



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Evolución del tratamiento farmacológico y quirúrgico de la sordera

Pedro Clarós Blanch

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**Facultad de Farmacia y
Ciencias de la alimentación.**

Departamento de Farmacia y Tecnología
Farmacéutica y Físicoquímica

Evolución del tratamiento farmacológico y quirúrgico de la sordera



Pedro Clarós Blanch
2018



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

**FACULTAD DE FARMACIA Y CIENCIAS
DE LA ALIMENTACIÓN**

**Evolución del tratamiento
farmacológico y quirúrgico
de la sordera**



Programa de doctorado:
Investigación, Desarrollo y
Control de Medicamentos

**Evolución del tratamiento
farmacológico y quirúrgico
de la sordera**

Memoria presentada por Pedro Clarós Blanch para
optar al título de doctor por la Universidad de Barcelona

Directoras:

Dra. .M^a Angels Calvo Torras

Dra. Anna Maria Carmona i Cornet

Tutora:

Dra. Anna María Carmona i Cornet

Doctorando:

Pedro Clarós Blanch
Julio 2018

A mis padres, a los que no olvidaré nunca
A mi esposa, a mis hijos y mis nietos

Agradecimientos.

- A mi familia que me ha permitido, animado y ayudado a presentar esta tesis doctoral para acceder al grado de Doctor en Farmacia por la Universidad de Barcelona
- A mi querido padre, que hace 45 años me estimuló a obtener el grado de Doctor en Medicina y Cirugía y que hoy estaría muy contento en saber que aspiro a un segundo doctorado.
- A mi hermano Andrés que me ha permitido dedicarme todo el tiempo que he necesitado a realizar esta segunda tesis doctoral.
- A mis directoras de tesis las Dras. Anna María Carmona y M^a Angels Calvo por su excelente dirección, por sus oportunos consejos y por dedicarme su escaso tiempo libre.
- A los miembros de la Clínica Clarós, especialmente los médicos residentes extranjeros becados en formación, mi secretaria e informático que han colaborado en la preparación del material clínico necesario para la elaboración de esta tesis.
- A todo el equipo del Centro de implantes cocleares de Clínica Clarós, en especial a las logopedas y especialistas en la programación de los implantes cocleares e implantes de oído medio, Carmen Pujol y Astrid Clarós.

“El honor es propiedad del alma y el alma es propiedad de Dios”.
(Alcalde de Zalamea)

Índice

Tabla de abreviaturas	V
Resumen	IX
Summary	X

1. Introducción	1
1.1 Fármacos ototóxicos	2
1.2. Antibióticos aminoglucósidos	3
1.3 Estudio topográfico de las lesiones ototóxicas	5
1.3.1. Generalidades	5
1.3.2. Descripción de las lesiones	6
1.4. Patogenia	8
1.4.1. Aspectos celulares y moleculares de la acción tóxica de los AAG.	8
1.4.2. Inhibición reversible de la transducción mecánico-eléctrica.	9
1.4.3. Bloqueo reversible de los canales de Ca^{+2} .	9
1.4.4. Inhibición reversible de los receptores colinérgicos.	9
1.5. Evolución y clínica.	11
1.6. Diuréticos de asa.	11
1.7. Interacción entre diuréticos de asa y aminoglucósidos	12
1.8. Factores de riesgo	13
1.8.1. Factores dependientes del médico	14
1.8.2. Factores dependientes del paciente	15
1.8.3. Pacientes con mayor riesgo de ototoxicidad	16
1.9. Ototoxicidad local	17
1.10. Fármacos antineoplásicos.	17
1.11. Consideraciones	18
1.12. Regeneración de las células ciliadas del oído interno mediante la terapia génica con CGF 166.	20
1.13. Factores de crecimiento	21
1.14. Criterios de inclusión	22

1.15. Otros fármacos que pueden actuar regenerando los daños del oído interno	23
1.16. El efecto de las vitaminas.	24
1.17. Consideraciones.	24
1.18. Tratamiento de la sordera profunda mediante implante coclear	25
1.18.1. La audición normal	25
1.18.2. Conceptos históricos	31
1.18.3. Selección de candidatos. Indicaciones. Criterios.	37
1.18.4. Consideraciones	44
2. Objetivos y justificación	45
2.1. Objetivos	45
2.2. Investigación y desarrollo del “ Status questionis”	45
2.3. Justificación del tema escogido	46
3. Materiales y métodos	47
3.1. Estudio con pacientes afectos de sordera brusca.	47
3.2. Estudio con pacientes afectos de síndrome de la dilatación del acueducto del vestíbulo	48
3.3. Estudio con pacientes afectos del síndrome de Jervell y Lange-Nielsen	49
3.4. Estudio con pacientes sordos profundos implantados cocleares.	49
4 Resultados	53
4.1. Sordera súbita y antivirales	53
4.2. Sordera y síndrome de EVA	55
4.3. Hipoacusia y síndrome de Jervell Lange-Nielsen	57
4.4. Integración social de los pacientes sordos implantados	60
4.5. Implantes de oído medio	65
4.5.1. Tipos de implantes de oído medio	65
4.5.2. Técnica quirúrgica	74
4.5.3. Consideraciones	90
4.6. Implantes de conducción ósea	91
4.6.1. Características del implante Bonebridge®	92
4.6.2. Consideraciones	97

