusia (CODEPEH), entre estos se encuentran los antecedentes familiares de hipoacusia neurosensorial, infecciones maternas durante el embarazo confirmadas o sospechadas tales como citomegalovirus, toxoplasmosis, herpes, rubeola, sífilis o VIH, así como rasgos clínicos de los neonatos que nos sugieran dichos padecimientos, también se enlistan las anomalías craneofaciales y de cuello que afecten la línea media o estructuras relacionadas con el oído, pacientes recién nacidos pretérmino menores de 32 semanas de edad gestacional o con un peso menor a 1500 gramos, hiperbilirrubinemias graves que requieren exanguíneotransfusión o por encima de 20mg/dl, medicación con ototóxicos, isótopos radiactivos y otros productos ototóxicos, neuroinfecciones, accidentes hipóxico-isquémicos en los que se califica al recién nacido con un Apgar menor a 4 en el primer minuto y menor a 6 a los 5 minutos, así como encefalopatías de moderadas a graves, síndrome de distress respiratorio secundario a la aspiración de meconio, requerimiento de ventilación mecánica por más de 5 días, trauma de cráneo que afecte a la base, así como padecimientos sindrómicos como el Síndrome de Down y el Síndrome de Waarderbure.¹
16-20.

La causa más común de discapacidad auditiva neurosensorial en el neonato es de etiología congénita y afecta de uno a tres de cada 1000 niños.¹⁴⁻¹⁶ Aproximadamente 25% de los casos son de origen genético, otro 25% está asociado a factores de riesgo no genético, y el 50% restante la causa no es determinada.^{16,19}

La incidencia relativamente alta de sordera en niños sin factores de riesgo y la introducción de prueba de tamiz auditivo llevó a que muchos países desarrollados recomendaran el programa de detección temprana de sordera de manera universal.^{20,21}

El tamiz auditivo universal ha sido propuesto para la detección de las alteraciones auditivas congénitas o adquiridas permanentes, debido a que la mitad de los niños con alteraciones auditivas se encuentra sin relación con factores de riesgo identificables al nacimiento.¹

En la actualidad, la realización del tamiz auditivo es por medio de emisiones otoacústicas (EOAs) o la realización de los Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral (PEATC).¹ Las EOA son una técnica objetiva, rápida y no invasiva; son sonidos generados gracias al adecuado funcionamiento las células ciliadas externas de la cóclea en el oído interno que pueden ser captados por medio de un pequeño micrófono colocado en el conducto auditivo externo; el sonido de las vibraciones emitidas desde el amplificador coclear pasa al oído medio y de éste al oído externo y el nivel de la energía acústica es registrado. Es un excelente recurso para identificar la pérdida auditiva, pero no para definir o cuantificar su grado de compromiso, tampoco proporcionan información sobre las células ciliadas internas, el nervio auditivo o las vías del tallo cerebral. Están presentes en audición normal y ausentes cuando hay deterioro auditivo, tienen sensibilidad del 80-86% y especificidad del 80-90%.^{1,1,22,23}

Las EOA pueden dividirse en general en dos tipos: espontáneas y provocadas. Las EOA espontáneas (EOAE) se registran sin estímulo alguno y están presentes en sólo 60% de los oídos normales, por lo que tienen una limitada aplicación clínica. Las EOA provocadas (EOAP) requieren de un estímulo para que se presenten. Se encuentran normalmente en 98 al 100% de sujetos con audición normal. Las EAOP se subdividen en las producidas por sonidos transitorios (EOAT), producidas por un estímulo de frecuencia (EOAEF) y producidas por productos de distorsión (EOAPD).²³⁻²⁵

Las EOAT son aplicadas en la clínica. Se registran en un rango de frecuencia de 1000 Hz a 5000 Hz la respuesta se encuentra en los primeros 20 ms, son muy sensibles al descenso del umbral auditivo de 30 dB HL o más.²³⁻²⁵

En EOAPD se registran 2 estímulos con frecuencias de 500 Hz a 8000 Hz y se obtienen con intensidad de estimulación variable. En este tipo de emisiones la fórmula $2f_1-f_2$ es con la que se obtiene la mejor respuesta y es la más constante en el ser humano.²³⁻²⁵

La intensidad del estímulo de las EOAPD se conoce como L1 y L2 y a la frecuencia como f1 y f2. La latencia de estas emisiones es el tiempo que transcurre entre la presentación del estímulo hasta la aparición de la respuesta y sus valores van de 5 ms para las frecuencias agudas a 15 ms para las frecuencias graves aproximadamente, todo esto medido en un rango de frecuencia de 500 Hz a 8000 Hz.²³⁻²⁵

Las EOAPD pueden ser obtenidas en hipoacusias superficiales. Para considerar a una respuesta como verdadera debe haber una diferencia entre esta y el ruido de fondo con un promedio de 6 dB o más.²¹⁻²³ Una vez detectada una deficiencia auditiva mediante tamiz auditivo, se deben realizar estudios de diagnóstico confirmatorio, para lo cual se debe disponer de un equipo específico de PEATC. Este estudio detecta las anomalías de las células ciliadas internas, el nervio auditivo o la vía auditiva del tallo cerebral.²³⁻²⁵

Los PEATC corresponden a la respuesta bioeléctrica que se obtiene por medio de electrodos de superficie que registran la actividad neural generada en la vía auditiva que incluye la conducción acústica a través del oído y la transmisión eléctrica desde la cóclea, a lo largo del octavo nervio craneal en la porción baja del puente continuando rostralmente a través del puente posteriormente por el lemnisco lateral en el tallo cerebral en respuesta a un estímulo acústico (click) enviado a través de un audífono, registrándose series de 5 o más ondas en los primeros 10 ms.²³⁻²⁵

Los potenciales de campo generados producen una respuesta en forma de 5 ondas, la onda I y II demuestran la actividad del nervio auditivo proximal y distal, la onda III, IV y V indican la actividad de las estructuras del tallo cerebral.³⁷ También se realiza la monitorización del número de neuronas que producen la respuesta (amplitud) y la velocidad a la que se detectan las ondas (latencia).

La función auditiva por este medio se detecta por medio de la obtención de umbrales auditivos, estos se miden en decibeles de nivel de audición (dB HL), siendo normal 0-20 dBHL, hipoacusia leve

de 20-40dB HL, moderada de 41-70dB HL, grave de 71-95 dB HL y profunda >95dB HL, variable desde baja frecuencia (250Hz) a alta frecuencia (8000Hz).

En el recién nacido, para confirmar el diagnóstico de hipoacusia se requiere efectuar PEATC, con lo cual incrementa sensibilidad de 98% y la especificidad de 96%.¹

El protocolo de tamiz auditivo neonatal recomendado por la CODEPEH consta de 3 fases:¹

1. Al nacimiento o antes del alta hospitalaria, el criterio de paso es la obtención de la onda V con PEATC a 40dB o la obtención de EOA bilaterales.
2. Los recién nacidos que no superan la primera fase son reexplorados entre los 7 y 30 días posteriores al nacimiento.
3. Los recién nacidos que no superan la segunda fase son evaluados por el servicio de audiología para el diagnóstico y tratamiento definitivo antes de los 6 meses de vida.

Una vez que se tiene un diagnóstico preciso del grado y tipo de lesión auditiva, en aquellos casos donde se confirma un problema de hipoacusia es necesario adaptar auxiliar auditivo eléctrico y en caso de no desarrollar lenguaje oral adecuado se realiza una evaluación posterior para la colocación de implante coclear.¹

En los Estados Unidos el tamiz auditivo se implementó en el año 1993, realizándose antes de los 3 meses para inicio de intervenciones convenientes antes de los 6 meses, revisión en unidades primarias, con inicio de medidas preventivas y de intervención oportuna.²⁶⁻²⁹

En nuestro país este tamizaje se realiza en los departamentos de audiología y neurofisiología clínica desde el año 1994, entre las que se encuentran el Instituto Nacional de Pediatría y el Centro Médico ABC.³⁰

En el Reino Unido el programa del tamizaje auditivo universal no se inicia sino hasta el año 2006, cumpliendo actualmente un protocolo similar al nuestro.³¹

En el Centro Médico ABC actualmente se realiza la detección oportuna de defectos auditivos mediante un protocolo establecido que incluye tamiz auditivo neonatal y PEATC (ver figura 1), siempre con la amplia comunicación con el servicio de pediatría y los padres para el seguimiento protocolizado del paciente.

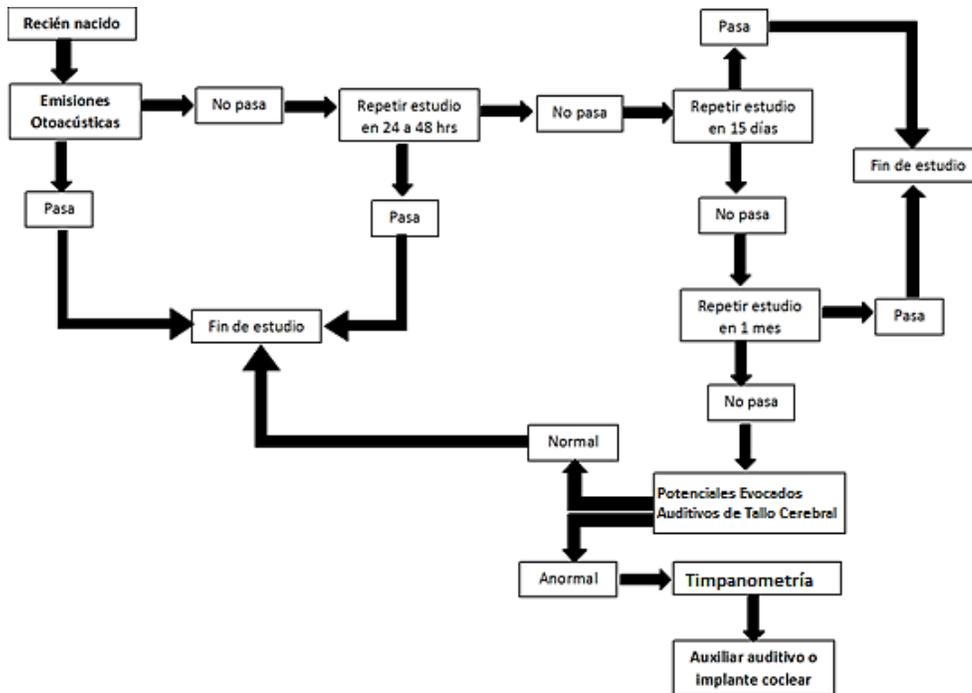


Figura 1. Diagrama de flujo de detección oportuna de defectos auditivos, Centro Médico ABC. Tomado de: Carranza ACA y cols. Resultados del diagnóstico temprano de sordera en recién nacidos sin factores de riesgo An Med (Mex) 2016; 61 (2): 93-97.¹⁵²

PÉRDIDA DE AUDICIÓN EN LOS RECIÉN NACIDOS

Los avances sustanciales en la atención neonatal han mejorado las tasas de supervivencia de los prematuros, esto ha conducido principalmente a una reducción de la mortalidad en pacientes con edades gestacionales extremadamente bajas, aumentos en la proporción de sobrevivientes sin discapacidad, así como un decremento en el número de niños con discapacidades moderadas o severas en dominios motores, cognitivos, visuales y auditivos. A pesar de los avances, no se han

documentado cambios importantes en las cifras de prevalencia de compromiso auditivo en este grupo.³²

La prevalencia de la pérdida de la audición en los recién nacidos en la población general es de alrededor de 1/700-1000,²⁹ incrementándose hasta 2.7/1000 niños al incluir a los menores de 5 años.³³ La incidencia de pérdida de audición en los prematuros se estima 10 veces mayor que en la población pediátrica normal.^{6,7,34} Se debe tomar en cuenta que las diferentes tasas calculadas varían dependiente de la población de estudio y sus factores de riesgo estudiados.

En poblaciones generales de pacientes hospitalizados en UTIN, incluidos recién nacidos a término y pretérmino se estiman tasas de compromiso auditivo tan variables como de 0.07-11% en diferentes estudios, que puede incrementar hasta 54% dependiente del número de factores de riesgo a los que son sometidos. Esta variabilidad de rangos se puede deber a diferencias en edades gestacionales, gravedad de su enfermedad, entre otros. Ante la identificación temprana es importante la atención de los pacientes antes de que inicien su crecimiento en contacto con la sordera y sus complicaciones a largo plazo, por lo que cuando el tamiz auditivo al nacimiento falla, es importante asegurarse de la confirmación diagnóstica y el inicio de las intervenciones tempranas en el paciente.

Después del nacimiento, la pérdida auditiva permanente es de dos tipos principales: pérdida auditiva neurosensorial (PANS) y trastorno del espectro de neuropatía auditiva (TENA), el primero resultado del daño de las células ciliadas externas de la cóclea, mientras las células internas, el nervio auditivo y el tronco encefálicos se encuentran intactos. Las células ciliadas externas no pueden regenerarse, por ende no se puede revertir ninguna alteración. La PANS puede ser congénita o adquirida, las causas de esta deficiencia incluyen sepsis, hipoxia, hiperbilirrubinemia, ruido, ototoxicidad por fármacos, con posible interrelación de otros factores de riesgo genéticos y ambientales, la compleja relación de estos factores aun hace la etiología poco concluyente. El TENA es típicamente retrococlear y puede ser una alteración del VIII par craneal o de las células ciliadas

internas. Las células ciliadas cocleares externas son funcionales mientras que las respuestas de tallo son anormales o ausentes.³⁵ Las anomalías genéticas pueden predisponer a este tipo de compromiso auditivo.

Si bien la detección temprana es esencial, no siempre es eficaz para identificar todas las formas de compromiso auditivo. La pérdida auditiva neurosensorial (PANS) puede tener un inicio retrasado³⁸, siendo una pérdida progresiva no detectable por estos métodos al nacimiento³⁹. Mientras que el trastorno del espectro de la neuropatía auditiva (TENA) cuenta con EOA normales con PEATC anormales o ausentes⁴⁰, no siendo detectado por tamizaje, motivo por el cual se debate la forma de detección temprana de dichas entidades o el establecimiento de un tiempo claro de realización para no perder a dichos pacientes, pues corren el riesgo de tener complicaciones con la percepción de lenguaje y problemas para el desarrollo del lenguaje.

Además de las diferencias en la presentación clínica y el método de diagnóstico, las tasas de prevalencia entre SNHL y ANSD también varían secundario a múltiples inconsistencias de las muestras de la población y la metodología de los estudios. Mientras en los EUA se reporta una incidencia de 5.6/1000 RN vivos para PANS y 16.7/1000 en TENA,⁴¹ en el Reino Unido se reportaron cifras de 0.67/1000 y 0.27/1000 respectivamente.⁴² Las comparaciones entre las tasas de prevalencia varían con las poblaciones seleccionadas.

Los niños con PANS y TENA prelingual corren el riesgo de tener dificultades significativas de percepción del habla y problemas de desarrollo del lenguaje. Ambas formas de discapacidad auditiva pueden ser irreversibles y el tratamiento consiste en audífonos para amplificar el sonido. Cuando los audífonos son insuficientes, se puede considerar un implante coclear (IC). Aunque los audífonos y CI no restablecen la audición normal, permiten percibir el habla; los niños con pérdida

auditiva que reciban tratamiento temprano a menudo desarrollarán un habla y lenguaje casi normales, especialmente si no hay problemas adicionales.

Existe mucha incertidumbre aun en cuanto a la vía de causalidad de la pérdida auditiva, se han estudiado una serie de factores de riesgo, estos contribuyen a la comprensión actual de la hipoacusia en relación con los eventos y tratamientos en pacientes en etapa neonatal.

FACTORES DE RIESGO PARA LA PÉRDIDA DE LA AUDICIÓN

La JCIH identificó factores de riesgo asociados a la pérdida auditiva,⁴³ entre estos se encuentran los antecedentes familiares de pérdida auditiva, infecciones congénitas, anomalías craneofaciales, bajo peso al nacimiento (<1500g), prematuridad, hiperbilirrubinemia, medicamentos ototóxicos, meningitis bacterianas, Apgar bajo, ventilación mecánica por más de 5 días y síndromes asociados a hipoacusia. Se han propuesto riesgos adicionales como cirugía gastrointestinal, cirugía cardíaca, tratamiento para hipotensión, hiponatremia, administración de diuréticos como furosemida, incremento de cifras de creatinina, uso prolongado de oxígeno y ruido.³⁹ A pesar de las continuas mejoras en la atención de los recién nacidos, sobre todo los prematuros, muchos de los factores de riesgo no han podido ser disminuidos, como la enterocolitis necrotizante y la displasia pulmonar,⁴⁴ por ende también se ha establecido la coexistencia de varios factores, de los cuales el porcentaje de riesgo sigue en estudio.³⁴

La etiología del compromiso auditivo en la población general puede ser clasificada como genética (sindrómica o no sindrómica) o no genética, representado cada una el 50% de las etiologías.³³ Sin embargo, nuevos estudios estiman que estas cifras son menores pues se ha encontrado que entre el 24-45% de los niños con compromiso auditivo tienen una etiología desconocida.⁴⁵⁻⁴⁸

A continuación realizaremos una revisión para la evaluación de los potenciales factores de riesgo de pérdida de la audición en nuestros bebés con estancia en las unidades de cuidados intensivos e intermedios en el Centro Médico ABC.

FACTORES DE RIESGO NO GENÉTICOS

Los factores de riesgo clínicos para pérdida auditiva incluyen la edad gestacional temprana y el peso bajo al nacimiento, hipoxia, apoyo ventilatorio, daño cerebral adquirido, hiperbilirrubinemia, infecciones, ruido y medicamentos, todos estos considerados a continuación.

EDAD GESTACIONAL Y PESO AL NACIMIENTO

Los pacientes muy prematuros (<32 semanas de gestación) o incluso aquellos con edad gestacional aún más inmadura, así como los pacientes con pesos bajos al nacimiento, se encuentran a menudo sometidos a múltiples procedimientos y largas estancias hospitalarias en las que son sometidos a riesgos intrahospitalarios que les condicionan estancias complicadas.

Se define a un recién nacido como prematuro cuando cuenta con nacimiento antes de las 37 semanas de gestación, de esta se derivan los prematuros moderados tardíos que van desde las 34-37 semanas de gestación, los muy prematuros de 30-33 semanas de gestación y los extremadamente prematuros que cuentan con menos de 29 semanas de gestación al nacimiento.

El concepto de bajo peso al nacimiento (BPN) se atribuye a los pacientes que nacen con un peso por debajo de los 2500g, mientras que el muy bajo peso al nacer se estima por debajo de 1500g, y el peso extremadamente bajo al nacimiento es menor a 1000g. Existiendo además el peso bajo para la edad gestacional, cuando el peso de los pacientes al nacimiento se encuentra por debajo de la percentila 10 para la edad gestacional. Posteriormente, estos bebés se enfrentan a un riesgo adicional de resultado adverso durante sus estancias hospitalarias. La edad gestacional es

preferente sobre el peso al nacer como el predictor más importante de la supervivencia pretérmino.⁴⁴

La prematuridad y el peso bajo al nacimiento están ampliamente relacionados y ambos se han asociado con importante compromiso de la audición, en un estudio de 18,564 recién nacidos de menos de 32 sdg, la prevalencia de pérdida auditiva fue medida de acuerdo a la edad gestacional y el peso al nacimiento,⁴⁹ siendo estos predictores independientes de hipoacusia, la pérdida auditiva se incrementa ante menores edades gestacionales y pesos al nacimiento, manteniéndose estable por encima de las 26 semanas de gestación.

En relación con el género y estos dos factores se ha estimado un mayor riesgo de compromiso auditivo en pacientes del sexo femenino menores de 28 semanas de edad gestacional, mientras en los hombres este riesgo se encuentra incrementado ante edades menores a 30 semanas gestacionales, esto quizá en relación con la mayor susceptibilidad masculina a los padecimientos en la etapa neonatal, con mayores comorbilidades y pobres resultados neurológicos.^{23,24} Se encontró además un riesgo adicional en los pacientes pequeños para la edad gestacional, pacientes nacidos menores de 27 semanas de gestación, este estudio incluyó pacientes nacidos mayores de 24sdg en quienes se quería demostrar cual es la causa de mayor frecuencia de sordera en los RN extremadamente prematuros sobrevivientes a diferentes riesgos hospitalarios.

