

## PREMIO DE INVESTIGACIÓN

# FIAPAS 2005

Área sanitaria

*El implante coclear en  
la neuropatía auditiva por  
mutación en el gen OTOF*



*Servicio de ORL, Hospital Universitario "La Fe" de Valencia  
Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia*

### AUTORES:

**Diego Collado Martín.** Especialista en ORL, Hospital Universitario La Fe de Valencia.  
**Constantino Morera Pérez.** Jefe de Servicio ORL, Hospital Universitario La Fe de Valencia.  
Profesor Titular de la Facultad de Medicina, Universidad de Valencia.  
**Laura Cavallé Garrido.** Especialista en ORL, Hospital Universitario La Fe de Valencia.  
**Jaime Marco Algarra.** Jefe de Servicio ORL. Hospital Clínico Universitario de Valencia.  
Catedrático de ORL de la Universidad de Valencia.

***La neuropatía auditiva (NA) es una entidad clínica caracterizada por una hipoacusia que presenta otoemisiones acústicas positivas y potenciales evocados auditivos de tronco cerebral alterados o ausentes, lo que se considera compatible con una alteración en el VIII par hasta tronco cerebral, incluyendo patología muy diversa. Por ello, es probable que los resultados obtenidos con el implante coclear (IC) sean variados, predominando los buenos resultados porque la mayor parte de las NA son periféricas. Recientemente, ha sido descrita la mutación del gen OTOF como causa de la NA periférica. Esta mutación da lugar a un déficit en la síntesis de la otoferlina, proteína que se considera implicada en la sinapsis de las células ciliadas internas. Por ello, se espera que el resultado del IC en estos casos sea bueno.***

## **NEUROPATÍA AUDITIVA**

La neuropatía auditiva (NA) es una entidad que puede englobar distintas enfermedades neurológicas de la vía auditiva, y de forma más específica, cualquier alteración desde el inicio del VIII par hasta el tronco cerebral. Este término fue descrito por Starr y colaboradores en 1996 para definir aquellos pacientes que presentaban un déficit de audición con potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) ausentes o distorsionados y otoemisiones acústicas (OEA) y microfónicos cocleares normales (1, 2).

Previamente habían sido descritos pacientes hipoacúsicos que presentaban una alteración muy importante en la discriminación de la palabra y, sin embargo, la audiometría tonal era normal o presentaba una ligera pérdida auditiva, lo que era atribuido a un déficit en la sincronización neural del VIII par (disincronía auditiva) o a una disfunción auditiva central (1). La utilización de las otoemisiones acústicas (OEA) como procedimiento de valoración de las células ciliadas externas (CCE) de la cóclea ha ayudado a definir mejor esta patología que se conoce como neuropatía auditiva (NA).

Han sido descritas diferentes etiologías en pacientes con NA, como son (3, 4, 5, 6 y 7):

- a) Causas adquiridas perinatales como la hiperbilirrubinemia y la anoxia.
- b) Causas adquiridas peri y postnatales, como enfermedades tóxicas, infecciosas, inmunológicas y metabólicas.
- c) Origen genético, clasificadas clásicamente en: no sindrómicas, cuya única manifestación es la hipoacusia, y sindrómicas con hipoacusia asociada a síntomas de enfermedades hereditarias ya conocidas como el Síndrome de Prented, Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, Ataxia de Friedreich, etc. Hoy en día, todas ellas tienden a clasificarse de acuerdo con la mutación genética encontrada.

d) Idiopática: no se ha podido encontrar una causa.

En más del 90% de los pacientes con NA se observa una hipoacusia neurosensorial en ambos oídos y simétrica (3, 8). Kraus y colaboradores, en 1984, señalan que el 14% de los pacientes que presentan una ausencia de respuesta en los PEATC corresponden a esta patología (6). Berlin y colaboradores, en 1998, consideran que 5 de cada 50 ó 60 pacientes con hipoacusia pueden pertenecer a este grupo (7).

La lesión topográfica que provoca la NA puede estar situada desde el VIII par hasta el tronco cerebral como en: célula ciliada interna, sinapsis CCI-dendrita, ganglio espiral, fibras del VIII par, vías auditivas centrales y/o una combinación de las anteriores. Las causas más frecuentes se sitúan en las regiones más periféricas, entre las CCI y el tronco cerebral (9).

Harrison y colaboradores, en 1998, realizaron un modelo experimental provocando en animales tratados con ototóxicos una pérdida de las CCI, con conservación de las CCE, observaron cómo las OEA y los microfónicos cocleares eran normales, mientras que los PEATC estaban alterados (10). En la actualidad, se admite que la hipoacusia es de causa retrococlear ya que las OEA y los microfónicos cocleares son positivos, indicando una correcta función de las CCE.