Se ha estudiado también la clasificación del tipo de compromiso auditivo con el que cuentan los pacientes en relación con su edad gestacional y su peso al nacer, se incluyeron en un estudio 24 pacientes con TENA y 71 pacientes con PANS comparados con un grupo control de 95 pacientes con audición normal, todos nacidos antes de las 32 sdg, se encontró que los pacientes con edades menores son más propensos a padecer TENA,⁴¹ en ambos grupos se encontró apoyo ventilatorio prolongado y DBP en comparación con el grupo control. Desciben la complejidad de clasificar a los

pacientes y atribuir un riesgo claro de la edad gestacional y el peso bajo pues además cuentan con otros factores de riesgo que se incrementan a menores edades y menores pesos al nacer.

HIPOXIA

La pérdida de la audición se ha asociado con la hipoxia en los recién nacidos tanto de término como de pretérmino. La falta de oxigenación y perfusión dentro de la cóclea, específicamente las células ciliadas externas y la estría vascular, da como resultado una disminución en su funcionamiento.⁶⁷ La hipoxia limita la cantidad de energía disponible en la bomba de sodio y potasio que genera el potencial de acción endococlear dentro de la estría vascular. En vista de un suministro reducido de oxígeno, la carga positiva del potencial de acción endococlear (+80mV) disminuye causando una reducción en la movilidad del potasio que va de la endolinfa hacia las células ciliadas, disminuyendo la sensibilidad de las células ciliadas dentro de la cóclea,⁵² posteriormente la sensibilidad audiológica se reduce, lo que lleva a una elevación en el umbral de la audición.⁵³

La mayoría de los estudios centrado en la hipoxia consideran a los bebés nacidos a término, aunque varios han evaluado a los recién nacidos prematuros con resultados contrastantes.

La condición clínica del bebé en el momento del nacimiento se considera cada vez más un mejor predictor de resultados generales posteriores.⁵⁴ En el año 2007 Hille y cols encontraron que la asfixia severa al nacimiento se asoció con pérdida de la audición de 71 niños de una cohorte nacional en el Reino Unido de 2186, nacidos con menos de 30 semanas de gestación y/o peso al nacer menor a 1000 gramos.⁵⁵ Aunque no especifican claramente como se midió la asfixia al nacer, un estudio que midió acidosis después del nacimiento encontró resultados similares.⁵⁶ Más específicamente se pensó que un pH sanguíneo menor a 7.25 en las primeras 2 horas después del nacimiento o la persistencia de este por más de 2 días tenía un impacto crucial en la perfusión coclear y el deterioro posterior de la audición. Las puntuaciones de Apgar proporcionan un indicador del estado clínico

del paciente al nacimiento, sin embargo a pesar de que los pretérmino con PANS cuentan con calificaciones de Apgar bajo al minuto,⁵⁷ esto no ha sido consistente en poblaciones similares estudiadas en otros centros.⁵⁸⁻⁶⁰

La hipoxia perinatal ha sido también asociada a sordera en los recién nacidos pretérmino. En un estudio de RN pretérmino nacidos entre 24-34 sdg y con peso muy bajo al nacimiento (<1500gr), asociaron la pérdida auditiva con mayores episodios de acidosis e hipoxemia.⁵⁸ Los pacientes fueron clasificados por el número de variables adquiridas durante su estancia hospitalaria, con lo que clasificaron su gravedad. Todos los pacientes con problema de audición pertenecían al grupo de mayor gravedad, pero también a los de edades y pesos mayores. Aunque solo hubo 12 recién nacidos con HNS, esto puede sugerir el nivel de enfermedad y los tratamientos asociados que influyen en la hipoxia y, por lo tanto, en la pérdida de la audición.

Estudios de Abramovich y cols desde 1979 concluyen que la pérdida auditiva en el recién nacido de peso muy bajo al nacer está en relación al resultado de padecer una enfermedad perinatal que condiciona hipoxia,⁶¹ siendo la apnea que requiere intubación y ventilación un predictor significativo para la pérdida auditiva en su estudio, donde 7 de 10 niños con pérdida auditiva tenían algún trastorno en el neurodesarrollo indicativo de parálisis cerebral sugiriendo la relación entre la pérdida auditiva y la hipoxia, lesión cerebral o ambas.

La definición de hipoxia es algo ambigua entre los estudios, se utilizan diferentes medidas incluida la escala de Apgar (con diferentes puntos de cohorte en tiempo),^{45,60} niveles de acidosis en sangre (con deficiencia por los tiempos en que se toman las gasometrías),^{60,61} el número o la duración de los episodios de apnea,⁵⁸ o si esta requiere o no intubación y ventilación,⁶¹ lo que provoca dificultades para realizar comparaciones directas entre los estudios.

La investigación clínica no ha determinado claramente en que punto la hipoxia se vuelve perjudicial para la audición. En el año 1995, Jiang y cols investigaron el efecto de la hipoxia perinatal y postnatal⁵³ realizando comparaciones entre 3 grupos: asfixia perinatal con medida de Apgar al primer y quinto minuto sin datos de déficit neurológico, asfixia perinatal a los 20 minutos con datos de déficit neurológico y asfixia postnatal prolongada por eventos diversos entre el tercer mes y el año de edad incluyéndose infecciones de vías respiratorias bajas y broncosapiaciones de causa múltiple, todos con retraso en el neurodesarrollo. Se excluyeron los pacientes con otras comorbilidades. Se obtuvo como resultado la prolongación de la latencia de la onda V en los pacientes con asfixia perinatal, mientras los pacientes considerados con asfixia postnatal no presentaban alteraciones. La sordera fue menos común en los mayores de 3 meses, es posible que la inmadurez de la coclea pueda aumentar la susceptibilidad al daño a través de una lesión hipóxica.⁷¹

Otro aspecto de importancia es la disminución en la frecuencia de registro de pacientes con hipoacusia posterior a encefalopatía hipóxico-isquémica y sometimiento a terapia de hipotermia. En esta los pacientes se encuentran con enfriamiento de la cabeza, cuerpo o ambos a 33-34°C, se demostró una disminución del 1-13% en el número de pacientes con hipoacusia comparado con los no sometidos a hipotermia en otros estudios.⁶²⁻⁶⁵ Se hicieron evidentes mejores resultados en pacientes sometidos a enfriamiento de cabeza y cuerpo, comparado con los que solo se someten a enfriamiento de cabeza.⁶⁶ Sin embargo en un metanálisis de 5 estudios con enfriamiento selectivo de cabeza y/o cuerpo completo no se encontró diferencia significativa.⁶⁸⁻⁷⁰ El enfriamiento reduce la falla de la energía secundaria celular después del insulto hipóxico, lo que puede disminuir el período de sensibilidad coclear después del nacimiento, pero el enfriamiento selectivo de la cabeza puede aumentar el riesgo de deterioro de la audición.

VENTILACIÓN MECÁNICA

El apoyo ventilatorio asociado a hipoxia, sepsis, uso de medicamentos e intervenciones quirúrgicas como el realizado para la corrección de persistencia de conducto arterioso (PCA) es indiscutiblemente un factor de riesgo para hipoacusia. Este puede incluir ventilaciones de alta frecuencia, ventilaciones en modos convencionales, utilización de presión positiva, flujo alto o bajo de oxígeno. Por si sola, la ventilación mecánica ha tenido resultados no concluyentes como factor de riesgo inminente de hipoacusia, principalmente por la forma en que se ha realizado la evaluación, siendo la ventilación mecánica tan dinámica es complicado establecer relaciones entre presiones, niveles de oxígeno, modalidades ventilatorias, días de ventilación y la relación de esto con la clínica de cada paciente por separado, en algunos casos con patología pulmonar agregada como la displasia broncopulmonar (DBP).⁷²

El riesgo es mayor en los pacientes con persistencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP) quienes requieren parámetros de ventilación elevados,⁷³ esta se encuentra en relación cercana con patologías como síndrome de aspiración de meconio y hernias diafragmáticas, que en ocasiones demandan elevadas cantidades de oxígeno y desencadenan vasoconstricción cerebral⁷⁴ y sus complicaciones, siendo difícil establecer la relación causa efecto.

En 2002, un estudio realizado en Canadá por Robertson y cols secundario a la alta incidencia de hipoacusias neurosensoriales,⁷⁵ revisó la relación de esta en pacientes con ventilación mecánica secundaria a insuficiencia respiratoria grave en pacientes hospitalizados por intervenciones quirúrgicas múltiples sin encontrar diferencias significativas entre los tipos de ventilación incluida la ventilación de alta frecuencia, ni los medicamentos utilizados como oxígeno y óxido nítrico y la incidencia de hipoacusia. Concluyendo que debieron tener factores de riesgo ajenos al proceso que les condicionó la ventilación como uso de ototóxicos. Aun no se ha encontrado la causa del incremento de PANS en esta población a pesar de múltiples estudios, se cree existe cierta relación

con la severidad de la enfermedad y antecedentes no evaluados, la presencia de múltiples factores de riesgo durante la ventilación hace el resultado poco claro.⁷⁶

La introducción de esteroides profilácticos y la terapia de reemplazo con surfactante, ha disminuido la prevalencia de Síndrome de Distress Respiratorio (SDR) mejorando la función pulmonar en los nacidos pretérmino,⁷² lo que ha mejorado los pronósticos de estos pacientes y sus comorbilidades, siendo considerados protectores de la pérdida auditiva,⁷⁷ De igual forma la falla respiratoria severa continua siendo asociada con el compromiso auditivo en estas poblaciones. En un estudio de 1279 pacientes menores de 28sdg y con pesos por debajo de 1250gr se encontró compromiso auditivo severo o profundo en 40 bebés (3%).³⁹ Se encontró que la mayoría de los pacientes habían tenido apoyo con oxígeno suplementario hasta las 36 semanas de edad corregida, otros tuvieron ventilación mecánica prolongada por cierre de PCA, otros contaban con tratamiento médico-quirúrgico para enterocolitis necrotizante (ECN), todos predictores aparentes de pérdida auditiva, lo que condiciona de nuevo dificultad para aislar los factores de riesgo.

Respecto al número de días en que los pacientes se encuentran con soporte ventilatorio como predictor de pérdida de la audición, se ha encontrado resultados similares en estudios de múltiples países en los que se reporta que 9.6 días o más de ventilación mecánica condiciona un mayor riesgo de hipoacusia en los pacientes con factores de riesgo en comparación con los controles, reportado sobre todo en pacientes con neuroinfecciones y hemorragias intraventriculares. Bergman y cols en 1985 demostraron que el número de días con ventilación mecánica era significativo factor de riesgo para pérdida o compromiso auditivo, estudiaron a 72 niños (36 hospitalizados en UCIN egresados con PANS y 36 controles).⁵⁹ A pesar de tener una muestra pequeña, resultados similares fueron encontrados en un estudio italiano de 532 pacientes, 84 con factores de riesgo para compromiso auditivo,⁷⁸ y en un estudio mexicano de 418 pacientes en UCIN, ambos encontraron que el número de días de ventilación mecánica (>9.6 días) fue significativamente mayor en las poblaciones con

compromiso auditivo en comparación con los controles.⁷⁷ También se encontró en esta población neuroinfecciones y hemorragia intraventricular, por lo que se cree que la relación con el compromiso auditivo y la ventilación mecánica es más importante en los pacientes con bajo peso al nacimiento y mayor estado de gravedad. En un estudio con 24 pacientes con TENA y 71 pacientes con PANS comparado con 95 pacientes controles con audición normal, el número de días de ventilación mecánica estuvo especialmente asociado con TENA.⁴¹ PANS fue encontrada con mayor frecuencia en los sobrevivientes de ventilación de alta frecuencia. DBP fue asociada a compromiso auditivo en ambos grupos, pero fue significativamente más grave en pacientes con TENA. En otra cohorte de recién nacidos pretérmino con pesos menores a 750gr DBP fue encontrada en 5/6 de los pacientes con PANS.⁷⁹ Sin embargo, la presencia de ventilación mecánica y el uso de diuréticos estuvo presente en este grupo, ambos factores conocidos de compromiso auditivo.

En estudios múltiples se ha reportado la relación de la ventilación mecánica, sobre todo de alta frecuencia con el compromiso de la audición sin embargo, en dichos estudios los pacientes cuentan con múltiples comorbilidades como DBP, utilización de diuréticos, peso menor a 750 gramos, por ende aun es imposible establecer la relación aislada de la ventilación mecánica con la pérdida auditiva. Aunque es improbable al momento que el soporte ventilatorio sea tóxico aun no contamos con estudios suficientes que demuestren la relación del ruido de la ventilación, los episodios de hipoxia y los tratamientos concomitantes.

DAÑO CEREBRAL ADQUIRIDO

El ultrasonido transfontanelar es utilizado para el diagnóstico y control de las hemorragias intraventriculares, aunque la hemorragia intraventricular (HIV) no se considera factor de riesgo para hipoacusia se continua estudiando y considerando como tal en algunas series. La HIV se clasifica en diferentes grados de gravedad, el grado I describe una hemorragia subependimaria confinada a la

matriz germinal, esta es una red vascular con soporte capilar deficiente lo que condiciona vulnerabilidad para su lesión, la hemorragia de la matriz germinal causa daño a las células precursoras gliales durante su migración a las capas corticales, lo que desencadena alteración en el desarrollo cortical y por lo tanto mayor probabilidad de trastornos del neurodesarrollo.⁸⁰ La hemorragia grado II es aquella que se ha roto a través del revestimiento endotelial de los ventrículos laterales pero no ha causado distensión de estos, la hemorragia grado III implica la dilatación ventricular como resultado de sangre que distiende la anatomía del sistema, mientras que la hemorragia grado IV implica una hemorragia asociada a infarto parenquimatoso.⁸¹

Los pacientes más vulnerables a este tipo de patologías son los que nacen antes de las 32 semanas de gestación o aquellos con peso bajo al nacimiento, la HIV ocurrirá típicamente dentro de las primeras 72 horas del nacimiento.⁸² Los posibles factores de riesgo además de la prematurez incluyen la vulnerabilidad a los cambios de volumen sanguíneo cerebral, la inmadurez vascular del sistema nervioso central que lo hace más propenso a sangrar, un sistema respiratorio también inmaduro que aumenta el riesgo de acidosis e hipoxia.

La leucomalacia periventricular (LPV) es una forma adicional de lesión cerebral adquirida, estudios previos también la han incluido como un factor de riesgo para el compromiso auditivo. Esta se caracteriza por ser una lesión de la sustancia blanca cerebral que rodea los ventrículos, en la mayoría de las ocasiones condicionante de afección del neurodesarrollo. La etiología de la leucomalacia periventricular es aun controversial, se cree es secundaria a una lesión por hipoxia-isquemia, por su complejidad anatómica en agudo toma más tiempo para diagnosticarse que una HIV.

La investigación sobre la relación entre la lesión cerebral adquirida y la pérdida de la audición ha arrojado resultados mixtos. Sin embargo los estudios varían en cuanto a su estructura, desde la inclusión de los recién nacidos pretérmino y los pesos bajos al nacimiento hasta la aparente naturaleza del compromiso auditivo y su relación con el grado de hemorragia. En el año de 1999

Meyer y cols en 1999, encontraron que las HIV más graves, en grado III o IV y leucomalacia periventricular, no fueron factores de riesgo para hipoacusia, en este estudio se siguió a 777 pacientes de los cuales 41 resultaron con algún grado de hipoacusia, el resto con audición normal, en todos estos pacientes se encontró que además de la HIV contaban por lo menos con uno de los diez factores de riesgo descritos por la JCIH así como el abuso de sustancias por las madres e hipertensión arterial pulmonar persistente.⁸³ Ninguno de estos factores agregados resultó ser un factor de riesgo para hipoacusia, sin embargo en el estudio se incluyeron niños de edades gestacionales variables, incluso pacientes de término quienes tienen menos posibilidades de tener esta complicación.

Salamy y cols en 1989 encontraron resultados similares, estudiaron 224 bebés prematuros de 24-34 semanas de edad gestacional, pesos al nacimiento menores a 1500 gramos, solo 12 con compromiso auditivo.⁵⁸ A pesar de incluir una serie amplia de factores de riesgo a los que los pacientes estuvieron expuestos el número de pacientes con compromiso auditivo fue bajo, considerándolos con poco poder estadístico.

También en 1989, Slack y cols trataron de averiguar la patogénesis de la pérdida de la audición después de hemorragia cerebral en un estudio post-mortem.⁸⁴ Su intención era encontrar una lesión directamente en la coclea por la presencia de sangre en el oído medio, esto secundario a la continuidad de esta en HIV. Entre los pacientes estudiados, dos de tres de los pacientes prematuros tenían HIV, de estos solo en uno se encontró sangre en el oído interno así como el hallazgo de presencia de menor número de células ciliadas cocleares, especulando la posibilidad de sordera en caso de ser un sobreviviente. Cabe destacar que los pacientes estudiados además de la HIV contaban con otros factores condicionantes de hipoxia y acidosis como antecedente de paro cardiorrespiratorio y neumotórax, así como sepsis y enterocolitis necrotizante tratadas con aminoglucósidos. Esto enfatiza la dificultad para extraer predictores específicos de la discapacidad

auditiva en bebés que probablemente hayan experimentado múltiples padecimientos de forma simultánea.

Grados de hemorragia intraventricular más leves también se han asociado como pérdida auditiva neurosensorial,⁵⁷ siendo las HIV grado I y II las que con más frecuencia se diagnostican en los recién nacidos pretermino con peso menor a 1000 gramos se hizo un estudio de seguimiento en dicha población.⁸⁰ De 362 recién nacidos incluidos en el estudio, 104 tenían HIV grado I-II, estos tenían aparentemente mayores posibilidades de contar con hipoacusia por lo que se les dio seguimiento a su neurodesarrollo por 20 meses, en comparación con los casos controles que contaban con ultrasonografías normales. En esta serie se encontró un menor uso de esteroides prenatales, incrementando la población con DBP, con esto se sugiere la relación entre bajo peso, soporte ventilatorio y HIV, continuando con el desafío de aislar posibles factores etiológicos para el compromiso auditivo.

El papel de la HIV y su relación con la pérdida auditiva no es concluyente, aunque la tasa de compromiso auditivo es mayor en los pacientes prematuros permanece relativamente sin cambios, mientras que la frecuencia de HIV ha disminuido, parece poco probable que la HIV sea un factor de riesgo independiente para la pérdida auditiva. Es posible que la localización de la hemorragia y los factores que contribuyen a la HIV en lugar de esta y su gravedad desempeñen un papel importante en la pérdida auditiva.