El beneficio del implante coclear (IC) en la NA es dudoso y han sido publicados resultados dispares. Los resultados referidos inicialmente recomendaban ser cautelosos, antes de indicar el IC en la NA. Sin embargo, estudios más recientes demostraban beneficios con el uso del IC, en estos pacientes (11,12).

Ello es probablemente debido a que la NA es un cajón de sastre donde se pueden incluir distintas patologías con afectación de la vía auditiva y no hemos encontrado ningún estu-

dio que ponga de evidencia la localización anatómica de la lesión.

### **HIPOACUSIAS GENÉTICAS. GEN OTOF**

Las hipoacusias de origen genético incluyen un grupo heterogéneo de lesiones con una incidencia aproximada de uno entre dos mil recién nacidos vivos. La mayor parte de las sorderas genéticas congénitas son no sindrómicas y de origen autosómico recesivo (DFNB). Múltiples genes han sido descritos como causa de hipoacusia, siendo las más conocidas y frecuentes las provocadas por alteraciones de la conexina-26 (COHEN, 1995).

### ***La neuropatía auditiva es un trastorno de la audición que engloba distintas alteraciones de la vía auditiva***

Yasunaga, en 1999, reportó una sordera congénita no sindrómica producida por mutación del gen OTOF (Locus DFNB9 en 2P22-P23). Migloli y col., en 2002, describieron la mutación en el Locus Q829X como causa de mutación en homocigosis del gen OTOF, en la población española. Refiere que es la tercera causa más frecuente de la sordera genética prelingual en España (13).

El gen OTOF codifica la otoferlina, que es una proteína citosólica de membrana que se expresa fundamentalmente en las células ciliadas internas del órgano de Corti y en las células ciliadas sensoriales vestibulares tipo I. Se considera que esta proteína está implicada en la sinapsis de estas células sensoriales del oído interno.

### **I.- OBJETIVOS DEL TRABAJO**

Los resultados del implante coclear en la NA muestran resultados muy variables lo que es considerado como un déficit en el diagnóstico topográfico de la lesión. La otoferlina

codificada por el gen OTOF se considera implicada en la sinapsis de la célula ciliada interna por lo que da lugar a una NA periférica y su incidencia es importante en la población española. En consecuencia, en el trabajo planteamos un doble objetivo:

1.- La incidencia del gen OTOF como causa de NA, en nuestra área. Para ello, analizaremos nuestra serie de NA para ver su incidencia en la población valenciana.

2.- El implante coclear debe tener buenos resultados en este grupo de pacientes puesto que la lesión podría ser "saltada" por el IC que presuntamente estimula la primera neurona de la vía auditiva situada en el Ganglio de Corti. Por ello, en este trabajo analizaremos nuestra casuística de la NA provocada por mutación del gen OTOF y si existen diferencias con los resultados de otras NA.

## II.- MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del estudio es prospectivo y retrospectivo, incluyendo pacientes diagnosticados de NA por métodos audiológicos (con OEA presentes y PEATC ausentes) y pacientes de los que, habiendo sido implantados a posteriori, se ha obtenido el diagnóstico de NA por estudio genético que demostraba la mutación del gen OTOF.

El estudio ha sido realizado en un grupo de 16 pacientes. El diseño del estudio ha sido clínico-experimental, con pruebas audiológicas sucesivas en el mismo paciente que servía como su propio control. Además, los resultados han sido comparados con grupos de características similares de pacientes implantados sin patología asociada.

El protocolo de este estudio incluye:

1.- Anamnesis y exploración ORL completa.

2.- Exploración audiológica que incluye otoemisiones transitorias (OEA), PEATC, audiometría tonal y pruebas vocales adaptadas a la edad del paciente.

3.- Exploración radiológica.

4.- Estudio genético.

5.- Estudio neurológico.

6.- Valoración audiológica de las familias implicadas.

La mayoría de las NA que encontramos en nuestro medio presentan la mutación Q829X del gen OTOF (62,5%). La segunda causa en importancia es la hiperbilirrubinemia, que es uno de los factores de riesgo auditivo definido por la CODEPEH (Comisión para la Detección Precoz de la hipoacusia). El resto de las etiologías en nuestra serie la forman la polineuropatía tipo Charcot-Marie-Tooth y los de causa desconocida (figura 1).