HIPERBILIRRUBINEMIA

La pérdida de la audición es una de las secuelas más comunes en kernicterus o encefalopatía hiperbilirrubinémica grave,⁸⁶ y aunque es ahora menos frecuente de lo que alguna vez fue gracias a la intervención oportuna todavía puede ocurrir.⁸⁷ Kernicterus es la tinción amarilla del tejido cerebral causada por el incremento de bilirrubina no conjugada que cruza la barrera

hematoencefálica y refleja áreas de lesión cerebral. La tetrad clínica para kernicterus implica parálisis cerebral de tipo atetoide, problemas de audición, compromiso de la mirada vertical y afección del esmalte dental. La frecuencia de la hiperbilirrubinemia severa en el Reino Unido e Irlanda fue de 7.1/100,000 recién nacidos vivos durante un periodo de dos años.⁸⁸ En México no se cuenta con epidemiología clara. En una serie de 90 pacientes con ictericia del Hospital Manuel Gea González se encontraron 14 diferentes causas identificables, las cinco más frecuentes: ictericia fisiológica 24.4%, incompatibilidad a grupo A 18.9%, a grupo B 13.4%, sepsis neonatal 11.3% y peso bajo en gestación 10%.⁹³ Se cree que la hiperbilirrubinemia causa un desequilibrio en la homeostasis neuronal que daña los núcleos auditivos del tallo cerebral y posiblemente las células del ganglio espiral y el nervio auditivo,⁹⁰ elevando la sensibilidad del sistema auditivo a la neurotoxicidad inducida por la bilirrubina. La disfunción auditiva se ha observado en niveles inferiores al criterio de exanguíneotransfusión.⁹¹ La hiperbilirrubinemia también se ha enfatizado como causa de neuropatía auditiva,⁹² por lo que las células pilosas internas pueden funcionar, pero existe una respuesta anormal (latencias prolongadas y aumentos de umbral) entre la cóclea y el tallo cerebral. Los intentos para evaluar la contribución de la hiperbilirrubinemia a la pérdida auditiva ha producido resultados no concluyentes, en uno de los estudios más grandes que informaron sobre las secuelas de la hiperbilirrubinemia y su impacto sobre el neurodesarrollo, aun en los niveles más altos de bilirrubinas no se encontró asociación con la prevalencia de la pérdida de la audición.⁹⁴ Sin embargo, el estudio no fue diseñado para estudiar a los recién nacidos de término y a los prematuros en grupos separados, se cree que estos últimos son más susceptibles a los efectos de la encefalopatía por bilirrubina. Además los estudios realizados hasta la fecha muestran una importante variación metodológica en términos de la muestra poblacional, la edad a la que se mide la pérdida auditiva, el corte para los niveles de la hiperbilirrubinemia grave, la toma de decisiones sobre la consideración de los niveles séricos de bilirrubinas totales para el inicio de fototerapia o exanguíneotransfusión

dependiente de la edad gestacional y los protocolos establecidos en cada una de las unidades de atención neonatal, así como las conclusiones extraídas sobre lo que en realidad implica un riesgo, la prevalencia y la incidencia estadística en los grupos.

Los procedimientos de exanguíneotransfusión se han considerado tanto factores de riesgo,⁷⁷ como factores protectores para sordera.⁵⁹ Se establece que una exanguineotransfusión precoz puede prevenir el nivel de daño causado al sistema auditivo en los recién nacidos muy prematuros, ya que existe una amplia serie de variables que evitan que la bilirrubina se una a la albúmina, dicho daño sería evitado por el tratamiento temprano. Los estudios no son concluyentes en sus hallazgos respecto al beneficio de la exanguineotransfusión en el compromiso auditivo, probablemente secundario a los diferentes requisitos clínicos necesarios en las diferentes unidades neonatales para la realización de esta.

La variabilidad entre el protocolo de fototerapia y exanguineotransfusión se estudio en un protocolo del Reino Unido que incluía 263 hospitales, que encontró una gran disparidad en el inicio del tratamiento la primer semana de vida extrauterina, criterios de la enfermedad y el uso de bilirrubina conjugada o no conjugada como parámetro de inicio de las intervenciones correspondientes y ya ampliamente estudiadas en los grandes centros de referencia a nivel mundial.⁹⁵

En 1999, Rhee y cols encontraron que los niveles de hiperbilirrubinemia que requirieron exanguíneotransfusión se asociaron con pérdida de audición en pacientes menores de 31 semanas de gestación.⁹⁶ A pesar de que el tamaño de la muestra es pequeño (11 lactantes, 10 de los cuales fueron varones con hiperbilirrubinemia grave) y no se consideran factores de riesgo coexistentes, este estudio plantea los siguientes puntos interesantes. En primer lugar, todos los lactantes tenían niveles de bilirrubina >26mg/dl, muy por encima del nivel ya sugerido para considerar riesgo de kernicterus (20mg/dl),⁸⁹ sin embargo, solo 4/11 niños resultaron con pérdida auditiva, de los cuales 2 se describe presentaron mejoría auditiva durante el seguimiento,⁹⁰ esto ya ha sido demostrado en

algunas series internacionales que cuentan con dudas sobre la evaluación inicial de los pacientes en los centros hospitalarios de origen. En segundo lugar, el tiempo de inicio del tratamiento puede ser influyente, los pacientes del grupo de pérdida auditiva tuvieron exanguineotransfusión, esta la iniciaron un poco más tarde que la intervención de los pacientes con audición normal (6.8 y 5.3 días respectivamente) lo que sugiere que el inicio de la intervención con premura podría ser un factor protector coincidiendo con investigaciones previas.⁵⁹ En tercer lugar, el desplazamiento de la bilirrubina de su unión con la albúmina puede ser un factor importante a considerar en la pérdida auditiva, agregado a su desplazamiento por antibióticos ototóxicos como los aminoglucósidos, así como la acidosis. Dos de los pacientes tenían además de hiperbilirrubinemia septicemia, estaban bajo tratamiento con antibióticos del tipo de los aminoglucósidos, por lo tanto, el nivel máximo de bilirrubina puede no ser un factor de riesgo independiente indicativo de pérdida auditiva, los factores de riesgo coexistentes en el momento de los niveles máximos de la elevación de la bilirrubina pudieron contribuir con la marcada reducción de la unión de esta con la albúmina, por lo tanto, la pérdida permanente de la audición. En cuarto y último lugar, la medición de la bilirrubina por si misma, en particular los niveles séricos pico de esta. Como marcador bioquímico se cree que la bilirrubina sérica total carece de sensibilidad como predictor de la toxicidad en TENA en lactantes con niveles elevados, pues solo la bilirrubina no unida a proteínas puede cruzar la barrera hematoencefálica y refleja la toxicidad potencial. La bilirrubina libre puede ser un predictor más confiable de TENA en recién nacidos prematuros y prematuros tardíos: se ha demostrado que los niveles de bilirrubina no unidos a proteínas son más altos en pacientes con TENA que los pacientes con audición normal, sin diferencias en la bilirrubina sérica total.

En 2009 Dowley y cols encontraron que la hiperbilirrubinemia fue el factor de riesgo más significativo en 12 recién nacidos pretérmino con TENA en un grupo de 30 niños con compromiso auditivo nacidos de término y pretérmino, seguido de la sepsis y exposición a gentamicina.⁴²

Otro grupo de estudio trato de evaluar a los pacientes por al grado de gravedad de sus enfermedades, con seguimiento posterior para la evaluación de sus condiciones auditivas separados en el grupo con y sin pérdida o compromiso auditivo, el nivel de gravedad de la enfermedad fue calificado por medio de las variables de soporte vital, días de antibiótico y cantidad de transfusiones sanguíneas, los niveles elevados de bilirrubina máxima fueron variables entre los grupos.⁵⁸ Finalmente se encontró solo un paciente con niveles de hiperbilirrubinemia por encima de lo permitido para kernicterus secundario a padecimiento hepático no especificado, el resto de los pacientes aún sin este factor contaban con antecedente de tratamiento con aminoglucósidos o vancomicina. Los grupos se emparejaron al momento de la evaluación de la gravedad de sus enfermedades, y la bilirrubina solo destacó en un paciente, se concluyó que las variables agregadas tenían mayor desempeño como influyentes en el desarrollo de sordera.⁵⁸

Las combinaciones de factores de riesgo junto con la hiperbilirrubinemia se ha asociado también con el compromiso auditivo. En 15 niños con PANS nacidos de menos de 33 semanas de gestación, los niveles altos de bilirrubina tenían más probabilidades de condicionar pérdida auditiva cuando se combinan con acidosis y tratamientos antibióticos a base de aminoglucósidos.³⁴ En otro estudio la relación de acidosis y niveles altos de bilirrubinas en pacientes con peso al nacimiento menor a 1500 gramos (controles de peso mayor a 1500 gramos).⁹⁸ La duración de la ictericia fue mayor en los pacientes con problemas auditivos, en estos también se describieron mayores episodios de acidosis. Se sabe que los aminoglucósidos y otros fármacos, así como la acidosis disminuyen la unión de la bilirrubina a la albúmina, lo que enfatiza la importancia de considerar la relación de estos como factores de riesgo para la pérdida auditiva.

A raíz de encontrar alteraciones audiológicas por debajo de los niveles aparentemente riesgosos de hiperbilirrubinemia, se han realizado intentos por reducir la ototoxicidad y como consecuencia la afección audiológica, se han probado umbrales más bajos para el inicio de tratamientos en los recién

nacidos pretérmino por debajo de 32 semanas de gestación⁹¹ o con muy bajo peso al nacimiento,⁹⁹ sin embargo se produjeron resultados no concluyentes en ambos estudios sobre la deficiencia auditiva que también se hizo presente y sobre el resultado en el neurodesarrollo a largo plazo. Concluyeron que la hiperbilirrubinemia puede ser menos tóxica de lo establecido previamente para el sistema auditivo, o que estas poblaciones tenían otros factores de riesgo para la discapacidad auditiva.

La relación entre la hiperbilirrubinemia y la discapacidad auditiva en los recién nacidos prematuros es compleja y hasta cierto punto se explica por los resultados poco concluyentes de las investigaciones previas. Si bien la exanguíneotransfusión temprana puede prevenir el impacto directo de la ictericia en la deficiencia auditiva, el nivel aceptado en el que se debe de realizar varía según las unidades neonatales. Las exanguíneotransfusiones tardías pueden no revertir el trastorno ya condicionado. Los efectos indirectos de la hiperbilirrubinemia muy probablemente implican la interacción con otros aspectos de la enfermedad neonatal grave.

INFECCIONES

Las infecciones son comunes dentro de la población neonatal secundario a que cuentan con un sistema inmune inmaduro. Hay dos causas congénitas principales de pérdida de audición, rubéola y citomegalovirus (CMV). La meningitis es la infección postnatal más común que causa pérdida de audición. En 2011, Korver y cols identificaron 185 niños con pérdida auditiva permanente y se dedicaron a investigar las causas del deterioro. La prevalencia de CMV fue del 8,6%, la mayoría con un deterioro profundo, la meningitis en el 3,2% y la rubéola en el 1,1%, aunque no hubo un grupo de control para realizar las comparaciones pertinentes.⁴⁵

El citomegalovirus (CMV) puede ser adquirido congénita o postnatalmente. Las infecciones congénitas por CMV pueden tener un efecto devastador en el desarrollo del feto, siendo las

infecciones primarias más severas que una infección reactivada. También se sabe que el CMV causa una pérdida auditiva progresiva de inicio tardío que puede ser unilateral o bilateral,¹⁰⁰ alterando la sustancia blanca en el sistema nervioso central que afecta el funcionamiento de la cóclea.⁶⁷ El mecanismo por el cual ocurre esto permanece desconocido.

Los bebés con CMV congénito pueden ser sintomáticos o asintomáticos; los síntomas pueden incluir bajo peso al nacer, ictericia, convulsiones, microcefalia, neumonía y sarpullido. Dahle y cols en el año 2000, realizaron un estudio longitudinal de 860 recién nacidos con CMV congénito,¹⁰¹ la pérdida de audición fue evidente en 180 de los cuales el 7% había sido asintomático y el 40% sintomático, indicativo de un mayor riesgo de pérdida auditiva después de una presentación sintomática. Sin embargo, algunos de los signos del CMV se han asociado independientemente con la pérdida de la audición en los bebés. Se compararon los riesgos perinatales en un estudio de 504 lactantes con CMV congénito asintomático; de los cuales solo la edad gestacional y el bajo peso al nacer se asociaron con pérdida de audición.¹⁰² Para el año 2005, Boppana y cols, investigaron las diferencias en la carga viral del CMV congénito en niños con PANS,¹⁰³ este fue un estudio de cohortes de 76 niños con CMV congénito, 12 con PANS, de los cuales 8 niños tenían síntomas clínicos del virus y 4 eran asintomáticos. Los niños fueron identificados y seguidos después de muestras positivas de saliva tomadas durante la primera semana de vida, las muestras de orina se recolectaron durante el primer mes y las pruebas de seguimiento de la audición se completaron a la edad de un año o más. De aquellos que estaban asintomáticos por CMV pero tenían pérdida de audición, se detectaron cargas virales de CMV más altas en las muestras de orina que las que tenían una audición normal. Además, los bebés que eran prematuros (<37 semanas) o tenían un peso bajo para la edad gestacional tenían más probabilidades de tener PANS que los pacientes con audición normal, pero solo la prematurez alcanzó importancia significativa. Aunque los números en este estudio son pequeños, el riesgo de CMV y bajo peso al nacer se correlacionan con los hallazgos del estudio de

Fowler descritos en el año 2003.¹⁰² La detección de carga viral podría identificar a las personas con mayor riesgo de discapacidad auditiva.

Hasta el 90% de los bebés congénitamente infectados no mostrarán síntomas del virus al nacer;¹⁰⁴ los lactantes asintomáticos no se someten rutinariamente a pruebas de CMV en el Reino Unido ya que el cribado se considera injustificable, en nuestro país asumimos por cuestión de costos. Pasar el tamiz auditivo inicial significa que estos niños no serán monitoreados por medio de evaluaciones posteriores, y como una pérdida progresiva de la audición de aparición tardía aumenta aún más el impacto potencial de la pérdida de la audición en la vida de los pacientes. El papel del CMV en la pérdida auditiva infantil es probable que se subestime por varias razones; la variación en la edad de inicio y la progresión de la discapacidad auditiva, y la metodología de estudios que a menudo adoptará la recopilación retrospectiva de datos de notas médicas, todo lo cual podría ocultar el verdadero número de infecciones en muestras de niños con déficit auditivo.

La meningitis bacteriana tiende a causar una deficiencia auditiva bilateral aunque puede ocurrir en un solo lado, la meningitis neonatal puede ser causada por infecciones que incluyen estreptococo del grupo B (SGB), infecciones por gramnegativos, listeria y hongos. Se cree afecta el funcionamiento de las células ganglionares periféricas en espiral y las dendritas.¹⁰⁵ En un estudio de 41 lactantes con antecedente de estancia en UCIN, de una muestra de 777, se descubrió que la sepsis bacteriana y/o la meningitis son un factor de riesgo independiente significativo para la pérdida auditiva.⁸³ Los bebés fueron elegibles para el estudio sobre la base de la exposición a al menos un factor de riesgo para la pérdida de la audición, y las comparaciones multivariadas se utilizaron en este estudio. Este hallazgo fue respaldado por un estudio más pequeño de 416 recién nacidos prematuros, según el cual la meningitis era más prevalente en el grupo de hipoacusia que los controles auditivos normales.⁷⁷

La rubéola congénita es una infección que puede causar múltiples anomalías, incluida la pérdida auditiva neurosensorial.¹⁰⁶ Mientras más temprano en el embarazo ocurra, más probable es que el bebé se vea afectado debido a una mayor susceptibilidad a los efectos teratogénicos de la infección. El virus se replica dentro del oído interno causando una pérdida progresiva que probablemente sea bilateral y finalmente profunda. La rubéola postnatal es poco probable que tenga el mismo impacto. La rubéola es mucho más infrecuente debido a la administración de la vacuna triple viral, aunque sigue siendo prevalente en países que no cuentan con un programa de vacunación contra esta.

La enterocolitis necrotizante neonatal (ECN) también se ha visto implicada como causa de discapacidad auditiva, es un trastorno del tracto gastrointestinal que puede provocar una inflamación que conduce a una perforación del intestino, una infección asociada y un tratamiento quirúrgico para la perforación.¹⁰⁷ Los bebés extremadamente prematuros y con bajo peso al nacer corren el mayor riesgo de desarrollar ECN. Jiang y cols en 2014, compararon los neonatos nacidos entre las semanas 30 y 36 de gestación que habían sido diagnosticados con ECN con un grupo de prematuros sanos y un grupo de neonatos sanos a término.¹⁰⁸ Los potenciales auditivos de tallo cerebral (PEATC) se usaron para evaluar la audición; se excluyeron los lactantes con otras complicaciones perinatales importantes aparte de ECN, que podrían afectar la vía auditiva del tallo cerebral. En comparación con los controles sanos, los recién nacidos prematuros que habían sido diagnosticados previamente con ECN mostraron más signos de una anomalía auditiva central en lugar de periférica. Específicamente, se consideró que una conducción neuronal retrasada reflejaba una alteración de la mielinización o la disfunción sináptica. La cirugía gastrointestinal también fue un predictor de pérdida auditiva en un estudio de niños nacidos con una edad gestacional más baja (menos de 28 semanas),³⁹ aunque es probable que esto sea indicativo de la gravedad de la enfermedad y el requerimiento de cirugía, así como las comorbilidades con las que los pacientes cursaron durante su estancia en las unidades de cuidados intensivos. ECN se asocia con una variedad

de factores fisiológicos que incluyen dificultades circulatorias, acidosis y el uso de medicamentos ototóxicos. Es improbable que ECN sea una causa directa de PANS, pero aumenta mucho el riesgo con el tratamiento involucrado.

Se estima que la sepsis neonatal afecta hasta al 20% de los recién nacidos prematuros.¹⁰⁹ La sepsis de inicio tardío en bebés con muy bajo peso al nacer (<1000 g) puede ocurrir hasta en un 50%.¹¹⁰ La manifestación de la sepsis neonatal es inespecífica y puede progresar rápidamente; por lo tanto, el tratamiento a menudo se inicia cuando se tiene la primera sospecha infección. Los antibióticos aminoglucósidos son ampliamente utilizados en el tratamiento de la sepsis por gram negativos y, con frecuencia, también son la primera línea de tratamiento para la sospecha de sepsis. Se descubrió que la sepsis neonatal es un predictor independiente de pérdida de audición en presencia de otros factores de riesgo de pérdida auditiva en 777 niños.⁸³ Del mismo modo, la infección aumentó el riesgo de un resultado deficiente del desarrollo neurológico, incluida la pérdida de audición en recién nacidos de muy bajo peso al nacer (<1000 g) en comparación con aquellos que no habían tenido sepsis.¹¹¹ La práctica clínica actual es proporcionar un tratamiento preventivo para la presunta sepsis después de un parto prematuro hasta que se confirme lo contrario. Sin embargo, esto causa varias dificultades con los estudios sobre la sepsis neonatal. Las diferencias metodológicas en la determinación de la sepsis neonatal son evidentes, incluyendo el uso de sepsis de inicio temprano y tardío, el uso de hemocultivos positivos, marcadores inflamatorios elevados y la cantidad de días de antibióticos que pueden incluir el tratamiento de la sospecha de sepsis, por lo tanto la pérdida auditiva puede estar más probablemente relacionada con el tratamiento en lugar de la infección no confirmada.

La infección en bebés puede tener resultados adversos duraderos en el desarrollo neurológico y se ha asociado de manera consistente con la pérdida de audición en múltiples tipos de infección. Es menos claro si la causa es la sepsis o los factores de riesgo fisiológicos o patológicos posteriores.

RUIDO

La exposición al ruido dentro de la unidad de cuidados intensivos neonatales es continua y potencialmente dañina para el sistema auditivo inmaduro de los bebés. Los sonidos repentinos e impredecibles de los ventiladores, las alarmas del monitor, las conversaciones y el llanto de los bebés pueden superar los niveles de ruido recomendados para las UCIN.¹¹² Los efectos inmediatos pueden incluir alertamientos, agitación, fluctuaciones en la frecuencia cardíaca y los niveles de oxígeno y trastornos del sueño.¹¹³ Los efectos a largo plazo están asociados con la pérdida de audición. En modelos animales, el ruido afecta principalmente a las células ciliadas externas que no pueden regenerarse.¹¹⁴ El ruido de alta frecuencia provocó pequeñas áreas de pérdida de las células ciliadas externas, lo que progresó hasta dañar el órgano de Corti y las fibras nerviosas mielinizadas a medida que continuaba la exposición al ruido. El ruido de baja frecuencia afectó a una amplia área de células ciliadas externas, con una exposición prolongada al ruido se obtiene como resultado un daño similar al del ruido de alta frecuencia prolongado.