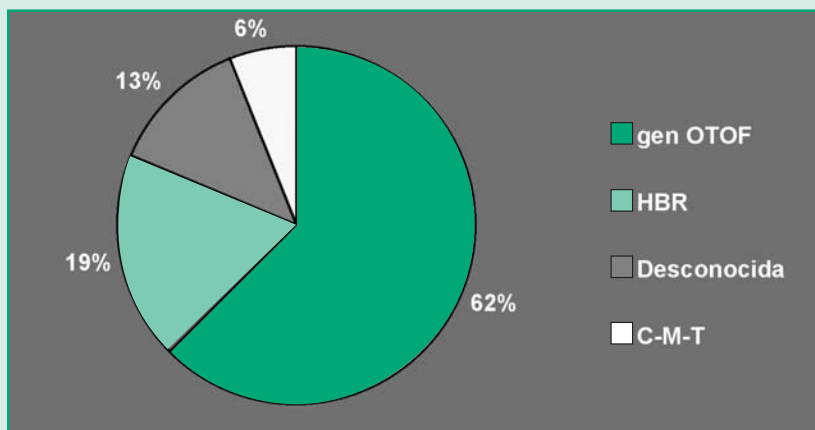


Figura 1.- Etiología de los pacientes.

Los pacientes que presentan la mutación del gen OTOF son 10, todos ellos con una hipoacusia y por mutación del gen OTOF en homocigosis (Q829X/Q829X). La edad de diagnóstico es de 9,1 meses con una desviación típica de +/- 5,04. La evolución de la sordera es estable en el tiempo. El grado de pérdida auditiva es, en todos los casos, profunda bilateral y de comienzo desde el

nacimiento, por lo cual todos ellos son prelinguales. Tres de ellos presentan antecedentes familiares, dos son hermanos y el tercero es una tía por parte materna. No se describen otros posibles factores de riesgo auditivo relacionados con el periodo gestacional o perinatal (CODEPEH).

Las características de estos pacientes se describen en la tabla 1.

**Tabla 1.- Características de los pacientes que presentan la mutación en el gen Otof.**

<i>Paciente</i>	<i>Etiología</i>	<i>Sospecha de comienzo</i>	<i>Evolución de la hipoacusia</i>	<i>Grado de hipoacusia</i>	<i>Edad de comienzo</i>	<i>Historia familiar</i>	<i>Factores de riesgo</i>	<i>Evolución general</i>
1-OTOF	Q829X	10 m	Estable	Profunda	Congénita	Sí	No	Normal
2-OTOF	Q829X	4 m	Estable	Profunda	Congénita	Sí	No	Normal
3-OTOF	Q829X	4 m	Estable	Profunda	Congénita	No	No	Normal
4-OTOF	Q829X	12 m	Estable	Profunda	Congénita	No	No	Normal
5-OTOF	Q829X	18 m	Estable	Profunda	Congénita	No	No	Normal
6-OTOF	Q829X	6 m	Estable	Profunda	Congénita	Sí	No	Normal
7-OTOF	Q829X	10 m	Estable	Profunda	Congénita	No	No	Normal
8-OTOF	Q829X	4 m	Estable	Profunda	Congénita	No	No	Normal
9-OTOF	Q829X	16 m	Estable	Profunda	Congénita	No	No	Normal
10-OTOF	Q829X	7 m	Estable	Profunda	Congénita	No	No	Normal

En la tabla 2 podemos observar los pacientes cuya causa de la hipoacusia es distinta a la del gen OTOF. Encontramos tres pacientes por Hiperbilirrubinemia, uno por una polineuropatía tipo Charcot-Marie-Tooth, en otros 2 casos la causa es desconocida. La sospecha de comienzo de la hipoacusia es variable y oscila desde los 7 días de vida hasta los 11 años. En cuanto a la evolución es más frecuente la forma progresiva, siendo uno de los casos estable. No hemos encontrado antecedentes familiares y sí un factor de riesgo perinatal, la hiperbilirrubinemia, que en un caso llegó a la exanguinotrasfusión.

## **El estudio genético es fundamental para el diagnóstico y tratamiento de la neuropatía auditiva**

En uno de los pacientes diagnosticado a los tres meses de hipoacusia, por presentar OEA positivas y PEATC ausentes, al realizar el seguimiento se observó una evolución regresiva de forma que es un niño, en estos momentos, normoacúsico.

**Tabla 2.- Características de los pacientes con etiología diferente a la genética (grupo no OTOF).**

<i>Paciente</i>	<i>Etiología</i>	<i>Sospecha de comienzo</i>	<i>Evolución de la hipoacusia</i>	<i>Grado de hipoacusia</i>	<i>Edad de comienzo</i>	<i>Historia familiar</i>	<i>Factores de riesgo</i>	<i>Evolución general</i>
1-No OTOF	Desconocida	2 años	Progresiva	Profunda	Postlingual	No	No	Normal
2-No OTOF	PN (C-M-T)	8 años	Progresiva	Profunda	Postlingual	No	No	Catarata bilateral
3-No OTOF	HBR	11 años	Progresiva	Media	Postlingual	No	HBR	Normal
4-No OTOF	HBR (exanguino)	7 días	Estable	Profunda	Congénito	No	HBR	Normal
5-No OTOF	HBR	3 meses	Regresiva	Normoacusia	-----	No	HBR	Normal
6-No OTOF	desconocida	7 años	Progresiva	Profunda	Postlingual	No	No	Normal

### III.- RESULTADOS

De los 16 pacientes diagnosticados han sido implantados 14. Dos no lo ha sido por la normalización de la función auditiva.