Se cree que la intensidad del ruido, particularmente del soporte ventilatorio, excede los niveles de ruido ambiental dentro del oído, aunque los avances en la tecnología buscan reducir esto aun no se ha logrado. Rastogi y cols en 2012, compararon ventilación mecánica y CPAP con burbujas en 344 recién nacidos prematuros con un peso al nacer <1500gr.¹¹⁵ CPAP produce una mayor cantidad de ruido que la ventilación mecánica, se esperaba la identificación de una diferencia notable entre los grupos. Los bebés que requieren apoyo respiratorio tenían más probabilidades de tener pérdida auditiva que un bebé que no los necesitaba. Sin embargo, no hubo diferencias en el riesgo entre los pacientes tratados con ventilación mecánica en comparación con aquellos tratados con CPAP cuando el grupo de pérdida auditiva se observó 2 años después del tratamiento. Por lo tanto, la mayor exposición al ruido encontrada como resultado de CPAP prolongado no aumentó el riesgo de

pérdida de audición. Curiosamente, en el análisis multivariado, solo la ventilación, la apnea y la ECN se asociaron independientemente con una prueba de audición fallida.

En una revisión de la ototoxicidad y el ruido, se sugirió que el ruido potencia los efectos de la ototoxicidad de los aminoglucósidos al aumentar la estimulación de las células ciliadas y al abrir los canales de sodio y potasio permitiendo la entrada de los aminoglucósidos en las células.¹¹⁶ Los cambios de umbral son evidentes incluso cuando los insultos por ruido y aminoglucósidos no son simultáneos.¹¹⁷ Además, hay ototoxinas adicionales que pueden aumentar el daño a la cóclea por los aminoglucósidos, como los diuréticos de asa. Si bien este proceso no se comprende bien, las dosis seguras de cada medicamento en presencia de ruido podrían provocar interacciones que aumentan el riesgo de pérdida auditiva.

La interacción sinérgica entre los efectos ambientales y farmacológicos requiere una mayor investigación. Los estudios están limitados por la metodología, específicamente la falta de asignación al azar y los entornos controlados. El ruido se ha implicado como un factor de riesgo para la pérdida de la audición, pero actualmente hay poca evidencia sustancial que lo respalde.

MEDICAMENTOS

Desde hace tiempo, se asocia a una variedad de medicamentos con la pérdida de audición prematura. Estos incluyen antibióticos aminoglucósidos, indometacina, dexametasona y diuréticos de asa. Algunos de los efectos de la ototoxicidad pueden ser a través de la potenciación de la ototoxicidad farmacológica inducida por eventos fisiológicos no evidentes que conducen a niveles elevados del fármaco. Ejemplos de esto son el desplazamiento de la unión a la albúmina, la disfunción hepática y la insuficiencia renal.

Los aminoglucósidos se usan ampliamente como antibióticos de primera línea para la infección bacteriana sospechada o probada en este grupo de edad. Los efectos secundarios ototóxicos de este

grupo de medicamentos son bien conocidos, de ahí el estricto control de las concentraciones pico en el nivel sanguíneo. La insuficiencia renal inducida por aminoglucósidos generalmente es reversible, sin embargo, el deterioro audiológico a menudo es permanente. Los aminoglucósidos se eliminan lentamente del oído interno y pueden afectar la audición después del cese de la medicación ototóxica. La medicación ototóxica fue el factor de riesgo más comúnmente presentado en un estudio de 4478 niños con alto riesgo de pérdida auditiva que habían sido atendidos en la UCIN,¹¹⁸ aunque la gentamicina en particular se ha asociado con la causa de la PANS. Los aminoglucósidos se acumulan dentro de las células ciliadas basales del oído interno y causan daños irreversibles. Las células ciliadas externas basales se afectan inicialmente dando como resultado una pérdida de frecuencias altas,¹¹⁹ que posteriormente progresa al compromiso de las frecuencias más bajas a medida que las células apicales también se afectan, todas las cuales no pueden regenerarse.¹²⁰

Gentamicina

A pesar de las conocidas propiedades ototóxicas de la gentamicina, esto ha sido debatido en una serie de estudios con resultados mixtos. Un estudio reciente de 1582 bebés nacidos con menos de 32 semanas de gestación (de los cuales hubo 25 con pérdida auditiva y 50 controles) no observó diferencias en las dosis acumulativas o los niveles séricos mínimos de gentamicina entre los bebés con y sin pérdida auditiva que se combinaron para sexo, edad gestacional y muy bajo peso al nacer.¹²⁰ Vella-Brincat y cols en 2011 encontraron que la gentamicina sola no aumentaba el riesgo de pérdida auditiva, y sugirieron que la gentamicina protegía contra la pérdida auditiva. Este estudio comparó 2347 neonatos prematuros y de término después de una admisión en la UCIN por > 48 horas, separando a los bebés en grupos dependientes de qué antibióticos (gentamicina y vancomicina) o combinaciones de estos habían recibido. Un número significativamente menor de

niños fallaron en su detección de EOA en el grupo de gentamicina en comparación con el grupo de control sin antibióticos.¹²² Se sugirió que la gentamicina puede proteger contra la pérdida de audición. Sin embargo, ambos estudios que afirmaron el bajo riesgo de gentamicina estaban limitados por un pequeño número de niños. Vella-Brincat y cols encontraron que solo 30 niños habían confirmado la pérdida de audición en el seguimiento, la mitad de los cuales no habían recibido antibióticos y casi el 20% de los remitidos para pruebas adicionales se habían perdido durante el seguimiento.¹²²

Vancomicina

Los efectos ototóxicos de la vancomicina no son claros, aunque se cree que la ototoxicidad es una consecuencia de los altos niveles de concentración sérica o de los ciclos prolongados o repetidos. Vella-Brincat y cols en su investigación al respecto en el 2011, atribuyeron a la vancomicina un riesgo para la audición en los bebés después de su estancia en la UCIN.¹²² Sin embargo, estos resultados no se repitieron en un estudio de 625 lactantes (45 con pérdida auditiva) ingresados en la UCIN con al menos un factor de riesgo de discapacidad auditiva.¹²³ No hubo un aumento en el riesgo de pérdida de audición en bebés expuestos a niveles máximos o mínimos por encima de los niveles recomendados o expuestos a duraciones prolongadas de vancomicina. Una limitación de este estudio fue el uso de una prueba de audición neonatal fallida, y la repetición de la evaluación permitiría incluir la pérdida auditiva de aparición tardía. Sin embargo, los estudios de casos de los niños que excedieron los niveles de concentración terapéutica o que tenían una mayor duración del tratamiento con vancomicina, también tenían factores de riesgo adicionales para la pérdida de la audición. Si bien existen pruebas limitadas de que la vancomicina es un riesgo independiente de pérdida auditiva, la exposición a riesgos concomitantes puede agravar la amenaza.

Furosemide

El furosemide es un diurético de asa utilizado frecuentemente en la atención neonatal para la regulación del equilibrio de líquidos, incluido el tratamiento del edema, para aumentar la producción de orina y durante la transfusión sanguínea. Se piensa que cambia la composición de la endolinfa en el oído interno, causando disminuciones en el potencial endococlear.¹²⁴ Sin embargo, la asociación entre furosemide y pérdida de audición ha arrojado resultados contrastantes. En un estudio de 1360 recién nacidos prematuros (nacidos <32 semanas de gestación o con un peso al nacer <1500 g), se descubrió que la furosemide es un factor de riesgo independiente para la pérdida auditiva.¹²⁵ El análisis de este estudio fue multivariado e incluyó una variedad de factores de riesgo neonatales, incluidos diagnósticos como el DBP y medicamentos ototóxicos como los aminoglucósidos. Si bien los intervalos de confianza fueron amplios para el análisis de furosemide, esto es representativo de la baja tasa de prevalencia de lactantes en el estudio que se descubrió que tenían pérdida auditiva (19 bebés). Estos resultados no se comprobaron comparado con una revisión retrospectiva que realizaton de Rais-Bahrami y cols en 2004, por la cual no se encontró una asociación entre furosemide y la pérdida auditiva.¹²⁶ Este estudio no comparó el efecto aditivo potencial de otros medicamentos ototóxicos. Siguen haciendo falta estudios que tengan una adecuada metodología para la evaluación de los factores de riesgo, análisis estadístico que arroje cifras confiables.

Combinaciones de medicamentos ototóxicos

Las interacciones entre medicamentos ototóxicos también se han asociado con la pérdida de audición. En el mismo estudio de Vella-Brincat y cols, el grupo de lactantes que recibieron gentamicina más vancomicina tuvo mayor riesgo de pérdida auditiva después de las evaluaciones de seguimiento.¹²² Un total de 30% del grupo con gentamicina más vancomicina tenían problemas de audición en comparación con los grupos de recién nacidos que recibieron gentamicina sola,

vancomicina sola o el grupo control que no recibió antibióticos, lo que sugiere un aumento de la ototoxicidad en presencia de ambos antibióticos.

Robertson y cols en 2006, encontraron una relación entre el uso de aminoglucósidos individuales y la pérdida de audición cuando el tratamiento coincidió con el uso de diuréticos de asa, en una población de recién nacidos a término o casi a término.¹⁰⁰ Una superposición entre la vancomicina y los diuréticos también fue más probable en el grupo de hipoacusia. Los aminoglucósidos en presencia de disfunción renal aumentan la cantidad de medicación que se acumula en el oído interno. Borradori y cols en 1997, encontraron que los bebés con discapacidad auditiva nacidos a menos de 35 semanas tenían más probabilidades de haber tenido tratamientos prolongados y dosis más altas de furosemide junto con aminoglucósidos.¹²⁷ Las dosis acumulativas de aminoglucósidos y furosemide también fueron mayores para los casos que los controles, y aunque el artículo especulaba sobre la interacción entre los aminoglucósidos y los diuréticos y el posible efecto de ambos, al final no pudieron analizarlo.

De Hoog y cols en 2003, consideraron la importancia de la medicación ototóxica acumulada en la audición.¹²³ Este estudio incluyó 625 neonatos en la UCIN con al menos un factor de riesgo para la pérdida de la audición. Un total de 45 bebés fallaron en su tamiz auditivo y los 580 restantes formaron parte del grupo de control. Este estudio analizó los niveles de concentración máximos y mínimos individuales, la duración de la terapia, la exposición total (mg/kg) de vancomicina, tobramicina y furosemide, además agregaron las combinaciones de estos tres medicamentos. Los hallazgos no revelaron ninguna asociación entre la falla del tamiz auditivo con ninguna de las variables en el análisis multivariado. Como los efectos de los medicamentos ototóxicos pueden continuar más allá del final del tratamiento, el número total de niños con pérdida auditiva permanente podría haber sido mayor en las evaluaciones de seguimiento, y por lo tanto, los resultados podrían subestimarse. Otra limitación fue el no probar audición a las frecuencias altas

(>4 kHz), ya que es probable que la pérdida de audición como consecuencia de la medicación ototóxica se presente inicialmente en los rangos más altos.

Los aminoglucósidos no solo representan un riesgo ototóxico sino también un riesgo nefrotóxico, que puede aumentar el volumen circulante de aminoglucósidos y también la necesidad de diuréticos. En estudios de laboratorio, la acumulación de aminoglucósidos en el oído interno permitió una mayor permeabilidad de los diuréticos de asa para penetrar en las células ciliadas de este en una concentración mayor que cuando no se administraron aminoglucósidos. La administración de furosemide cuando se elevan los niveles de creatinina sérica también puede conducir a una acumulación de fármaco ototóxico que se ha asociado con la PANS.¹¹⁹ La eliminación de la medicación ototóxica depende de una función renal adecuada que a menudo se ve afectada en los lactantes muy prematuros y para la que se prescriben diuréticos de asa. Esto resalta la interacción compleja no solo entre los medicamentos ototóxicos sino también la condición fisiológica del bebé en ese momento.

Curiosamente, comparado con la investigación previa, el uso de medicamentos ototóxicos ha sido relacionado específicamente con TENA. Xionis y cols en el año 2007 describieron que la exposición a furosemide, vancomicina y aminoglucósidos se asocia a TENA en comparación con el grupo control con audición normal.⁴¹ Se encontró mayor tiempo de exposición a aminoglucósidos en los pacientes con TENA que en los pacientes con PANS y el grupo control.

Indometacina

La asociación entre la administración de indometacina y la pérdida de audición puede ser indirecta. La indometacina se usa para tratar el PCA o profilácticamente para prevenir la HIV, pero puede disminuir la función renal que podría permitir la acumulación de medicamentos ototóxicos circulantes. La indometacina se administró a los niños con pérdida auditiva con más frecuencia que

los niños con audición normal comparados por edad gestacional y peso al nacer, sin embargo no se encontró significancia y los índices de exposición fueron descritos como muy bajos.¹²⁷ Un ensayo aleatorizado y controlado de 547 recién nacidos de muy bajo peso al nacer comparó el resultado del neurodesarrollo después del tratamiento con indometacina profiláctica con el objetivo de reducir el riesgo tanto de PCA como de HIV.¹²⁸ La indometacina se administró a intervalos de 24 horas dentro de los primeros 3 días de vida y el resultado se comparó con un grupo placebo de 569 bebés. Los bebés no tenían mayor riesgo de pérdida auditiva que el grupo control que recibió placebo.

Dexametasona

La dexametasona intravenosa se puede usar para ayudar al destete de los bebés que requieren ventilación mecánica prolongada para prevenir complicaciones como la DBP.¹²⁹ Una mejoría rápida en la función pulmonar se desencadena por los efectos antiinflamatorios de los esteroides sistémicos. Sin embargo, la exposición a dexametasona también se ha implicado como causa de pérdida de audición. En una comparación entre bebés con TENA, PANS y controles auditivos normales, la exposición a la dexametasona se asoció con la pérdida de la audición en ambos grupos de audición deficiente.⁴¹ Aunque los niños con TENA tuvieron una frecuencia de exposición más alta, no fue un predictor de este tipo de pérdida de audición sobre PANS. Además, la asociación entre la dexametasona y la pérdida de la audición no fue independiente de un diagnóstico de DBP, lo que indica la complejidad en el establecimiento de factores de riesgo independientes. Debido a su relación con complicaciones neurológicas a largo plazo se usa con menos frecuencia.¹³⁰

Los efectos ototóxicos de los medicamentos individuales siguen siendo debatidos en la literatura, las diferencias en los resultados probablemente surjan de una variación en la metodología del

estudio y la población de la muestra. Es probable que los riesgos se correlacionen con la exposición simultánea de medicamentos ototóxicos, incluidos los aminoglucósidos, los diuréticos de asa y la vancomicina, con factores de riesgo fisiológicos, como los niveles elevados de creatinina. Otros factores de riesgo implican una predisposición genética a la sordera.

CAUSAS GENÉTICAS DE LA PÉRDIDA DE AUDICIÓN

Se cree que la contribución etiológica de la genética al deterioro de la audición es de alrededor del 50%,³³ aunque es probable que esto difiera entre los países desarrollados y en desarrollo. Los patrones de herencia pueden ser de un padre portador de un gen dominante (autosómico dominante), de padres que tienen un gen recesivo (autosómico recesivo), a través de la línea materna (herencia mitocondrial) o pueden afectar predominantemente solo a hombres (ligados a X, que puede ser una herencia dominante o recesiva). La pérdida auditiva hereditaria se estima en un 18% de herencia autosómica dominante, un 80% de herencia autosómica recesiva y el restante 2% de herencia ligada a X y mitocondrial.¹³¹

HERENCIA AUTOSÓMICA

La herencia autosómica está determinada por el genoma nuclear, en el cual 22 pares de cromosomas lineales están ubicados dentro del núcleo de cada célula. Cada cromosoma está formado por ácido nucleico de desoxirribosa (ADN) enrollado alrededor de proteínas llamadas histonas. El ADN contiene la información genética como un código compuesto de bases químicas: adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T). El orden de las bases influye en los rasgos o condiciones que se expresan en un individuo. Cada base tiene una molécula de hidrato de carbono y una estructura de molécula de fosfato, y estos 3 componentes conforman un nucleótido. Los nucleótidos se unen para formar una cadena de ADN, con las bases que coinciden para formar pares,

A con T y C con G que forma la hélice de doble cadena. Cuando las células se dividen, las cadenas de ADN se replicarán y el funcionamiento de una célula dependerá de una réplica exacta de la célula anterior que se está copiando.

Un individuo tiene dos copias de cada gen, una copia heredada de cada padre. Una mutación dominante en un gen de cualquiera de los padres dará como resultado un 50% de probabilidad de que su hijo herede esa mutación. Mientras que, hay un 25% de probabilidad de que un niño herede y muestre una mutación genética recesiva ya que se requieren dos copias, una de cada padre.

HERENCIA LIGADA A X

La herencia ligada a X está determinada por el cromosoma X, que es más grande y contiene un mayor número de genes que el cromosoma Y. Una mujer portadora de una afección vinculada a X tiene un 50% de posibilidades de transmitir esto a sus hijas, que serían portadoras sanas, ya que tienen un gen no afectado en el otro cromosoma X. El 50% de los hijos se verán afectados ya que solo tienen un cromosoma X. Los hombres afectados no se lo pasarían a sus hijos, pero todas las hijas serían portadoras.

HERENCIA MITOCONDRIAL

El genoma mitocondrial difiere del genoma nuclear de varias maneras. En primer lugar, el ADN mitocondrial se encuentra dentro de las mitocondrias, fuera del núcleo de una célula eucariota, y una célula contendrá varios miles de copias de moléculas de ADN mitocondrial en comparación con las 46 en una célula nuclear diploide. El genoma mitocondrial es mucho más pequeño; está compuesto por aproximadamente 16 000 pares de bases de ADN en comparación con más de 3 mil millones de pares de bases en el genoma nuclear. El ADN dentro de las mitocondrias es responsable de proporcionar instrucciones para la producción de energía celular en forma de trifosfato de

adenosina (ATP) y para la síntesis de proteínas necesarias y utilizadas dentro de las mitocondrias en este proceso. Los patrones de herencia también difieren de la herencia de los cromosomas nucleares, por lo que el ADN mitocondrial solo puede transmitirse desde la madre. El ADN mitocondrial paterno ubicado en la cola de los espermatozoides se desprende y se descarta después de la fertilización, lo que resulta en la transmisión materna uniparental. La pérdida de audición como resultado de mutaciones en los cromosomas mitocondriales sería heredada por todos los niños, pero solo la descendencia femenina la transmitiría a sus hijos. El ADN nuclear se hereda por igual de ambos padres.

Las causas genéticas de la discapacidad auditiva infantil se pueden dividir en sordera sindrómica y no sindrómica. Aproximadamente el 70% de la pérdida auditiva genética será no sindrómica, y el 30% restante representará pérdidas auditivas sindrómicas.¹³²

PÉRDIDA DE LA AUDICIÓN SINDRÓMICA

Un síndrome se caracteriza por un grupo de síntomas que ocurren en conjunto e incluyen características específicas en otros sistemas del cuerpo. Los síndromes se pueden clasificar por el patrón de herencia, autosómico dominante, autosómico recesivo, ligado al X, cromosómicos, mitocondrial y algunos síndromes tienen una herencia desconocida. Por lo tanto, las investigaciones sobre la etiología de la deficiencia auditiva pueden implicar pruebas clínicas adicionales a la detección de audiología, como pruebas oftálmicas, investigación cardíaca o renal.

Por lo general, los tipos más comunes de pérdida auditiva autosómica dominante y autosómica recesiva son el síndrome de Waardenburg y el síndrome de Usher,¹³³ respectivamente, pero esto puede diferir entre las poblaciones. En un estudio europeo basado en la población de niños con pérdida auditiva permanente en la infancia, de moderada a profunda, la hipoacusia se atribuyó a

causas hereditarias en el 38% de todos los niños.⁴⁵ De los niños con una etiología genética, los síndromes comprendieron el 15%, mientras que el resto se clasificaron como no sindrómicos o no especificados con un historial familiar positivo. La causa sindrómica más frecuente de pérdida auditiva en esta población fue el síndrome de Pendred (4%).

La pérdida de audición es una característica clínica reconocida de alrededor de 400 síndromes.

PÉRDIDA DE LA AUDICIÓN NO SINDRÓMICA

La predisposición genética a la pérdida de audición se investiga cuando no hay otra causa identificada o hay antecedentes familiares de sordera. La herencia juega un papel importante en la deficiencia auditiva congénita, sin embargo, las mutaciones en los genes también se han identificado como influyentes en la pérdida auditiva progresiva.¹³⁴ La pérdida de audición no sindrómica se clasifica por herencia, siendo aproximadamente dos tercios de origen autosómico recesivo, un tercio con herencia autosómica dominante y más raramente el 1% con herencia ligada a X, existe aproximadamente la misma proporción para la herencia mitocondrial.¹³⁴

La pérdida de audición autosómica dominante no sindrómica es causada por mutaciones en más de 60 locus con alrededor de 30 genes identificados.¹³⁵ Las mutaciones pueden afectar la producción de proteínas que codifican todo tipo de componentes de la vía auditiva: canales de potasio,¹³⁶ membranas tectoriales¹³⁷ y uniones gap,¹³⁸ y moléculas estructurales, lo que reduce la transmisión de señales entre el oído interno y el conducto auditivo.

La pérdida de audición no sindrómica es más probable que se herede en un patrón autosómico recesivo (80% de los casos). Esto significa que la mayoría de los niños con pérdida de audición genética nacen de padres con audición normal. La conexina 26 es una proteína codificada por el gen GJB2, es un componente de los canales de anión gap intercelulares en la cóclea, la causa autosómica recesiva más frecuente de sordera neurosensorial.^{139,141} Ambos padres deben ser portadores de la

mutación del gen para transmitirla a su descendencia. La pérdida de audición relacionada con la conexina 26 generalmente es una deficiencia congénita, no progresiva, que varía de leve a profunda y tiende a ser simétrica.¹⁴⁰ La mutación interrumpe las vías de recirculación de iones de potasio, lo que resulta en una pérdida de potencial endolinfático y, en consecuencia, pérdida de la audición.¹⁴² En un estudio noruego de niños remitidos para implante coclear, el 21,5% de los niños tenían mutaciones GJB2, que fue la causa genética más frecuente de pérdida de audición no sindrómica.⁴⁸ Esta prevalencia fue aún mayor en un estudio de neonatos referidos con discapacidad auditiva, por lo que GJB2 representó el 37,9% de los casos.⁴⁶

Las mutaciones mitocondriales son mucho más raras que la herencia autosómica dominante y la autosómica recesiva. Sin embargo, las mutaciones en el ADN mitocondrial pueden interactuar con factores ambientales que producen sordera. El ARN mitocondrial 12S ribosomal se ha asociado con mutaciones que exacerbaban idiosincráticamente la pérdida de audición inducida por aminoglucósidos,¹⁴³ y es de particular relevancia para una población de pretérmino. Las mutaciones dentro del ARNr 12S aumentan la similitud estructural con el ARNr bacteriano, que es el objetivo principal de los antibióticos aminoglucósidos. Una de las mutaciones más comunes dentro de este gen es m.1555A>G. En la posición 1555 se produce una mutación puntual de guanina en lugar de adenina. Se cree que la mutación permite que los aminoglucósidos se unan más fácilmente a los ribosomas mitocondriales, disminuyendo la tasa de síntesis de proteínas por debajo de la tasa requerida para una célula funcional, causando posteriormente daño a las células ciliadas cocleares.¹⁴⁴ La degeneración de las células ciliadas que es aun mayor con herencia mitocondrial puede llevar a la muerte irreversible de las células ciliadas.¹⁴⁵

Los individuos portadores de m.1555A>G tienen, por lo tanto, una susceptibilidad predeterminada a los efectos ototóxicos de los aminoglucósidos. La pérdida auditiva bilateral, profunda y progresiva es una consecuencia de recibir aminoglucósidos incluso cuando los niveles sanguíneos se mantienen

dentro de las recomendaciones clínicas. En esta población, se ha informado que la penetrancia de la sordera es del 100% después de la exposición incluso a una sola dosis de aminoglucósidos.¹⁴⁶

Tras el informe de una penetración absoluta, varios estudios han investigado la interacción entre la mutación y los aminoglucósidos tanto en estudios familiares como poblacionales, pocos de los cuales tuvieron los mismos resultados, esto quizá en relación con el tipo de aminoglucósido utilizado, la dosis o el número de estas.

Un estudio de cohorte poblacional de 9371 niños europeos no seleccionados para la capacidad auditiva reveló una prevalencia de la mutación de 0.19% sin uso conocido de aminoglucósidos.

Los antibióticos aminoglucósidos son muy utilizados en muchos países debido a su efectividad y bajo costo. En un estudio chino de 2417 estudiantes sordomudos con pérdida auditiva de severa a profunda, 126 se encontraron con m.1555A>G con una tasa de prevalencia de 5.21%.¹⁴⁷ Se encontró historia de uso de aminoglucósidos en 52 de aquellos con la mutación (41.27%); un control era portador de la mutación y tenía una audición normal. Sin embargo, no se informó exposición aminoglucósido para el control.

Los bebés prematuros tienen más probabilidades de tener una enfermedad concomitante, muchos de los detalles de sus historias no son tomados a detalle ni registrados de la forma adecuada, por lo que la susceptibilidad puede no ser evaluada de forma adecuada en retrospectiva. A estos niños no se les tamiza de forma rutinaria para esta mutación a menos que exista una razón clínica importante, por lo que se esperaría que la pérdida auditiva inducida por aminoglucósidos fuera mayor que la población general si en realidad hay una penetrancia del 100% de la sordera y si la prevalencia de la mutación va desde 0-0.69% en los grupos de neonatos estudiados, incluso algunas series reportan la mutación sin presencia de compromiso auditivo a pesar de tener contacto con los ototóxicos, los pacientes no contaron con seguimiento.¹⁴⁸

Johnson y cols en el año 2010, en un estudio de 436 pacientes egresados de UCIN (con un peso al nacer <2500 g), encontraron 4 recién nacidos con mutaciones m.1555A>G.¹⁴⁹ Los 4 habían recibido gentamicina pero solo uno había demostrado una audición anormal. Cada uno de los bebés con audición normal había recibido 2 días de gentamicina, en comparación con 4 días de exposición en el niño con pérdida auditiva, concluyendo que podría haber un efecto umbral para la pérdida de audición inducida por aminoglucósidos en los portadores de la mutación.

Debido a las altas tasas de uso de aminoglucósidos en el cuidado de neonatos prematuros, las diferencias en la prevalencia de m.1555A>G a través de esta población en diversos estudios y la alta penetrancia de la sordera después de la administración de aminoglucósidos, se necesita más investigación en esta población.

VÍAS MULTIFACTORIALES PARA EL COMPROMISO AUDITIVO

La etiología de la pérdida auditiva en los recién nacidos prematuros sigue sin estar clara. Si bien algunas variables pueden causar de manera independiente deterioro de la audición, es más probable que existan relaciones multifactoriales con variables indirectas que influyen en la ototoxicidad de factores causales más directos, lo que resulta en un mayor riesgo de pérdida auditiva.

Es posible que la pérdida de audición sea consecuencia de una amplia relación entre los factores de riesgo que estudios previos no han logrado comprobar. En el estudio de Vohr y cols en el año 2000, de la base de datos de la red neonatal del Instituto Nacional de Salud en Niños y Desarrollo Humano (NICHD) el 59% de los niños tenían uno o más factores de riesgo de pérdida auditiva, y dos o más factores de riesgo se encontraron en el 26% de las admisiones de UCIN.¹¹⁸ Sin embargo, la pérdida auditiva no se evaluó formalmente y las tasas de prevalencia solo dieron solo un indicador del número de niños que podrían estar en riesgo. Se ha demostrado que los factores de riesgo

coexistentes aumentan la probabilidad de pérdida auditiva. Se ha descubierto que dos factores de riesgo o superiores aumentan las posibilidades de PANS en comparación con los bebés que tienen un único factor de riesgo.¹⁵⁰ Además, casi el doble de la prevalencia de niños con pérdida auditiva tenía cinco o más riesgos presentes en comparación con los niños con menor número de factores de riesgos.¹⁵¹

El riesgo relativo de diferentes factores neonatales y sus interacciones aún no se entienden claramente. Los estudios son difíciles de comparar debido a una gran cantidad de factores en relación con diferentes poblaciones, definiciones, criterios, resultados y según el momento del estudio y el tipo de atención posterior proporcionada. Hay muchos factores simultáneos que tienen efectos separados e influyen en otros de formas aun no claras. El tiempo y la continuidad de los estudios así como la standarización de los tratamientos e intervenciones así como los registros desempeñarán un papel importante, existen problemas para comparar bebés por sus edades variables y los diferentes grados de madurez en la que se encuentran, sus pesos y los factores prenatales a los que fueron sometidos, a los cuales poca importancia se dá.

METODOLOGÍA

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:

- Observacional
- Descriptivo
- Retrospectivo
- Transversal
- Retrolectivo

JUSTIFICACIÓN:

La pérdida de la audición es una de las condiciones documentadas como secuela en los diferentes centros de referencia que cuentan con terapia intensiva y seguimiento neonatal y a las que mayor importancia se le ha dado a lo largo de los años.

Actuar de forma oportuna en el diagnóstico y tratamiento de la hipoacusia, ayuda a la intervención adecuada para la inclusión de estos pacientes en el mundo sin contar con ningún tipo de rezago en el desarrollo de lenguaje, académico ni estigmas sociales secundarios.

No se cuenta en nuestro país con estadísticas concluyentes respecto a los factores de riesgo que condicionan compromiso auditivo en la edad neonatal.

Es de suma importancia reconocer las condiciones en las que se encuentra la epidemiología de esta institución, conocer los factores de riesgo a los que nuestros pacientes se someten y reconocer la cantidad de pacientes que pueden contar con compromiso auditivo secundario a las condiciones relacionadas a su nacimiento y complicaciones arrojadas de este.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La sordera es una de las causas más frecuentes de discapacidad a nivel mundial, siendo los neonatos una población muy vulnerable estamos obligados a identificar los factores de riesgo a los que se exponen los pacientes de nuestra institución para realizar intervenciones oportunas sobre estos, aún en pacientes que ya contaron con dicha exposición es importante la detección oportuna del compromiso auditivo para intervenir lo antes posible y reducir el compromiso del desarrollo del lenguaje y lo que esto implica en la vida del ser humano.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es el resultado del diagnóstico temprano de sordera en los recién nacidos con factores de riesgo en el Centro Médico ABC?

HIPÓTESIS:

Debido a las características del estudio no se requiere generar una hipótesis.

OBJETIVO GENERAL:

Conocer el resultado del diagnóstico temprano de sordera en recién nacidos con factores de riesgo en el Centro Médico ABC.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Definir la frecuencia de sordera en el RN con FR.
- Determinar la frecuencia de audición periférica normal en ambos sexos.
- Determinar la frecuencia de hipoacusia en el recién nacido del sexo femenino y sexo masculino.
- Determinar la lateralidad del oído afectado.
- Identificar los factores de riesgo a los que se encuentran sometidos los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se revisó la base de datos de pacientes hospitalizados en terapia intensiva y terapia intermedia en los últimos 8 años, nacidos en el Centro Médico ABC.

Se buscó su registro de EOA realizadas en el Servicio de Audiología y Neurofisiología en este campus.

Se establecerán los factores de riesgo condicionantes de su ingreso a UCIN para establecer la relación con falla en el resultado de su tamiz auditivo neonatal y el desenlace del seguimiento de dichos pacientes hasta confirmar o descartar el diagnóstico de hipoacusia.

Entre los diagnósticos de mayor importancia reportados en la literatura se encuentran:

- Hipoxia/Anoxia
- Bajo peso para la edad gestacional
- RNPT <37sdg
- Sepsis neonatal
- Ototóxicos
- Hiperbilirrubinemia
- Hipertensión Arterial Pulmonar
- Malformaciones congénitas, padecimientos sindrómicos
- Antecedentes Familiares

POBLACIÓN:

Recién nacidos hospitalizados en el Centro Médico ABC campus Santa Fé, en las UCIN.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

A conveniencia.

Todos los pacientes hospitalizados en UCIN nacidos en el Centro Médico ABC campus Santa Fé en el periodo previo establecido.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Recién Nacidos en el Centro Médico ABC hospitalizados en UCIN y UTIN.
- Recién Nacidos con Factores de Riesgo Perinatal.
- Con fechas de nacimiento en el periodo comprendido entre enero de 2010 y mayo de 2018.
- Recién Nacidos explorados con equipo MAICO y otodinamics.
- Recién Nacidos que no pasaron la prueba de tamizaje
- Ambos sexos

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Neonatos en cunero fisiológico
- Neonatos que no cuentan con expediente completo

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Pacientes que no cuentan con más del 10% de las variables de estudio faltantes

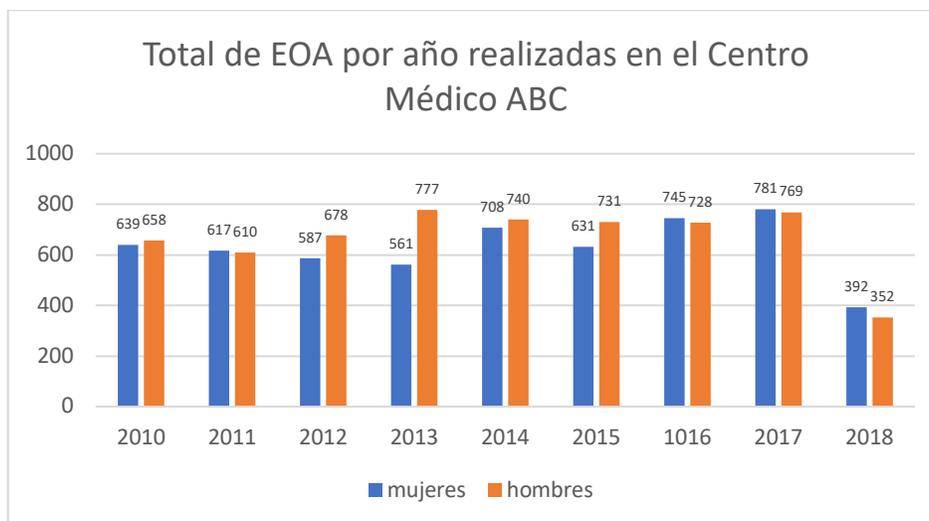
ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Descripción en base a medidas de tendencia central.

Se utilizará paquete de análisis de datos SPSS v21.0

RESULTADOS

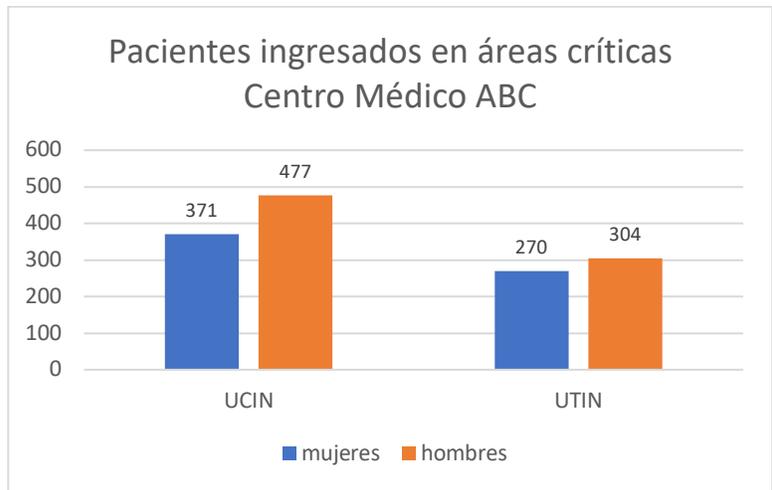
Durante el periodo de enero de 2010 a mayo de 2018, se registraron en el Centro Médico ABC a un total de 14,901 nacidos vivos, 51.7% corresponden al sexo masculino, se realizó tamiz auditivo al total de la población. (Ver gráfica 1)



Gráfica 1. Total de la población a la que se realizó Tamiz Auditivo al nacimiento, en el periodo de enero 2010-mayo 2018.

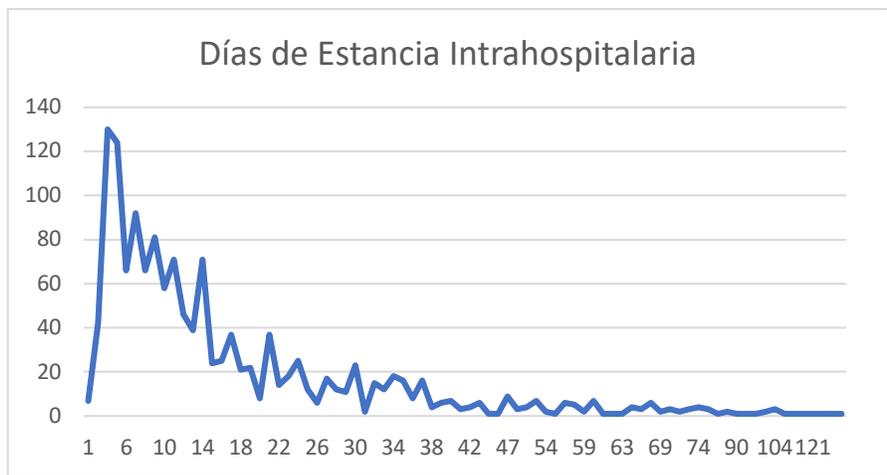
Dentro de estos pacientes, se encontró un total de 1735 ingresos a los servicios de UCIN y UTIN representando 11.6% de la población total, de los cuales se decide la exclusión de 313 pacientes entre los que se enlistan 32 nacidos fuera de hospital, 47 defunciones y 234 pacientes con expedientes no disponibles para su localización y revisión de factores de riesgo lo que implica más del 10% de los datos requeridos ausentes.

Se revisaron los expedientes electrónicos de 1422 pacientes, 848 (59.6%) ingresaron a UCIN y 574 (40.3%) a UTIN, el 54.8% correspondientes al sexo masculino. (Ver gráfica 2)



Gráfica 2. Total de pacientes ingresados a las áreas de UCIN-UTIN.

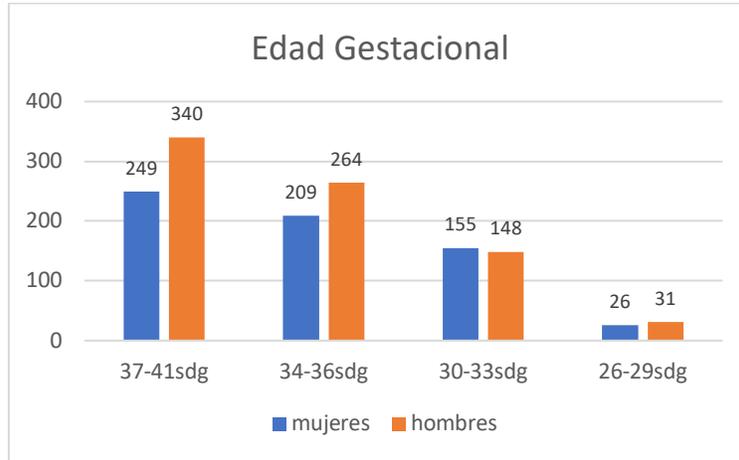
Los pacientes del grupo estudiado contaron con estancias intrahospitalarias (EIH) muy variables, un mínimo de 1 día de EHI, hasta un máximo de 271 días, en promedio de estancia de 51.4 días.



Gráfica 3. Días de Estancia Intrahospitalaria de los pacientes estudiados.