La primera programación se realizó al mes de la intervención, comenzando desde este mo-

mento el proceso de rehabilitación auditiva con el IC.

La audiometría previa de cada caso mostraba una hipoacusia severo-profunda bilateral y simétrica, situándose los umbrales tonales fuera del rango de comprensión de la palabra (figura 2).

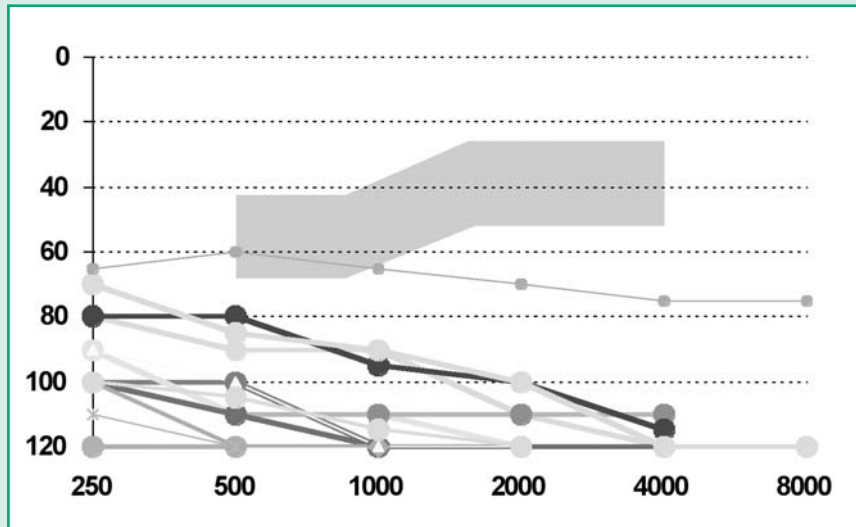
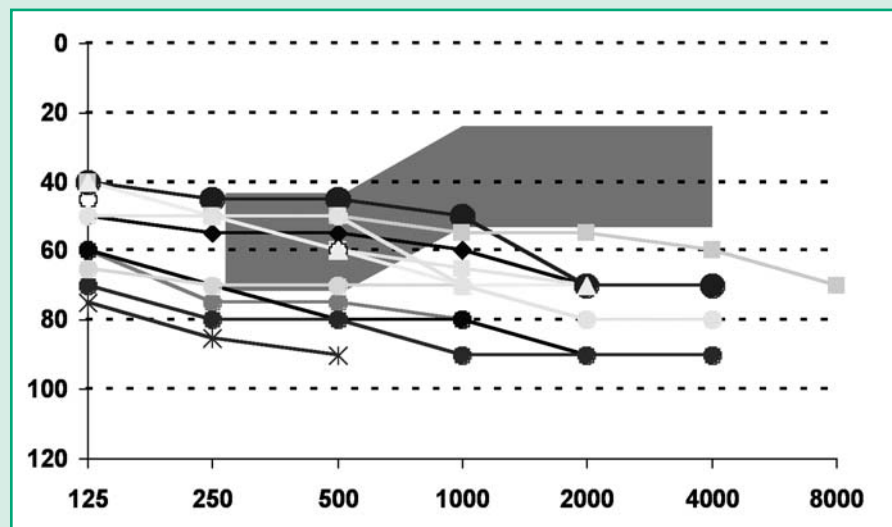


Figura 2.- Audiometrías preimplante.

Las audiometrías realizadas en campo libre con audífonos indican una mejoría del umbral audi-

tivo en todos ellos. Sin embargo, éstos no se encuentran dentro del espectro del habla (figura 3).

Figura 3.- Audiometrías preimplante con audífonos.



Tras la realización del implante, la audiometría en campo libre pone de manifiesto la capacidad de los pacientes para detectar la presencia de so-

nidos, dentro del espectro del habla, que mejora de manera significativa, detectando sonidos a partir de intensidades de 30-40 dB HL (figura 4).