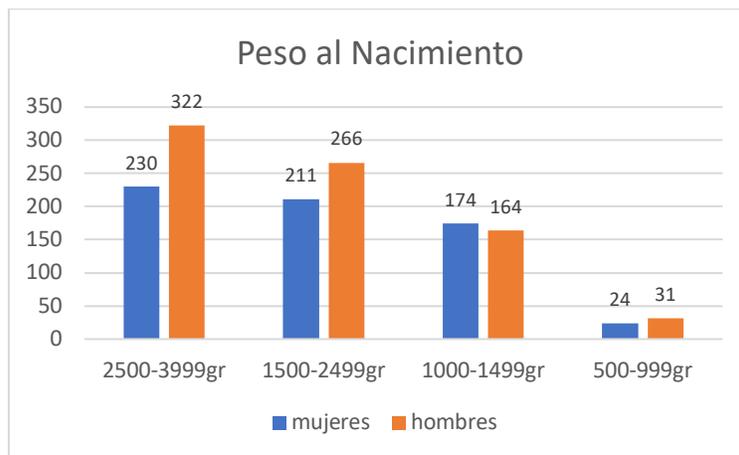
La distribución de los pacientes por edades gestacionales arrojó un total de 833 neonatos considerados prematuros, de los cuales 360 se encontraban en el grupo de mayor riesgo de compromiso auditivo según lo publicado en la literatura al encontrarse clasificados como

prematurados moderados y extremos, estos representaban el 43% de los pacientes prematuros, 25.3% de la población total estudiada. (Ver gráfica 4)



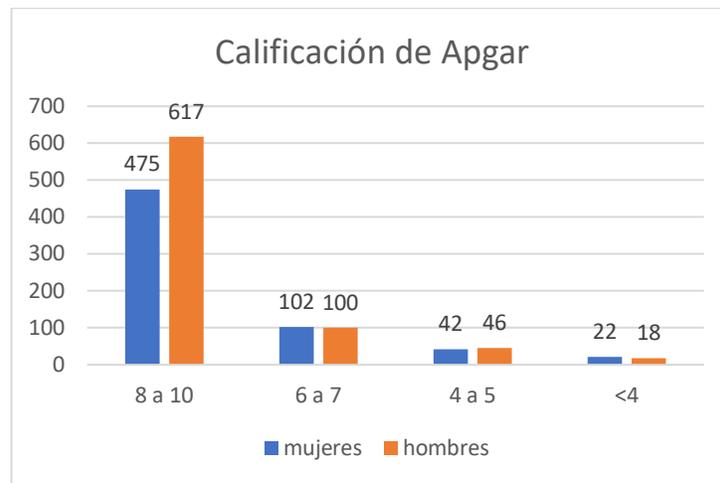
Gráfica 4. Edades gestacionales de los pacientes ingresados a UCIN-UTIN. SDG: Semanas de Gestación.

En relación con el peso, se encontró que del total de la población de pacientes prematuros, 393 neonatos contaban con un peso por debajo de 1500gr lo que los coloca en riesgo de compromiso auditivo. (Ver gráfica 5)



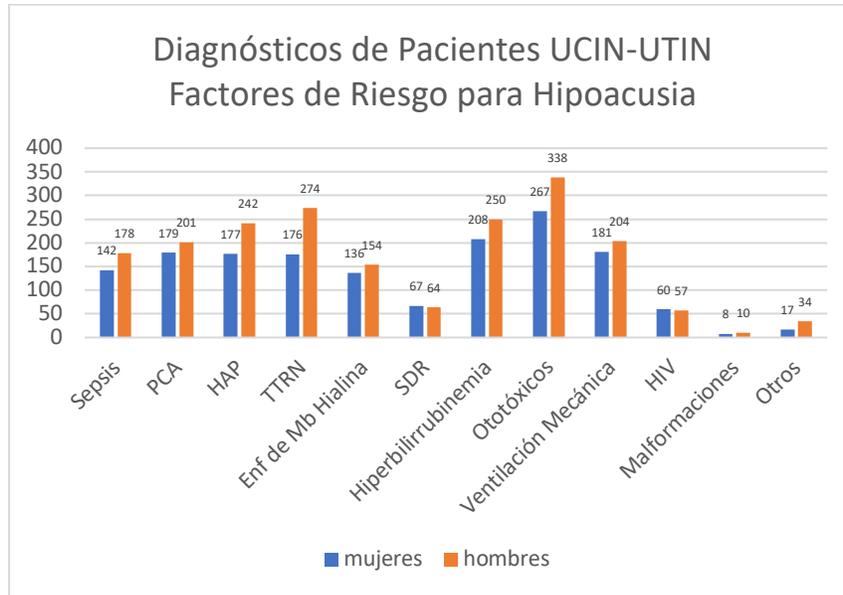
Gráfica 5. Peso al nacimiento de los pacientes ingresados a UCIN-UTIN.

Respecto a la calificación de Apgar al nacimiento, se reportan los siguientes datos: 202 pacientes contaron con asfixia leve, 88 pacientes fueron calificados con asfixia moderada, mientras 40 pacientes tuvieron asfixia grave, un total de 350 pacientes en riesgo por este factor, 24% de la población total. (Ver gráfica 6)



Gráfica 6. Calificación de Apgar a los 5 minutos del nacimiento.

Dentro de los factores de riesgo encontrados en nuestros pacientes se enlista sepsis, persistencia de conducto arterioso (PCA), hipertensión arterial pulmonar (HAP), taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN), enfermedad de membranas hialinas, síndrome de distres respiratorio (SDR), hiperbilirrubinemia, uso de ototóxicos, requerimiento de ventilación mecánica, presencia de hemorragia intraventricular, malformaciones del sistema nervioso central o síndromes con asociación a hipoacusia ya conocidos y otros encontrados en la revisión que fueron tomados en cuenta por condicionar comorbilidades relacionadas. (Ver gráfica 7)



Gráfica 7. Diagnósticos de Pacientes en UCIN-UTIN. Factores de riesgo recabados en los pacientes hospitalizados en UCIN-UTIN.

Durante las intervenciones correspondientes mientras se encontraban en los servicios de UCIN-UTIN los pacientes requirieron el uso de algunos fármacos considerados ototóxicos, entre los cuales se enlistan los aminoglucósidos, primera línea de tratamiento para la sepsis neonatal, indometacina AINE de mayor utilización para el cierre de conducto arterioso, furosemide en el manejo de los líquidos tanto en pacientes con PCA como en pacientes con HAP y otras comorbilidades importantes, la gran mayoría de los pacientes con padecimientos sobrelapados requirieron la utilización de múltiples de estos fármacos sin una clara temporalidad en la evolución de sus padecimientos. El 55% de los pacientes de nuestra población requirió el uso de algún tipo de ototóxico en su tratamiento durante su estancia intrahospitalaria. (Ver gráfica 8)

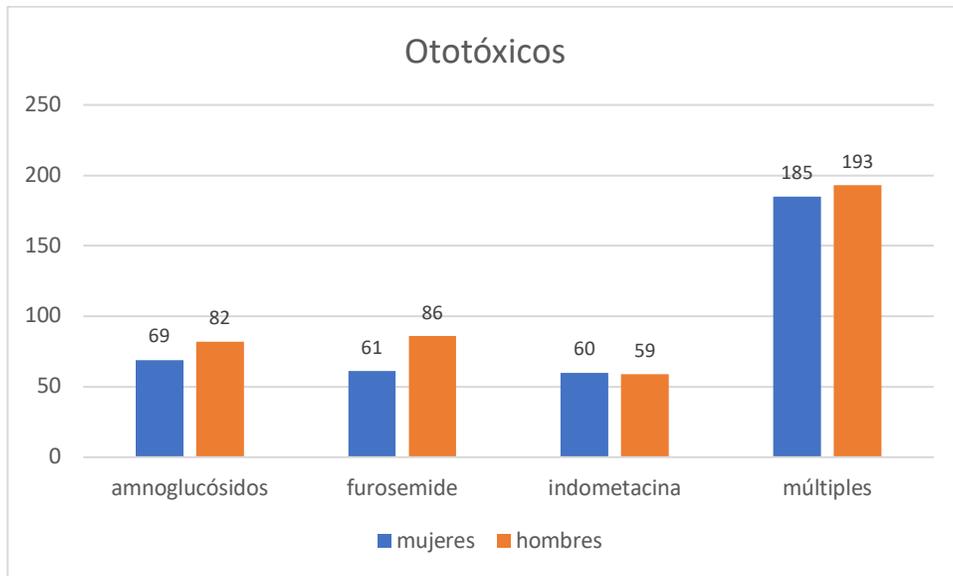
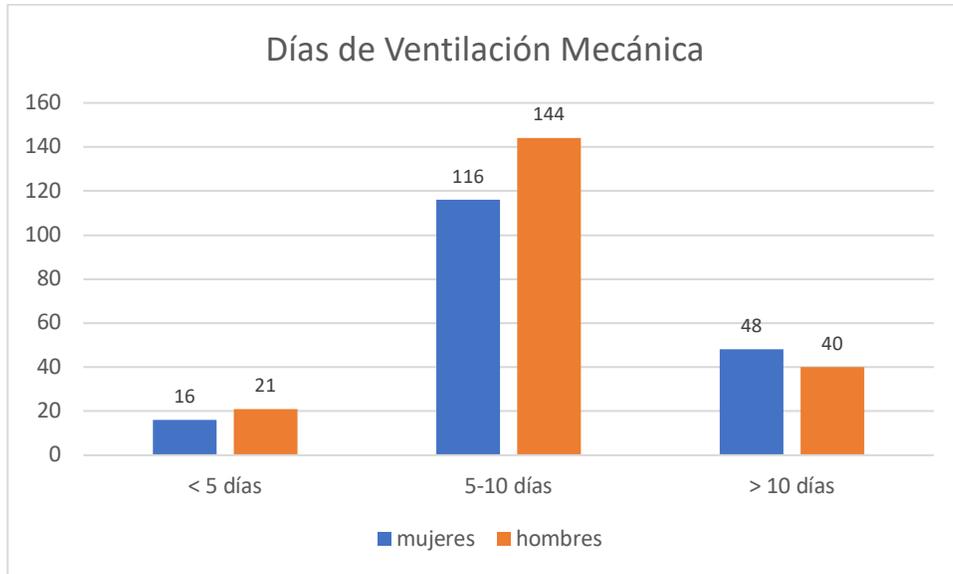


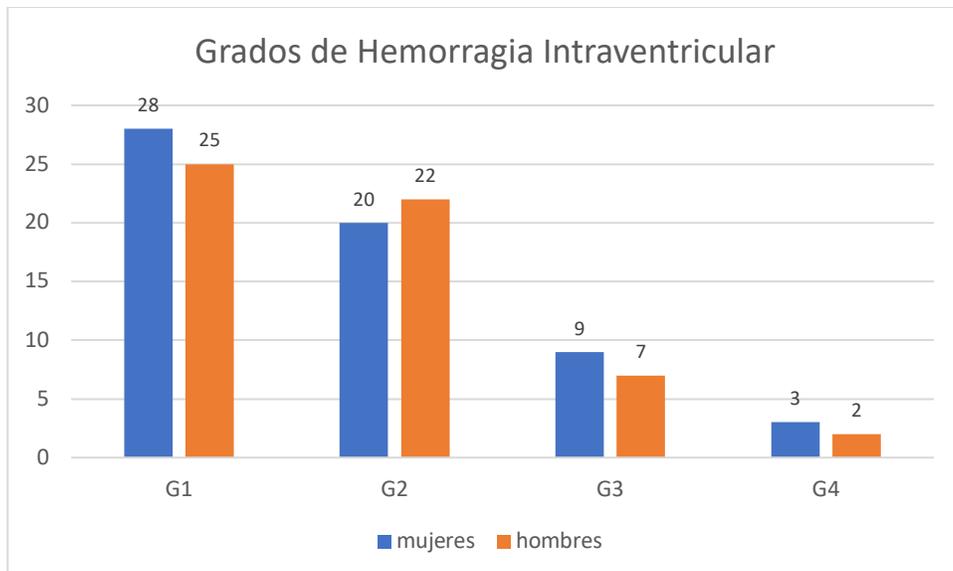
Gráfico 8. Utilización de Ototoxicos.

Dentro de los factores de riesgo ampliamente estudiados, se ha dado gran importancia al requerimiento de apoyo con ventilación mecánica, dentro de nuestros pacientes encontramos un total de 385 con requerimiento de apoyo ventilatorio; estos se clasificaron por los grupos de estudio ya conocidos, menos de 5 días de ventilación mecánica, entre 5-10 días de requerimiento de esta y más de 10 días con esta intervención. (Ver gráfica 9)



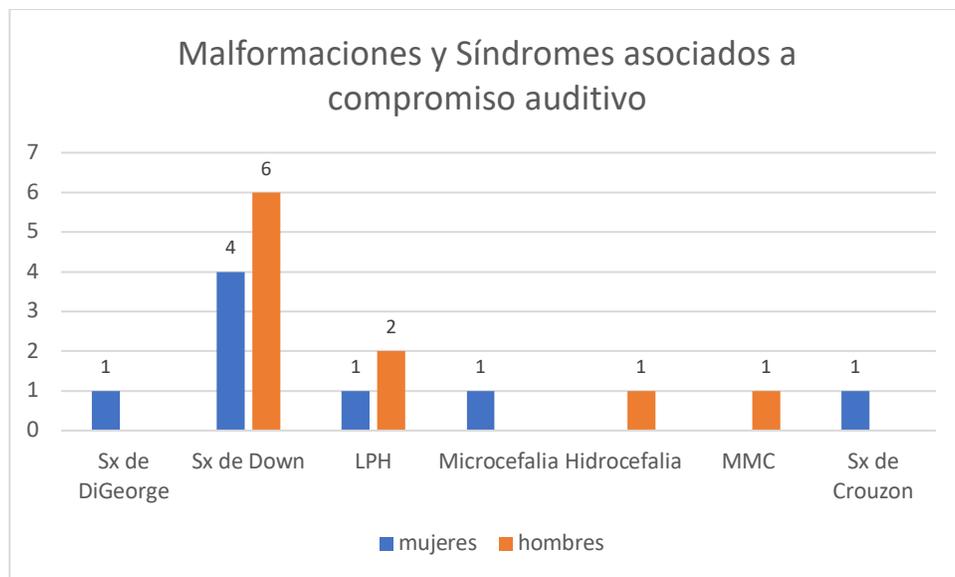
Gráfica 9. Días de requerimiento de Ventilación Mecánica.

Otro factor de riesgo que se ha estudiado en las poblaciones de neonatos con factores de riesgo sin conclusiones precisas ha sido la lesión cerebral, en nuestra población encontramos que un total de 116 pacientes contaban con el diagnóstico de hemorragia intraventricular en diferentes grados, todos ellos se encontraban a su vez en los grupos de prematuréz. (Ver gráfica 10)



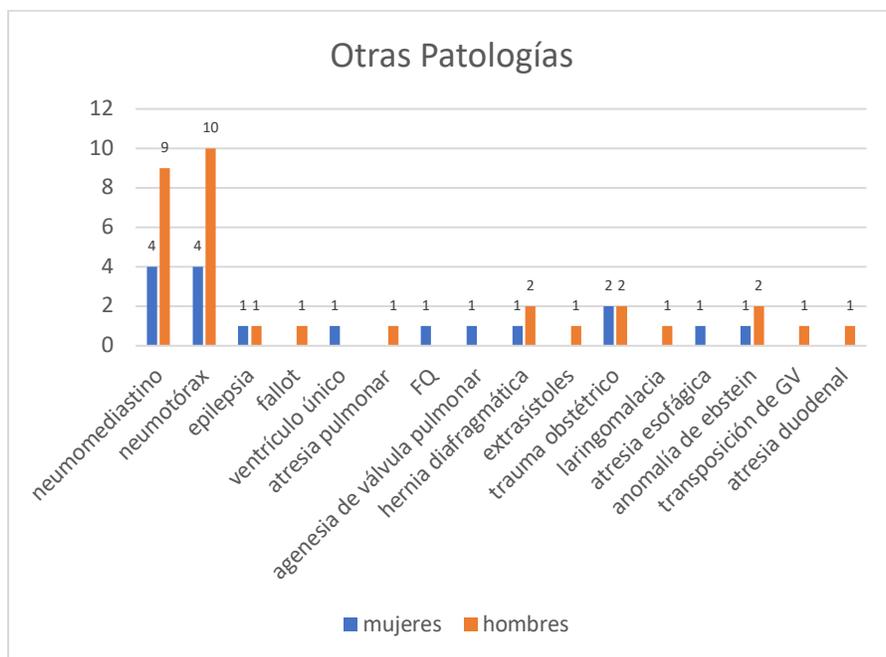
Gráfica 10. Grados de hemorragia en pacientes prematuros en UCIN-UTIN.

Las malformaciones congénitas sobre todo de la línea media y algunos síndromes ampliamente descritos tienen una importante relación con el compromiso de la audición, entre los pacientes de esta institución se encontraron pacientes síndrome de DiGeorge, síndrome de Crouzon, y principalmente síndrome de Down, así como pacientes con alteraciones de la línea media con labio y paladar hendido, otras patologías como microcefalia, hidrocefalia, mielomeningocele (MMC) estuvieron presentes en menor cantidad. (Ver gráfica 11)



Gráfica 11. Malformaciones y Síndromes relacionados con compromiso auditivo.

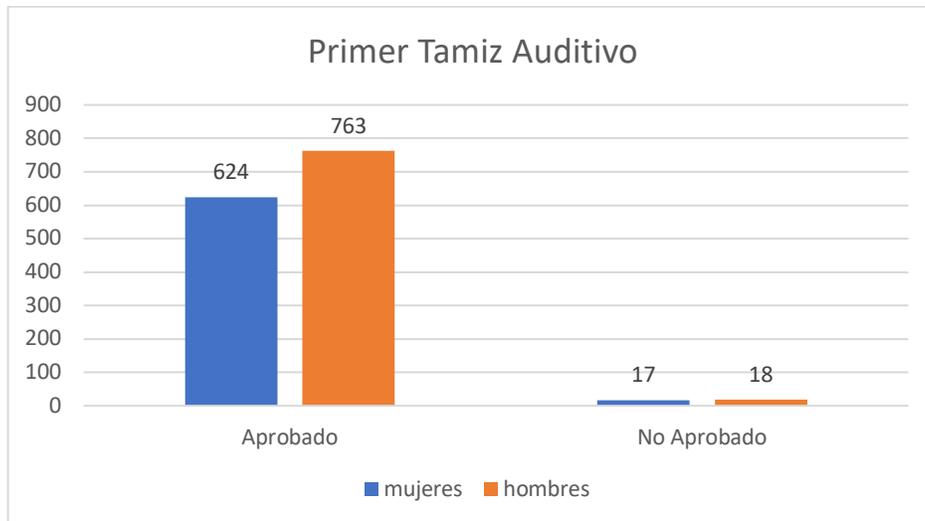
Otras patologías encontradas en la revisión de casos no precisamente relacionadas con compromiso auditivo sin embargo sus complicaciones y tratamientos llevan a los pacientes a contar con factores de riesgo para la adquisición de esta. (Ver gráfica 12)



Gráfica 12. Otros diagnósticos encontrados en la revisión de expedientes.

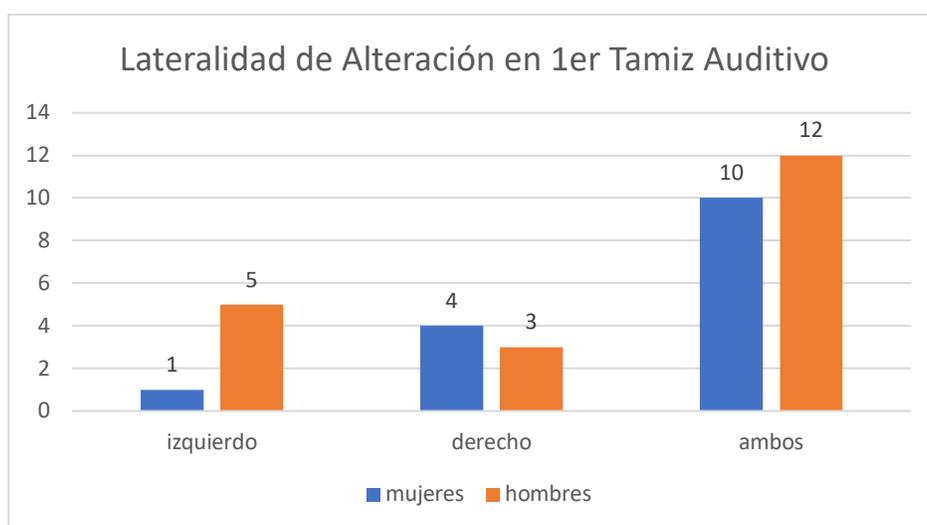
En base a los datos previos, contamos con una idea clara del panorama de factores de riesgo con los que cuentan los neonatos en esta institución, dichos diagnósticos implican múltiples manejos e intervenciones que agregan aun más comorbilidades que representan factores de riesgo ampliamente estudiados para los pacientes de este grupo de edad.