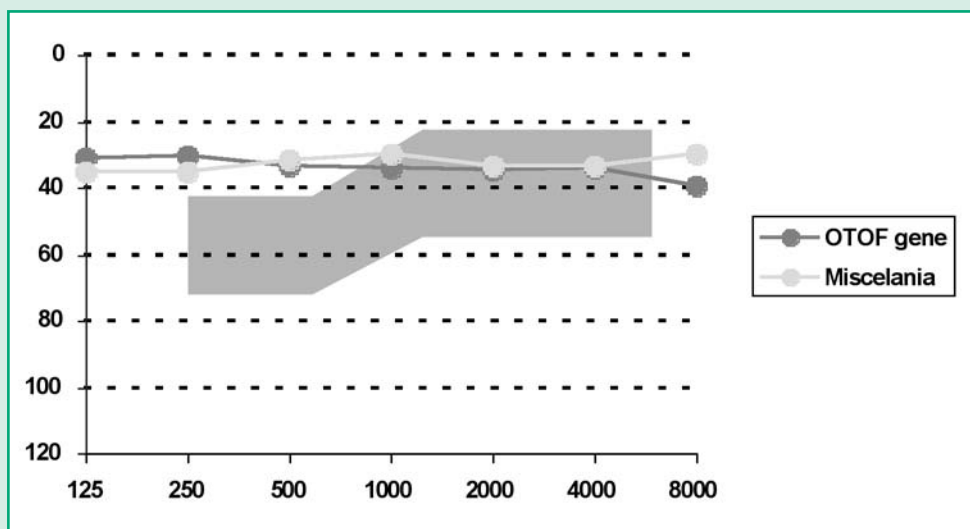


Figura 4.- Audiometrías postimplante.

Para evaluar los resultados con el implante coclear hemos realizado una serie de pruebas verbales adaptadas a la edad y al desarrollo del lenguaje en cada caso. Estas pruebas se han realizado en cabina insonorizada, en campo libre y con los altavoces situados a un metro de la cabeza del paciente. El material se presentó a una intensidad de 65 dB SPL. En niños muy pequeños se realizó además el IT-MAIS/MAIS (escala de integración auditiva significativa para bebés y párvulos). Los resultados reflejan las

conductas que presentan ante el sonido en situaciones cotidianas.

Para el análisis de los resultados con el implante coclear se han dividido a los pacientes en varios grupos dependiendo del tipo de neuropatía auditiva, de la edad de implantación y de su experiencia con el implante coclear.

El primer grupo está formado por dos niños con NA por mutación en el gen OTOF implantados antes de los dos años de edad y con una experiencia con el implante de un año (tabla 3).

Tabla 3.- Resultados en pacientes con un año de experiencia con el implante coclear.

Paciente	Edad de IC	Test de ESP-MBT	Test de ESP-Bisílabos	Test de ESP-Monosílabos	IT-Mais
2-OTOF	24 meses	100%	97%	80%	40/40
1-OTOF	19 meses	50%	12%	0%	39/40



Un segundo grupo está formado por niños con NA por mutación en el gen OTOF con más de un año de experiencia con el implante coclear. Este grupo es el más numeroso y ha sido comparado con un grupo control de 37 niños implantados que presentan una hipoacusia de origen coclear (tabla 4).

Para la media los resultados con el implante coclear son similares en ambos grupos, con buenos resultados.

A medida que la prueba tiene más dificultad el porcentaje de aciertos disminuye de forma similar, no observándose diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 4).

Tabla 4. Resultados en pacientes con más de un año con el implante coclear.

<i>Pacientes</i>	<i>Edad al implante (media)</i>	<i>Experiencia con el IC (años)</i>	<i>Test de percepción temprana de la palabra ESP-MBT</i>	<i>Test de ESP-Bisílabos</i>	<i>Test de ESP-Monosílabos</i>	<i>Test de bisílabos en contexto abierto</i>
Grupo control N: 37	4,32 años	3	94,3%	97%	80%	77%
Casos de NA por gen OTOF N: 6	25,5 meses	3	100%	90,5%	88,8%	79,2%

### ***El trabajo premiado analiza la incidencia de la neuropatía auditiva por gen OTOF y estudia los resultados del implante coclear***

El tercer grupo está compuesto por dos pacientes con NA por mutación en el gen OTOF, uno implantado a los 9 años de edad y el otro a los 24 años que representan el grupo de peor resultado. El primero de ellos, con una experiencia de

tres años con implante coclear tiene una identificación de patrones (ESP test) de un 100%, una identificación de bisílabos de un 90% y de un 70% en monosílabos, todos ellos en contexto cerrado. Sin embargo, el reconocimiento de bisílabos en listas abiertas sin apoyo es del 10%.

El segundo de ellos es una mujer implantada a los 24 años. En este caso, el beneficio con el implante coclear es muy limitado, ya que no le permite la comprensión del habla. Sin embargo, se produce una mejora en la lectura labial utilizando el implante coclear, comparado con el audífono (figura 5).

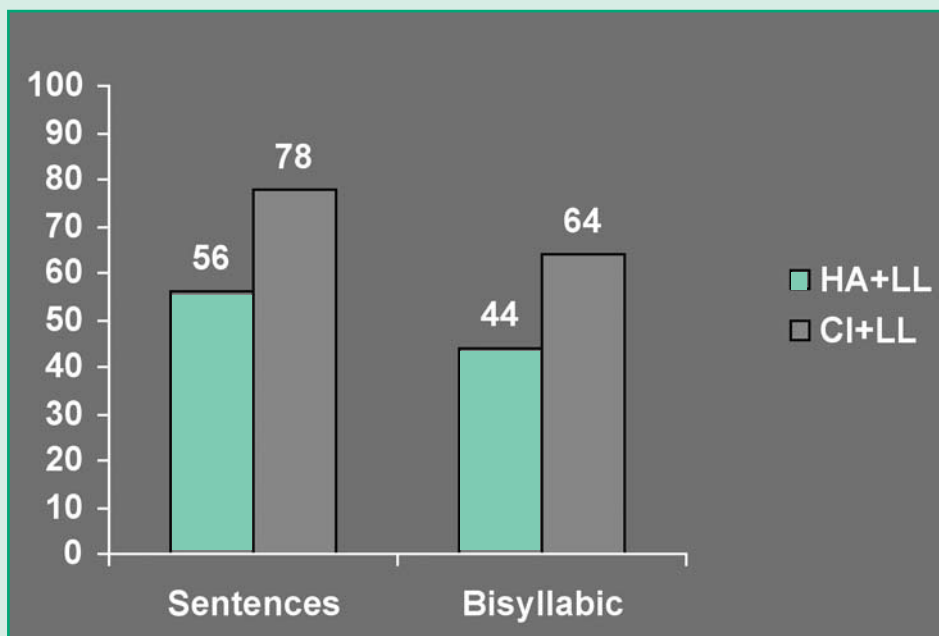


Figura 5.- Resultados con audífono y con IC, siempre con apoyo de labiolectura.

Por último, hemos comparado los resultados del IC en los pacientes con NA por mutación en el gen OTOF con el grupo con NA por otra causa (tabla 5 y 6). Los resultados del implante coclear se han clasificado en bueno, pobre o medio, dependiendo de los resultados en la comprensión de bisílabos en listas abiertas:

- Pobre: menos del 20% de comprensión de bisílabos
- Medio: 50-60% de comprensión de bisílabos
- Bueno: 70-90% de comprensión de bisílabos, y
- Muy bueno: más de un 90% de comprensión de bisílabos.

En los casos de NA por mutación en el gen OTOF, los resultados tras el implante coclear son muy homogéneos y dependen fundamentalmente de la edad de implantación (tabla 5).

Los resultados del implante coclear en los pacientes con NA debido a otras etiologías es

### **La hipoacusia provocada por mutación del gen OTOF es la causa más frecuente de neuropatía auditiva en la muestra estudiada (62,5%)**

heterogéneo. Uno de estos casos se trata de un paciente con una enfermedad de Charcot-Marie-Tooth con un beneficio del implante coclear pobre. El otro caso es de etiología desconocida, se trata de un adulto con una audiometría tonal casi normal y con una discriminación auditiva prácticamente nula. El resto son dos pacientes con hiperbilirrubinemia y etiología desconocida, siendo bueno el resultado (tabla 6).

**Tabla 5.- Resultados del IC en los pacientes con NA por mutación en el gen OTOF.**

<i>Paciente</i>	<i>Edad de comienzo</i>	<i>Etiología</i>	<i>Edad de IC</i>	<i>Tipo de IC</i>	<i>Experiencia con el IC</i>	<i>Resultado postimplante</i>
1-OTOF	Congénita	Q829X	24 meses	N24k	1 año	Medio
2-OTOF	Congénita	Q829X	19 meses	N24C	6 meses	Muy bueno
3-OTOF	Congénita	Q829X	28 meses	N24M	3 años	Bueno
4-OTOF	Congénita	Q829X	37 meses	N24M	2 años	Bueno
5-OTOF	Congénita	Q829X	9 años	N24M	3 años	Pobre
6-OTOF	Congénita	Q829X	31 meses	N24M	3 años	Bueno
7-OTOF	Congénita	Q829X	17 meses	N24CA	1 años	Bueno
8-OTOF	Congénita	Q829X	24 años	Med-EI 40+	1 año	Pobre
9-OTOF	Congénita	Q829X	24 meses	CII	3 años	Bueno
10-OTOF	Congénita	Q829X	24 meses	CII	3 años	Bueno

**Tabla 6.- Resultados en grupo NA miscelánea.**

<i>Paciente</i>	<i>Edad de comienzo</i>	<i>Etiología</i>	<i>Edad de IC</i>	<i>Tipo de implante</i>	<i>Experiencia con IC</i>	<i>Resultado post IC</i>
1-No OTOF	Postlingual	Desconocida	15 años	Med-EI 40+	8 años	Bueno
2-No OTOF	Postlingual	PN (C-M-T)	25 años	N22	2 años	Medio
4-No OTOF	Congénita	HBR	18 meses	CII	6 meses	Bueno
5-No OTOF	Postlingual	Desconocida	53 años	N24CA	1 año	Pobre

En nuestros casos de NA por mutación del gen OTOF, los reflejos estapediales preoperatorios están ausentes y tras el IC encontramos una recuperación

del reflejo en todos ellos. Asimismo, se observa una adecuada y buena respuesta en el test de telemetría de respuesta neural (NRT) (tabla 7).