Respecto a los resultados de los tamices auditivos realizados al nacimiento encontramos que del total de pacientes estudiados de UCIN-UTIN representado por 1422 pacientes 35 de los neonatos no pasaron el primer filtro de tamizaje auditivo, siendo representado por 17 mujeres y 18 hombres. (Ver gráfica 13)



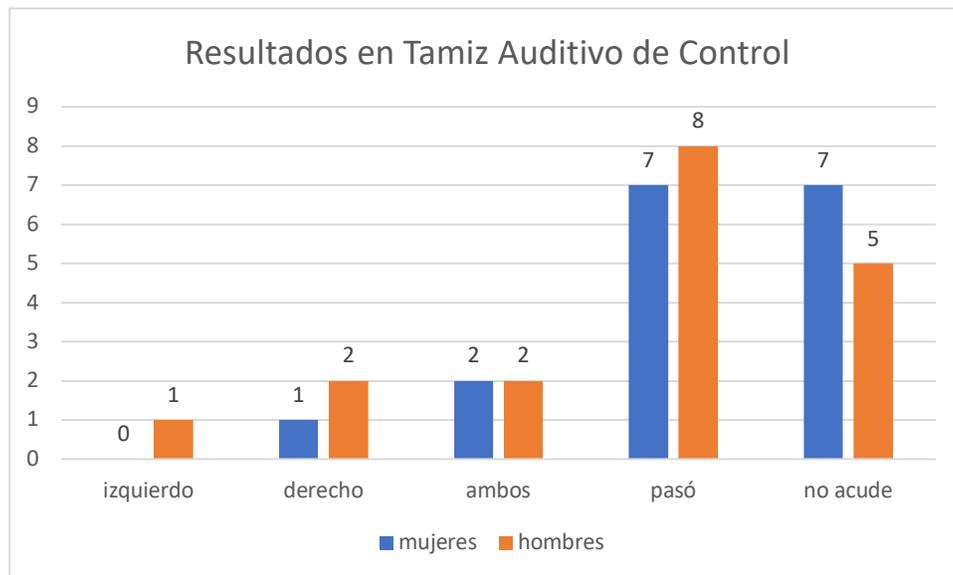
Gráfica 13. Primer Tamiz Auditivo Neonatal en UCIN-UTIN.

Entre los pacientes que no pasaron el tamiz auditivo durante la primera realización encontramos 6 pacientes con alteración en el oído izquierdo, 5 de los cuales fueron hombres; 7 neonatos con alteración en el oído derecho, entre los que se enlistan 4 mujeres; finalmente tuvimos como resultado 22 pacientes con alteración en ambos oídos, 12 de los cuales fueron hombres. (Ver gráfica 14)



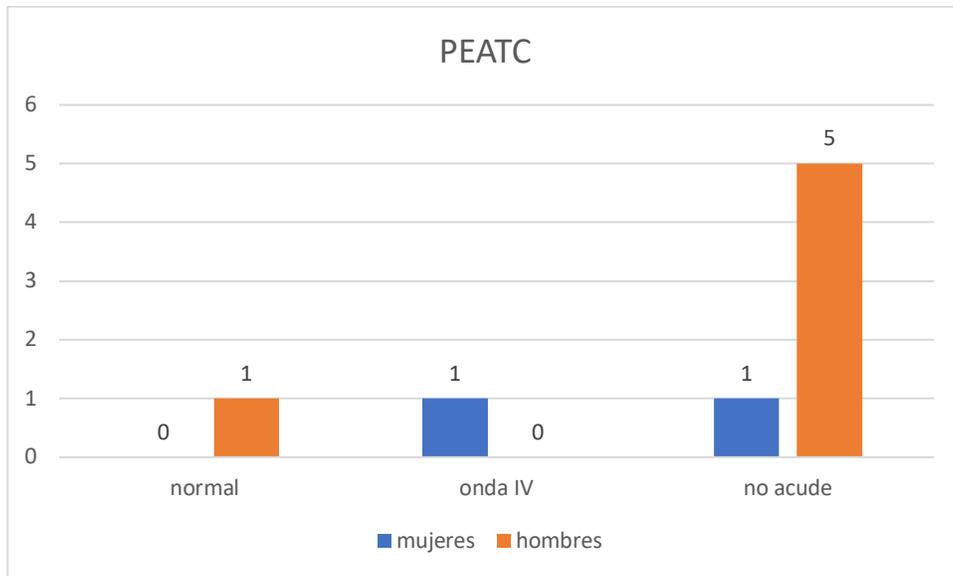
Gráfica 14. Lateralidad de oído alterado en el 1er Tamiz Auditivo Neonatal.

Del total de pacientes que no lograron pasar el primer tamiz se indica como previo se mencionó la realización de un segundo tamizaje a los 15 días de VEU, en el cual se encuentra que solo 23 de los neonatos son llevados a control (65.7%), el resto de los pacientes pierden seguimiento (34.2%), se desconoce la causa. Entre los pacientes sometidos al segundo tamizaje encontramos que el 65% de los pacientes aprobaron, representados por un total de 23 neonatos; el resto de los pacientes continuaron alterados, 1 paciente hombre con alteración izquierda, 3 pacientes con alteración derecha, 2 hombres; 4 pacientes con alteración bilateral, sin diferencia entre ambos sexos. (Ver gráfica 15)



Gráfica 15. Resultados obtenidos en Tamiz Auditivo Neonatal de Control.

Siguiendo con el protocolo que indica el algoritmo de evaluación de sordera en los recién nacidos se cita pacientes a control para seguimiento correspondiente, solo 2 neonatos de los 8 pacientes con alteración acuden a seguimiento; se decide la realización de PEATC, se encuentra 1 paciente masculino y uno femenino, el primero aprueba satisfactoriamente los PEATC, mientras el segundo cuenta con alteración de estos a partir de la onda IV. (Ver gráfica 16)



Gráfica 16. Resultados de seguimiento por medio de PEATC.

DISCUSIÓN

En el estudio previo, se describen los resultados correspondientes a la realización de Tamiz Auditivo Neonatal a todos los pacientes del Centro Médico ABC ingresados a los servicios de UCIN y UTIN, secundario a múltiples causas previamente descritas en el periodo de enero de 2010 a mayo de 2018.

En relación con la edad gestacional y el peso al nacimiento, van Dommelen y cols en el 2015 encontraron que la prevalencia de compromiso auditivo incrementaba con la disminución de las semanas de edad gestacional 1.2-7.5% entre las 24-31sdg, así como con la disminución del peso al nacimiento 1.4-4.8% 750-1500gr, en nuestra población aún con dichas características no se logra documentar pacientes hipoacúsicos.⁴⁹

Respecto a los pacientes sometidos a episodios de hipoxia, independiente de la causa la literatura reporta resultados contrastantes, muchos de estos sin mayores especificaciones de cómo se evalúa al paciente ni la definición conceptual de hipoxia en cada centro, muchos de estos resultados no se

han logrado reproducir. En 2007 Hille y cols, en el Reino Unido encontraron que la asfixia severa en menores de 30sdg y con un peso menor a 1000gr tenía una gran relación con pérdida de la audición,⁵⁶ nuestra población incluyó pacientes con características heterogeneas, sin embargo en la revisión solo 2 pacientes contaban con dichas características y no se documenta en estos compromiso auditivo.

Muchos de nuestros pacientes fueron sometidos a apoyo ventilatorio, los clasificamos en relación con las revisiones en la literatura, según Vohr y cols en su revisión del año 2000, más de 5 días de ventilación mecánica como factor de riesgo para sordera,¹¹⁸ lo mismo estipulado en la NOM para de detección de hipoacusia en neonatos,¹ en la revisión de la literatura encontramos que 9.6 días o más de ventilación mecánica son considerados de riesgo para hipoacusia en pacientes con factores de riesgo comparados con los controles, incluso corroborado por un estudio mexicano.^{59,78,77} En nuestra población 385 neonatos requirieron ventilación mecánica, de los cuales 260 tuvieron entre 5 y 10 días, 88 estuvieron ventilados por más de 10 días. Dentro de los pacientes problema, 12 contaron con este factor de riesgo, 5 con ventilación mecánica entre 5 y 10 días, 6 con ventilación mecánica por más de 10 días, solo uno por menos de 5 días, solo 5 pacientes tuvieron seguimiento en los que se corrobora no cuentan con ninguna alteración auditiva.

Un total de 116 pacientes fueron diagnosticados con algún grado de hemorragia intraventricular (HIV). Meyer y cols en 1999 encontraron que los grados de HIV más graves no fueron un factor de riesgo para hipoacusia en un estudio con edades gestacionales variables y otros factores de riesgo asociados. Nuestra población los pacientes problema 5 contaron con diagnóstico de HIV, de los cuales 2 tenían HIV grado I, 1 con HIV grado II, y 2 con HIV grado III, de estos uno aprobó el tamizaje subsecuente, 4 se perdieron en el seguimiento.

En los pacientes con diagnóstico de hiperbilirrubinemia, los resultados han sido un tanto controversiales, mientras pacientes con cifras mayores al límite conocido como factor de riesgo

resultan sin alteraciones auditivas, pacientes con cifras por debajo del riesgo resultan con alteraciones en este sentido, aun sin resultados concluyentes en la literatura. Rhee y cols en 1999 buscaron asociación de hiperbilirrubinemia con hipoacusia en pacientes con menos de 31sdg con cifras de hiperbilirrubinemia >26mg/dl, sin consideración de factores de riesgo coexistentes, solo dos pacientes resultaron con compromiso auditivo, esto en relación con el tiempo de espera para la realización de exanguíneotransfusión. En nuestra población, la hiperbilirrubinemia fue encontrada en el 32.3% de los neonatos de UCIN-UTIN, no se cuenta con bilirrubinas al diagnóstico de la gran mayoría de ellos, solo controles posteriores al inicio de fototerapia, no se documenta la realización de ningún procedimiento de exanguíneotransfusión. Es de suma importancia protocolizar el uso de fototerapia en los pacientes, aun en países de primer mundo se continua teniendo disparidad en la utilización de este recurso.

Las infecciones perinatales son altamente relacionadas con pérdida auditiva, dependiente de la etapa en la que los pacientes son infectados, las secuelas se vuelven un tanto más graves. Así los neonatos son presas desde in útero entre otras de CMV y rubeola, en la etapa perinatal de infecciones adquiridas en relación con el canal vaginal o vías urinarias de las madres, mientras que posterior al nacimiento pueden sufrir complicaciones infecciosas secundarias a sus estancias hospitalarias. Dentro de nuestra población se encontraron 320 pacientes con sospecha de sepsis, sin mayores detalles claros de seguimiento. Entre los pacientes problema solo 6 contaban con este factor de riesgo, de los cuales el 50% perdió seguimiento, mientras el otro 50% se encuentra con pruebas de tamizaje y seguimiento adecuadas.

Gran variedad de medicamentos son asociados a ototoxicidad, entre estos los antibióticos como aminoglucósidos, los diuréticos de asa como furosemide, los AINEs como indometacina, entre otros, los mecanismos por los cuales estos condicionan daño audiológico continuan siendo estudiados pues los estudios hasta el momento son controversiales tanto en poblaciones de término como

pretérmino, así como la influencia de multidroga ototóxicas en el resultado final de la audición en los pacientes. En nuestro registro encontramos un total de 795 neonatos expuestos a uno o varios ototóxicos, sin embargo, no se cuenta con el registro del número de días de exposición ni con las dosis acumuladas totales. Entre los pacientes con fallas en el tamizaje auditivo tenemos que el 48% de estos contaba con aplicación de ototóxicos durante su estancia intrahospitalaria, entre estos 12 perdieron seguimiento, mientras el resto pasó satisfactoriamente el tamizaje.

Además de los factores de riesgo ya conocidos, en nuestra población encontramos algunos pacientes con padecimientos sindromáticos y malformaciones ampliamente relacionados con trastornos auditivos, en los pacientes con falla en nuestro tamizaje solo se encontraba un paciente con labio-paladar hendido el cual pasó el tamiz auditivo en el seguimiento y un paciente con Síndrome de Down el cual se perdió en el seguimiento, el resto de los pacientes pasó el tamizaje sin eventualidades.

Vohr y cols en el año 2000 trataron de establecer la relación del número de factores de riesgo con los resultados finales de hipoacusia sin conclusiones claras, estableciendo que sus pacientes con alteraciones auditivas contaban por lo menos con 1 factor de riesgo para esta en 59%, mientras el 26% contaba con más de 2 factores de riesgo relacionados.¹¹⁸ En nuestra población con tamizaje alterado, el 77% tenía historia de factores de riesgo, de estos 55% contaba con 1 a 2 factores de riesgo, mientras el resto contaba con más de 3 factores de riesgo para compromiso auditivo. El 94% de los pacientes en los que se perdió seguimiento contaba con factores de riesgo ya estudiados. La paciente con alteración final en PEATC no contaba con factores de riesgo conocidos.

CONCLUSIONES

- La realización de emisiones otoacústicas continuar siendo una gran herramienta de tamizaje de sordera en los recién nacidos.
- En comparación con los resultados de Carranza y cols en su estudio de seguimiento de pacientes sin factores de riesgo para hipoacusia en el 2013 en donde se reporta una prevalancia de 0.1% de compromiso auditivo,¹⁵² en nuestro estudio encontramos 0.07%, lo que nos pone en el mismo rango de riesgo que los pacientes de cuerno fisiológico.
- Se asume que las intervenciones del servicio de neonatología se realizan de forma tan oportuna que los factores de riesgo no influyen en los resultados finales del tamizaje auditivo de la población neonatal del Centro Médico ABC, aunado a la atención oportuna de los embarazos de las pacientes, la atención certera de sus complicaciones en el embarazo y la calidad de vida con la que cuentan.
- Es de suma importancia continuar con el seguimiento de los pacientes en los cuales el tamiz auditivo se encuentra alterado hasta asegurarnos su positividad o la canalización de estos hacia las intervenciones convenientes.
- Se debe establecer una base de datos adecuada sobre los pacientes ingresados al servicio de neonatología, así como UCIN-UTIN en la que se pueda tener acceso de forma oportuna a los pacientes en riesgo de cualquier enfermedad para su seguimiento.
- Se sugiere la supervisión del llenado de las notas médicas para contar con los datos adecuados requeridos en los diferentes protocolos de investigación a realizar a futuro.
- Promover la utilización de expediente electrónico entre el personal institucional para el pronto acceso a los expedientes sin requerimiento de digitalizaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Secretaría de Salud. Guía de Práctica Clínica GPC. Detección de Hipoacusia en el Recién Nacido en el Primer Nivel de Atención.
2. Fontané-Ventura J. Déficit auditivo. Retraso en el habla de origen audígeno. Rev Neurol 2005; 41: S25-S37.
3. Chávez M., Álvarez, Y. De la Rosa, A. Virgen, M. Castro, S. Déficit Auditivo en Pacientes Atendidos en Otorrinolaringología del IMSS en Guadalajara. Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc; 46 (3): 315-322
4. Tharpe, A.M., Unilateral and mild bilateral hearing loss in children: past and current perspectives. Trends in Amplification, 2008. 12(1): p. 7-15.
5. Hilgert, N., R.J. Smith, and G. Van Camp, Forty-six genes causing nonsyndromic hearing impairment: which ones should be analyzed in DNA diagnostics? Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 2009. 681(2): p. 189-196.
6. Wood NS1, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. N Engl J Med. 2000 Aug 10;343(6):378-84.
7. Roberts G1, Anderson PJ, Doyle LW; Victorian Infant Collaborative Study Group. Neurosensory disabilities at school age in geographic cohorts of extremely low birth weight children born between the 1970s and the 1990s. J Pediatr. 2009 Jun;154(6):829-34.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.12.036. Epub 2009 Feb 23.
8. <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>
9. National Institutes of Health Consensus Development Conference (1993) Early identification of hearing impairment in infants and young children. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 27, 201–202.

10. Yoon, P. J., Price, M., Gallagher, K., Fleisher, B. E. & Messner, A. H. (2003) The need for long-term audiologic follow-up of neonatal intensive care unit (NICU) graduates. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 67, 353–357.
11. Schroeder L, Petrou S, Kennedy C, McCann D, Law C, Watkin PM, Worsfold S, Yuen HM. The economic costs of congenital bilateral permanent childhood hearing impairment. *Pediatrics*. 2006; 117(4):1101-12.
12. Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) (1994) 1994 Position Statement. *American Speech Language Hearing Association*, 36, 38–41.
13. National Institutes of Health (1993) NIH recommends universal screening of infants for hearing impairment. *American Family Physician*, 48, 521–522.
14. American Academy of Pediatrics (1995) Joint Committee on Infant Hearing 1994 Position Statement. *Pediatrics* 1995; 95: 152-156.
15. Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia. *Detección Precoz de la Sordera. Dossier Informativo*. Barcelona: FIAPAS, 1997.
16. CENETEC. *Implantes Cocleares Gaceta*, 2ª Época Año1, No 1, abril de 2009- Julio de 2009. http://www.cenetec.gob.mx/interior/gaceta2_1_1/sumario.html
17. México. Secretaría de Salud. *Guía de Práctica Clínica. Hipoacusia Neurosensorial Bilateral e Implante Coclear*. México: Secretaría de Salud, 2010.
18. Martínez C G., Valdez G.M. Detección oportuna de la hipoacusia en el niño. *Acta Pediatr. Mex* 2003; 24(3):176-80.
19. Dunmade A.O, Dunmade A.D, Taiwo O.A, Tomori A.R, Komolafe T.M. A Software System for Diagnosis and Classification of Deafness *European Journal of Scientific Research* 2009(25):4; 597-605.

20. Trinidad RG, Pando PJ, Vega CA, Serrano BM, Trinidad RG, Blasco HA. Detección precoz de hipoacusia en recién nacidos mediante otoemisiones acústicas evocadas transitorias. *An Esp Pediatr.* 1999; 50: 166-171.
21. Berlanga-Bolado OM, Sotelo-Olivares E, Trejo-Moreno V, Segura-Chico M, González-Hinojosa SE, Rivera-Vázquez P, Salinas-Treviño J. Tamiz auditivo neonatal (Fase I). ¿Son útiles las emisiones otoacústicas en una etapa para detectar hipoacusia en recién nacidos sanos? *Evid Med Invest Salud* 2013; 6 (2): 41-46.
22. Mehl, A. L. & Thomson, V. (1998) Newborn hearing screening: the great omission. *Pediatrics*, 101, E4.
23. American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing, Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 2007; 120(4): 898-921.
24. Nuwer MR, Aminoff M, Goodin D, Matsuoka S, Mauguire F, Starr A, et al. IFCN recommended standards for brain-stem auditory evoked potentials. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994; 91: 12-17.
25. Programa de Acción Específico 2007-2012. Tamiz auditivo neonatal e intervención temprana. 1ª ed. México, D.F.: Secretaría de Salud; 2009
26. National institutes of health. Early identification of hearing impairment in infants and young children. *NIH Consensus Statement* 1993; 11 (1): 1-24.
27. Ling HCh, Schu MT, Lee KS, Ho GM, Fu TY. Comparison of hearing screening programs between one step with transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) and two steps with TEOAE and automated auditory brainstem response. *Laryngoscope* 2005; 115: 1957-62.
28. Wrightson AS. Universal newborn hearing screening. *Am Fam Phys* 2007; 75 (9): 1349-1352.

29. Connolly JL, Carron JD, Roark SD. Universal newborn hearing screening: are we achieving the joint committee on infant hearing (JCIH) objectives? *Laryngoscope* 2005; 115: 232-236.
30. Toral-Martiñón R, Collado-Corona MA, Shkurovich-Zavslasky M. Diagnóstico temprano de sordera por emisiones otoacústicas en el recién nacido. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 1997; 42 (3): 111-113.
31. Fortnum, H.M., et al., Prevalence of permanent childhood hearing impairment in the United Kingdom and implications for universal neonatal hearing screening: questionnaire based ascertainment study Commentary: Universal newborn hearing screening: implications for coordinating and developing services for deaf and hearing impaired children. *Bmj*, 2001. 323(7312): p. 536.
32. Moore, T., et al., Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ: British Medical Journal*, 2012. 345.
33. Morton, C.C. and W.E. Nance, Newborn hearing screening—a silent revolution. *New England Journal of Medicine*, 2006. 354(20): p. 2151-2164.
34. Marlow, E.S., L.P. Hunt, and N. Marlow, Sensorineural hearing loss and prematurity. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2000. 82(2): p. F141- F144.
35. Starr, A., et al., Auditory neuropathy. *Brain*, 1996. 119(3): p. 741-753.
36. Rance, G., Auditory neuropathy/dys-synchrony and its perceptual consequences. *Trends in Amplification*, 2005. 9(1): p. 1-43.
37. Møller, A.R., P.J. Jannetta, and L.N. Sekhar, Contributions from the auditory nerve to the brain-stem auditory evoked potentials (BAEPs): results of intracranial recording in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 1988. 71(3): p. 198-211.