**Tabla 7.- Reflejos estapediales pre e introoperatorios.**

<i>Paciente</i>	<i>Edad de IC</i>	<i>Tipo de IC</i>	<i>Oído implantado</i>	<i>Reflejo estapedial preoperatorio</i>	<i>Reflejo estapedial intraoperatorio</i>	<i>Telemetría de respuesta neural</i>
1-OTOF	24 meses	N24K	OI	Ausente	215 SL	195 SL
2-OTOF	19 meses	N24C	OD	Ausente	190 SL	185 SL
3-OTOF	28 meses	N24M	OD	Ausente	190 SL	174 SL
4-OTOF	37 meses	N24M	OD	Ausente	215 SL	180 SL
5-OTOF	9 años	N24M	OD	Ausente	195 SL	197 SL
6-OTOF	31 meses	N24M	OD	Ausente	200 SL	180 SL
17-OTOF	17 meses	N24CA	OD	Ausente	200 SL	205 SL
8-OTOF	24 años	MED-EL40+	OD	Ausente	Presente	185 SL
9-OTOF	24 meses	CII	OD	Ausente	Presente	179 SL
10-OTOF	24 meses	CII	OD	Ausente	Presente	195 SL

#### IV.- DISCUSIÓN

La NA es una entidad clínica descrita recientemente y caracterizada por la existencia de test audiológicos, tanto objetivos como conductuales, compatibles con un desorden del nervio auditivo (14,16). La localización de la lesión a lo largo de la vía auditiva es fundamental para poder realizar un tratamiento efectivo (17,18).

La hipoacusia provocada por mutación del gen OTOF es la causa más frecuente de NA en nuestra serie (62,5%). Por otro lado, es la tercera causa de sorderas genéticas de nuestra casuística, detrás de la mutación de las diversas conexinas y la hipoacusia mitocondrial, lo que coincide con los resultados de Migliosi y col. en España (13).

La hipoacusia que presentan los casos de NA por gen OTOF es una hipoacusia neurosensorial profunda bilateral y congénita en todos los casos. Esto contrasta con la hipoacusia de otras NA, que suelen ser progresivas e incluso presentar recuperaciones en su evolución como en uno de nuestros pacientes con hiperbilirrubinemia. La mayor parte de nuestros casos no han presentado antecedentes familiares, puesto que se trata de una enfermedad de transmisión autosómica recesiva (8). En tres casos existían familiares afectados: dos de los pacientes eran hermanos y el otro tenía un antecedente materno.

En todos nuestros casos de NA por mutación del gen OTOF no encontramos preoperatoriamente reflejo del estribo. La recuperación de este reflejo fue comprobada intraoperatoriamente, así como la existencia de una buena respuesta en el test de telemetría de respuesta neural (NRT), pruebas que habitualmente realizamos para comprobar el buen funcionamiento del IC. Esto se puede interpretar como una recuperación funcional de la vía auditiva mediante la estimulación con el IC.

### ***La neuropatía auditiva por mutación en el gen OTOF obtiene buena respuesta al tratamiento con implante coclear***

Consideramos que los buenos y homogéneos resultados obtenidos con el IC en los casos de NA por alteración del gen OTOF en nuestra casuística avalan la localización de la otoferlina en la sinapsis de la célula ciliada interna. No obstante, como en otras hipoacusias neurosensoriales profundas y bilaterales, el resultado del IC en la NA por gen OTOF viene condicionado por otras variables, tales como el tiempo de duración de la hipoacusia, observándose en nuestra serie mejores resultados en los pacientes implantados precozmente como sucede en otras hipoacusias prelinguales.

En nuestra serie de NA no provocadas por el gen OTOF, observamos cómo en dos de nuestros casos el resultado del implante coclear ha sido deficiente. Uno de ellos era de etiología desconocida y el beneficio con el implante coclear ha sido muy deficiente; se trataba de un adulto que podría incluirse en las disincronías auditivas clásicas, con audiometría tonal casi normal y discriminación auditiva prácticamente nula. El otro caso se trata de un paciente con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth que presentó un beneficio escaso con el implante coclear. Hay que señalar que en dos casos con hiperbilirrubinemia el resultado es bueno, y consideramos que esto es debido a que las lesiones en estos pacientes se hallaban localizadas en zonas altas de la vía auditiva, lo que coincide con la opinión de otros autores (6, 8 y 9).