38. Johnson, J.L., et al., A multicenter evaluation of how many infants with permanent hearing loss pass a two-stage otoacoustic emissions/automated auditory brainstem response newborn hearing screening protocol. *Pediatrics*, 2005. 116(3): p. 663-672.
39. Robertson, C.M.T., et al., Permanent bilateral sensory and neural hearing loss of children after neonatal intensive care because of extreme prematurity: a thirty-year study. *Pediatrics*, 2009. 123(5): p. e797-e807.
40. Berg, A.L., et al., Newborn hearing screening in the NICU: profile of failed auditory brainstem response/passed otoacoustic emission. *Pediatrics*, 2005. 116(4): p. 933- 938.
41. Xoinis, K., et al., Extremely low birth weight infants are at high risk for auditory neuropathy. *Journal of Perinatology*, 2007. 27(11): p. 718-723.
42. Dowley, A.C., et al., Auditory neuropathy: unexpectedly common in a screened newborn population. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2009. 51(8): p. 642-646.
43. American Academy of Pediatrics., Joint Committee on Infant Hearing 1994 position statement. *Pediatrics*, 1995(95): p. 152-156.
44. Costeloe, K.L., et al., Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). 2012.
45. Korver, A.M., et al., Causes of permanent childhood hearing impairment. *The Laryngoscope*, 2011. 121(2): p. 409-416.
46. Declau, F., et al., Etiologic and audiologic evaluations after universal neonatal hearing screening: analysis of 170 referred neonates. *Pediatrics*, 2008. 121(6): p. 1119-1126.
47. Morzaria, S., B.D. Westerberg, and F.K. Kozak, Systematic review of the etiology of bilateral sensorineural hearing loss in children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2004. 68(9): p. 1193-1198.

48. Siem, G., et al., Causes of hearing impairment in the Norwegian paediatric cochlear implant program. *International Journal of Audiology*, 2010. 49(8): p. 596-605.
49. van Dommelen, P., et al., Hearing loss by week of gestation and birth weight in very preterm neonates. *The Journal of pediatrics*, 2015. 166(4): p. 840-843. e1.
50. Naeye, R.L., et al., Neonatal mortality, the male disadvantage. *Pediatrics*, 1971. 48(6): p. 902-906.
51. Kent, A.L., I.M. Wright, and M.E. Abdel-Latif, Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants. *Pediatrics*, 2012. 129(1): p. 124-131.
52. Nin, F., et al., The endocochlear potential depends on two K⁺ diffusion potentials and an electrical barrier in the stria vascularis of the inner ear. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008. 105(5): p. 1751-1756.
53. Jiang, Z., Long-term effect of perinatal and postnatal asphyxia on developing human auditory brainstem responses: peripheral hearing loss. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 1995. 33(3): p. 225-238.
54. Johnson, S., et al., Educational outcomes in extremely preterm children: neuropsychological correlates and predictors of attainment. *Developmental neuropsychology*, 2011. 36(1): p. 74-95.
55. Hille, E.T., H.I. van Straaten, and P.H. Verkerk, Prevalence and independent risk factors for hearing loss in NICU infants. *Acta Paediatrica*, 2007. 96: p. 1155–1158.
56. Galambos, R. and P.A. Despland, The auditory brainstem response (ABR) evaluates risk factors for hearing loss in the newborn. *Pediatric Research*, 1980. 14(2): p. 159- 163.
57. Coenraad, S., et al., Risk factors for sensorineural hearing loss in NICU infants compared to normal hearing NICU controls. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2010. 74(9): p. 999-1002.

58. Salamy, A., L. Eldredge, and W. Tooley, Neonatal status and hearing loss in high-risk infants. *The Journal of pediatrics*, 1989. 114(5): p. 847-852.
59. Bergman, I., et al., Cause of hearing loss in the high-risk premature infant. *The Journal of pediatrics*, 1985. 106(1): p. 95-101.
60. Veen, S., et al., Hearing loss in very preterm and very low birthweight infants at the age of 5 years in a nationwide cohort. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 1993. 26(1): p. 11-28.
61. Abramovich, S.J., et al., Hearing loss in very low birthweight infants treated with neonatal intensive care. *Archives of disease in childhood*, 1979. 54(6): p. 421-426.
62. Jacobs, S.E., et al., Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 2011. 165(8): p. 692-700.
63. Simbruner, G., et al., Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo. nEURO. network RCT. *Pediatrics*, 2010. 126(4): p. e771-e778.
64. Shankaran, S., et al., Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *New England Journal of Medicine*, 2005. 353(15): p. 1574-1584.
65. Azzopardi, D.V., et al., Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *New England Journal of Medicine*, 2009. 361(14): p. 1349-1358.
66. Gluckman, P.D., et al., Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *The Lancet*, 2005. 365(9460): p. 663-670.
67. Cristobal, R. and J. Oghalai, Hearing loss in children with very low birth weight: current review of epidemiology and pathophysiology. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2008. 93(6): p. F462-F468.

68. Eicher, D.J., et al., Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatric neurology*, 2005. 32(1): p. 11-17.
69. Gunn, A.J., P.D. Gluckman, and T.R. Gunn, Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics*, 1998. 102(4): p. 885-892.
70. Jacobs, S.E., et al., Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *The Cochrane Library*, 2013.
71. Haupt, H., F. Scheibe, and C. Ludwig, Changes in cochlear oxygenation, microcirculation and auditory function during prolonged general hypoxia. *European archives of oto-rhino-laryngology*, 1993. 250(7): p. 396-400.
72. Jobe, A.H. and E. Bancalari, Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2001. 163(7): p. 1723-1729.
73. Travadi, J. and S. Patole, Phosphodiesterase inhibitors for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a review. *Pediatric pulmonology*, 2003. 36(6): p. 529- 535.
74. Borg, E., Perinatal asphyxia, hypoxia, ischemia and hearing loss: an overview. *Scandinavian audiology*, 1997. 26(2): p. 77-91.
75. Robertson, C.M., et al., Late-onset, progressive sensorineural hearing loss after severe neonatal respiratory failure. *Otology & neurotology*, 2002. 23(3): p. 353-356.
76. Morini, F., et al., Hearing impairment in congenital diaphragmatic hernia: the inaudible and noiseless foot of time. *Journal of pediatric surgery*, 2008. 43(2): p. 380-384.
77. Martínez-Cruz, C.F., A. Poblano, and L.A. Fernández-Carrocería, Risk factors associated with sensorineural hearing loss in infants at the neonatal intensive care unit: 15-year experience at the National Institute of Perinatology (Mexico City). *Archives of Medical Research*, 2008. 39(7): p. 686-694.

78. De Capua, B., et al., Newborn hearing screening by transient evoked otoacoustic emissions: analysis of response as a function of risk factors. *Acta otorhinolaryngologica italica*, 2003. 23(1): p. 16-20.
79. Martínez-Cruz, C.F., et al., Hearing Loss, Auditory Neuropathy, and Neurological Comorbidity in Children with Birthweight < 750 g. *Archives of Medical Research*, 2012.
80. Patra, K., et al., Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *The Journal of pediatrics*, 2006. 149(2): p. 169-173.
81. Papile, L.-A., et al., Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of pediatrics*, 1978. 92(4): p. 529-534.
82. Tsiantos, A., et al., Intracranial hemorrhage in the prematurely born infant: Timing of clots and evaluation of clinical signs and symptoms. *The Journal of pediatrics*, 1974. 85(6): p. 854-859.
83. Meyer, C., et al., Neonatal screening for hearing disorders in infants at risk: incidence, risk factors, and follow-up. *Pediatrics*, 1999. 104(4): p. 900-904.
84. Slack, R., et al., Inner hair cell loss and intracochlear clot in the preterm infant. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*, 1986. 11(6): p. 443-446.
85. Fanaroff, J.M., et al., Treated hypotension is associated with neonatal morbidity and hearing loss in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 2006. 117(4): p. 1131- 1135.
86. Hyman, C.B., et al., CNS abnormalities after neonatal hemolytic disease or hyperbilirubinemia: a prospective study of 405 patients. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 1969. 117(4): p. 395.
87. Bhutani, V.K., et al., Management of jaundice and prevention of severe neonatal hyperbilirubinemia in infants \geq 35 weeks gestation. *Neonatology*, 2008. 94(1): p. 63- 67.

88. Manning, D., et al., Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2007. 92(5): p. F342-F346.
89. Shapiro, S.M., Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). *Journal of perinatology*, 2005. 25(1): p. 54-59.
90. Shapiro, S.M. and H. Nakamura, Bilirubin and the auditory system. *Journal of Perinatology*, 2001. 21(8).
91. Hulzebos, C.V., et al., Evaluation of treatment thresholds for unconjugated hyperbilirubinemia in preterm infants: effects on serum bilirubin and on hearing loss? *PloS one*, 2013. 8(5): p. e62858.
92. Roizen, N.J., Nongenetic causes of hearing loss. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 2003. 9(2): p. 120-127.
93. Jesús Argenis Rebollar-Rangel, Patricia Escobedo-Torres, Gerardo Flores-Nava. Etiología de ictericia neonatal en niños ingresados para tratamiento con fototerapia. *Revista Mexicana de Pediatría* Vol. 84, No. 3 Mayo-Junio 2017 pp 88-91.
94. Newman, T.B. and M.A. Klebanoff, Neonatal hyperbilirubinemia and long-term outcome: another look at the Collaborative Perinatal Project. *Pediatrics*, 1993. 92(5): p. 651-657.
95. Rennie, J.M., et al., Range of UK practice regarding thresholds for phototherapy and exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinaemia. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2009. 94(5): p. F323-F327.
96. Rhee, C.K., H.M. Park, and Y.J. Jang, Audiologic evaluation of neonates with severe hyperbilirubinemia using transiently evoked otoacoustic emissions and auditory brainstem responses. *The Laryngoscope*, 1999. 109(12): p. 2005-2008.

97. Amin, S.B., et al., Unbound bilirubin and auditory neuropathy spectrum disorder in late preterm and term infants with severe jaundice. *The Journal of pediatrics*, 2016. 173: p. 84-89.
98. De Vries, L., et al., Relationship of serum bilirubin levels and hearing impairment in newborn infants. *Early human development*, 1987. 15(5): p. 269-277.
99. Lasky, R.E., et al., The effects of aggressive vs. conservative phototherapy on the brainstem auditory evoked responses of extremely-low-birth-weight infants. *Pediatric research*, 2012. 71(1): p. 77-84.
100. Robertson, C.M.T., et al., Ototoxic drugs and sensorineural hearing loss following severe neonatal respiratory failure. *Acta Paediatrica*, 2006. 95(2): p. 214-223.
101. Dahle, A.J., et al., Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. *Journal of the American Academy of Audiology*, 2000. 11(5).
102. Fowler, K., Do perinatal factors predict hearing loss in children with asymptomatic congenital (CMV) infection? *American Journal of Epidemiology*, 2003. 157(11): p. S84-S84.
103. Boppana, S.B., et al., Congenital cytomegalovirus infection: association between virus burden in infancy and hearing loss. *The Journal of pediatrics*, 2005. 146(6): p. 817-823.
104. Leung, A.K., R.S. Sauve, and H.D. Davies, Congenital cytomegalovirus infection. *Journal of the National Medical Association*, 2003. 95(3): p. 213.
105. Nikolopoulos, T.P., et al., Integrity of the auditory pathway in young children with congenital and postmeningitic deafness. *Annals of Otology Rhinology and Laryngology*, 1999. 108: p. 327-330.
106. Jeffries, D.J. and C.N. Hudson, *Viral Infections in Obstetrics and Gynaecology*. 1999, London: Arnold.

107. Thompson, A.M. and M.J. Bizzarro, Necrotizing enterocolitis in newborns. *Drugs*, 2008. 68(9): p. 1227-1238.
108. Jiang, Z.D., C. Wang, and C. Chen, Neonatal necrotizing enterocolitis adversely affects neural conduction of the rostral brainstem in preterm babies. *Clinical Neurophysiology*, 2014.
109. Stoll, B.J., The global impact of neonatal infection. *Clinics in perinatology*, 1997. 24(1).
110. Craft, A.P., N. Finer, and K.J. Barrington, Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates. *The Cochrane Library*, 2000.
111. Bassler, D., et al., Using a count of neonatal morbidities to predict poor outcome in extremely low birth weight infants: added role of neonatal infection. *Pediatrics*, 2009. 123(1): p. 313-318.
112. Wachman, E.M. and A. Lahav, The effects of noise on preterm infants in the NICU. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2011. 96(4): p. F305- F309.
113. Long, J.G., J.F. Lucey, and A.G. Philip, Noise and hypoxemia in the intensive care nursery. *Pediatrics*, 1980. 65(1): p. 143-145.
114. Bohne, B.A. and G.W. Harding, Degeneration in the cochlea after noise damage: primary versus secondary events. *Otology & Neurotology*, 2000. 21(4): p. 505-509.
115. Rastogi, S., et al., Effects of ventilation on hearing loss in preterm neonates: Nasal continuous positive pressure does not increase the risk of hearing loss in ventilated neonates. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2012.
116. Zimmerman, E. and A. Lahav, Ototoxicity in preterm infants: effects of genetics, aminoglycosides, and loud environmental noise. *Journal of Perinatology*, 2012.
117. Li, H. and P. Steyger, Synergistic ototoxicity due to noise exposure and aminoglycoside antibiotics. *Noise & health*, 2009. 11(42): p. 26.

118. Vohr, B.R., et al., Identification of neonatal hearing impairment: characteristics of infants in the neonatal intensive care unit and well-baby nursery. *Ear and Hearing*, 2000. 21(5): p. 373-382.
119. Brummett, R., Drug-induced ototoxicity. *Drugs*, 1980. 19(6): p. 412-428.
120. Guthrie, O.n.W., Aminoglycoside induced ototoxicity. *Toxicology*, 2008. 249(2-3): p. 91-96.
121. Fuchs, A., et al., Gentamicin Exposure and Sensorineural Hearing Loss in Preterm Infants. *PloS one*, 2016. 11(7): p. e0158806.
122. Vella-Brincat, J.W., et al., Are Gentamicin and/or Vancomycin Associated with Ototoxicity in the Neonate? A Retrospective Audit. *Neonatology*, 2011. 100(2): p. 186-193.
123. de Hoog, M., et al., Newborn hearing screening: tobramycin and vancomycin are not risk factors for hearing loss. *The Journal of pediatrics*, 2003. 142(1): p. 41-46.
124. Rybak, L.P., Furosemide ototoxicity: clinical and experimental aspects. *The Laryngoscope*, 1985. 95(S38): p. 1-14.
125. Eras, Z., et al., Postnatal risk factors associated with hearing loss among high-risk preterm infants: tertiary center results from Turkey. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2014. 271(6): p. 1485-1490.
126. Rais-Bahrami, K., et al., Use of furosemide and hearing loss in neonatal intensive care survivors. *American journal of perinatology*, 2004. 21(6): p. 329-332.
127. Borradori, C., et al., Risk factors of sensorineural hearing loss in preterm infants. *Neonatology*, 1997. 71(1): p. 1-10.
128. Schmidt, B., et al., Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely low- birth-weight infants. *New England Journal of Medicine*, 2001. 344(26): p. 1966-1972.
129. Halliday, H.L., What interventions facilitate weaning from the ventilator? A review of the evidence from systematic reviews. *Paediatric respiratory reviews*, 2004. 5: p. S347-S352.

130. Doyle, L.W., R.A. Ehrenkranz, and H.L. Halliday, Dexamethasone treatment after the first week of life for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology*, 2010. 98(4): p. 289-296.
131. Konigsmark, B.W., Hereditary deafness in man. *New England Journal of Medicine*, 1969. 281(13): p. 713-720.
132. Parker, M. and M. Bitner-Glindzicz, Genetic investigations in childhood deafness. *Archives of disease in childhood*, 2014: p. archdischild-2014-306099.
133. Smith, R.J., et al., Deafness and hereditary hearing loss overview. 2014.
134. Morton, C.C., Genetics, genomics and gene discovery in the auditory system. *Human molecular genetics*, 2002. 11(10): p. 1229-1240.
135. Van Camp, G. and R.J. Smith, Hereditary hearing loss homepage. 2006.
136. Coucke, P.J., et al., Mutations in the KCNQ4 gene are responsible for autosomal dominant deafness in four DFNA2 families. *Human molecular genetics*, 1999. 8(7): p. 1321-1328.
137. Legan, P.K., et al., A targeted deletion in α -tectorin reveals that the tectorial membrane is required for the gain and timing of cochlear feedback. *Neuron*, 2000. 28(1): p. 273-285.
138. Xia, J.-h., et al., Mutations in the gene encoding gap junction protein β -3 associated with autosomal dominant hearing impairment. *Nature genetics*, 1998. 20(4): p. 370-373.
139. Kenneson, A., K.V.N. Braun, and C. Boyle, GJB2 (connexin 26) variants and nonsyndromic sensorineural hearing loss: a HuGE review. *Genetics in Medicine*, 2002. 4(4): p. 258-274.
140. Denoyelle, F., et al., Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin-26 gene defect: implications for genetic counselling. *The Lancet*, 1999. 353(9161): p. 1298-1303.
141. Smith, R.J., J.F. Bale Jr, and K.R. White, Sensorineural hearing loss in children. *The Lancet*, 2005. 365(9462): p. 879-890.

142. Kikuchi, T., et al., Potassium ion recycling pathway via gap junction systems in the mammalian cochlea and its interruption in hereditary nonsyndromic deafness. *Medical electron microscopy*, 2000. 33(2): p. 51-56.
143. Fischel-Ghodsian, N., Genetic factors in aminoglycoside toxicity. *Pharmacogenomics*, 2005. 6(1): p. 27-36.
144. Guan, M.-X., N. Fischel-Ghodsian, and G. Attardi, A biochemical basis for the inherited susceptibility to aminoglycoside ototoxicity. *Human Molecular Genetics*, 2000. 9(12): p. 1787-1793.
145. Hutchin, T. and G. Cortopassi, Proposed molecular and cellular mechanism for aminoglycoside ototoxicity. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1994. 38(11): p. 2517.
146. Estivill, X., et al., Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment of aminoglycosides. *American journal of human genetics*, 1998. 62(1): p. 27.
147. Guo, Y.-F., et al., Analysis of a large-scale screening of mitochondrial DNA m. 1555A> G mutation in 2417 deaf–mute students in northwest of China. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 2010. 14(4): p. 527-531.
148. Ealy, M., et al., The prevalence of mitochondrial mutations associated with aminoglycoside-induced sensorineural hearing loss in an NICU population. *The Laryngoscope*, 2011. 121(6): p. 1184-1186.
149. Johnson, R.F., et al., Genetic mutations and aminoglycoside-induced ototoxicity in neonates. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*, 2010. 142(5): p. 704-707.
150. Ohl, C., et al., Newborn hearing screening on infants at risk. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2009. 73(12): p. 1691-1695.

151. Bielecki, I., A. Horbulewicz, and T. Wolan, Risk factors associated with hearing loss in infants:
An analysis of 5282 referred neonates. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*,
2011. 75(7): p. 925-930.
152. Cecilia Alejandra Carranza Alva, René Toral Martiñón, Paul Shkurovich Bialik, Michelle
Schabes Rostenberg. Resultados del diagnóstico temprano de sordera en recién nacidos sin
factores de riesgo. *An Med (Mex)* 2016; 61 (2): 93-97