## V.- CONCLUSIONES

De los datos obtenidos en los estudios genéticos de la hipoacusia prelingual, del análisis de la correlación genotipo-fenotipo de los casos identificados como de origen hereditario y de los resultados obtenidos mediante el uso de implante coclear podemos establecer las siguientes conclusiones:

- La mutación en el gen OTOF Q829X se presenta en homocigosis de herencia autosómica recesiva y produce una hipoacusia congénita severo-profunda

- El implante coclear es un tratamiento eficaz para la hipoacusia profunda y bilateral. En las hipoacusias de origen coclear su eficacia ha sido demostrada por la experiencia de los distintos centros implantadores.

- La NA con origen en el gen OTOF tiene una buena respuesta al implante coclear de forma que no se observan diferencias con el grupo control formado por pacientes también prelinguales con un tiempo de experiencia con el implante coclear similar.

- No se observan complicaciones intra ni perioperatorias, en nuestra serie, siendo una técnica quirúrgica fiable y segura.

- En cuanto al pronóstico del tratamiento de estos pacientes, va a depender de la edad de implantación.

- Dos pacientes con una edad de implantación superior a los seis años presentan unos resultados más pobres que los implantados por debajo de esta edad crítica. Esta misma situación ocurre en las hipoacusias con lesiones a nivel coclear.

- Se puede interpretar como una recuperación funcional de la vía auditiva, la aparición del reflejo estapedial y la buena respuesta en el test de telemetría de respuesta neural (NRT), pruebas que habitualmente se realizan para comprobar el buen funcionamiento del IC.

- En los pacientes de NA con causa no OTOF los resultados con el IC no son tan buenos y homogéneos como en la casuística del gen OTOF.

- El estudio genético tiene una gran importancia tanto en el diagnóstico como en el tratamiento y pronóstico de los pacientes con NA.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Kraus N, Ozdamar V, Stein L, Reed N. Absent auditory brain stem response: peripheral hearing loss or brain stem dysfunction? *Laryngoscope* 1984; 94:400-406.
2. Starr A, Picton T, Sininger Y, et al. Auditory neuropathy. *Brain* 1996; 119:741-753).
3. Starr A. The neurology of auditory neuropathy: a new perspective on hearing disorders. 1ª ed. Singular Thomson Learning 2001; 37-50.
4. Rodríguez Ballesteros M, Del Castillo FJ, Martín Y, Moreno A, Morera C, Morant A, et al. Auditory neuropathy in patients carrying mutations in the otoferlin gene. *Human mutation* 22:451-456 (2003).
5. Kraus N. Auditory neuropathy: an historical and current perspective. En: Sininger Y, Starr A, eds. *Auditory neuropathy: a new perspective on hearing disorders*. 1ª ed. Singular Thomson Learning 2001; 1-14.
6. Rungby J.A.; Skibsted R.; Johsen T.; Kammergaard L.P. et al. Hearing loss in hereditary motor and sensory neuropathy: a review. *Journal of Audiological Medicine* 1999. 6,3: 131-141.
7. Berlin C. Auditory neuropathy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 6: 325-329.
8. Sininger Y, Oba S. Patients with auditory neuropathy: who are they and what can they hear? En: Sininger Y, Starr A eds. *Auditory neuropathy: a new perspective on hearing disorders*. 1ª ed. Singular Thomson Learning 2001; 15-36.
9. Hood L. Auditory neuropathy. What is it and what can we do about it? *Hear J* 1998; 51: 8-10.
10. Harrison RV. An animal model of auditory neuropathy *Ear Hear* 1998; 19:355-356.
11. Miyamoto RT, Kirk KI, Renshaw J, et al. Cochlear implantation in auditory neuropathy. *Laryngoscope* 1999; 109:181-185
12. Shalloo JK, Peterson A, Facer GW, et al. Cochlear implant in five cases of auditory neuropathy: postoperative findings and progress. *Laryngoscope* 2001; 111:555-562.
13. Migliosi V, Modamio-Hoybjør S, Moreno-Pelayo MA, et al. Q829X, a novel mutation in the gene encoding otoferlin (OTOF), is frequently found in Spanish patients with prelingual non-syndromic hearing loss. *J Med Genet* 2002; 39: 502-506.
14. Yasunaga S, Grati M, Cohen-Salmon M, et al. A mutation in OTOF, encoding otoferlin, a fer-1-like protein, causes DFNB9, a nonsyndromic form of deafness. *Nat Genet* 1999; 21: 363-369.
15. Varga R, Kelly PM, Keats BJ, et al. Non-syndromic recessive auditory neuropathy is the result of mutations in the otoferlin (OTOF) gene. *J Med Genet* 2003; 40:45-50.
16. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2000 Position Statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 2000; 106: 798-871.
17. Berlin C. Auditory neuropathy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 6: 325-329
18. Rance G, Beer DE, Cone-Wesson B, Shepherd RK, Dowel RC, King AM, et al. Clinical findings for a group of infants and young children with auditory neuropathy. *Ear Hear* 1999; 20: 482-252.