5. Discusión	101
5.1. Sordera súbita	101
5.2. Síndrome de la dilatación del acueducto del vestíbulo	105
5.3. Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (JLN)	108
5.4. Integración social de los implantados cocleares. 15 años después.	112
6. Conclusiones	115
6.1. Tratamiento farmacológico de la sordera súbita con antivirales	115
6.2. El implante coclear en pacientes con hipoacusia profunda debida a la dilatación del acueducto del vestíbulo (EVA).	115
6.3. Tratamiento farmacológico y quirúrgico de la hipoacusia neurosensorial bilateral profunda en los pacientes afectados del síndrome de Jervell y Lange-Nielsen.	116
6.4. Integración social de los pacientes sordos bilaterales, 15 años después de su implantación.	117
7. Bibliografía	119
Anexo	129
Publicaciones	131

Tabla de abreviaturas

AAG:	Antibióticos amino glucósido
ABG:	<i>Air bone gap</i>
ABGs:	<i>Air bone gaps</i>
AC:	Conducción aérea
ACHIS:	Receptores acetilcolina
Ad5:	Adenovirus recombinante
ADNc:	ADN complementario
Aines:	Antiinflamatorios no esteroideos
AM 111:	<i>Auris Medical 111</i>
AMEI:	<i>Active Middle Ear Implants</i>
ASA:	Diuréticos que actúan en el asa de Henle
Athoh1:	Gen que activa las células ciliadas externas
ATP:	Receptores antipurinérgicos
BAHA:	<i>Bone Anchored Hearing Aid</i>
BC:	<i>Bone Conduction</i>
Ca ²⁺ :	Ión calcio
CAP:	<i>Categories Auditory Performance</i>
CCE:	Células ciliadas externas
CCI:	Células ciliadas internas
CGT166:	(<i>Celular Growth Factor</i>). Factor de crecimiento celular
CIC:	Centro de implantes cocleares
CRP:	Proteína C reactiva
CSM:	<i>Combined Sections Meeting</i>
DDS:	<i>Direct Drive Simulator</i>
DFNB4:	Gen de <i>EVA</i> y Síndrome de Pendred
DPOAE:	Productos distorsión otoemisiones acústicas espontánea
EBV:	Virus Epstein Barr
ECG:	Electrocardiograma
EVA:	<i>Enlarged Vestibular Aqueduct</i>
FDA:	<i>Food and Drugs Administration</i>
FMT:	<i>Floating mass transducer</i>
G0:	Células en fase inactiva
G1:	Células en actividad

Tabla de abreviaturas

Gen A1555G:	Gen de mutación para la sordera
Hath1:	<i>Transcription Atonal Human</i>
HL:	<i>Hearing Loss</i>
HNS:	Hipoacusia neurosensorial
HNSB:	Hipoacusia neurosensorial bilateral
HSV1:	Virus del Herpes Simple 1
Hz:	Hertzio
IC:	Implante coclear
ICB:	Beneficios del implante coclear
ICD:	<i>Intra Cardiac Defibrillator</i>
IR:	<i>Index Retrieval</i>
JLNS:	Síndrome Jervell Large-Nielsen
K ⁺¹ :	Ión potasio
LQTS:	Síndrome QT largo
Mg ⁺² :	Ión magnesio
MHRA:	<i>(Medicines and Healthcare Regulatory Agency.)</i>
	Agencia reguladora de medicamentos y productos sanitarios
MRI:	Resonancia magnética
NIH OBA:	<i>National Institute Health</i>
NIM:	<i>Nerve monitoring</i>
NRT:	<i>Neural telemetry Response</i>
NT-3:	Neurotróficos 3
OA:	Ondas acústicas
OW:	<i>Oval Window</i>
PA:	Potenciales de acción
PDS:	Síndrome de Pendred
PEACE:	Potenciales evocados auditivos corticales
PEATC:	Potenciales evocados auditivos del tronco cerebral
PITCH:	Tono
PORP:	Prótesis osicular parcial
PTA:	<i>Pure Tone Air</i>
rRNA:	Ácido ribonucleico ribosómico
RW:	<i>Round Window</i>

Tabla de abreviaturas

SD: *Sudden deafness*

SDT: *Speech detection thresholds*

SG: Estría Ganglionar

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

SV: Estría Vascularis

TAC: Tomografía axial computarizada

TGF: *Transforming Grown Factor*

TMP: Tetrametilpirazina

TORP: Prótesis osicular total

tRNA: Ácido Ribonucleico de transferencia

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VORP: *Vibrating ossicular prosthesis*

VSB: Vibrant Soundbridge®

Resumen

Los trastornos del oído, en especial la sordera, constituyen un tema de vital importancia que ha evolucionado espectacularmente en los últimos años. Se han podido conocer sus causas y, como consecuencia, evitar y tratar sus secuelas. En esta tesis doctoral se exponen las causas de las lesiones de las células del oído interno, se investigan los diferentes mecanismos que permiten prevenir o evitarla y, en su caso, corregir las lesiones irreversibles que produce esta gran discapacidad. Así mismo se recogen los aspectos históricos, farmacológicos y quirúrgicos que se han producido en los últimos años.

En la introducción de la tesis se tratan algunos aspectos farmacológicos tales como la ototoxicidad causada por los fármacos o las terapias de la regeneración de las células ciliadas del oído interno mediante factores regeneradores, también llamados factores de crecimiento (GF). Se incluyen además los aspectos quirúrgicos novedoso y exitoso del tratamiento de la sordera profunda mediante el implante coclear y de los diferentes tipos de implantes de oído medio, tales como los de cadena osicular y los de conducción ósea.

La segunda parte está dedicada a los resultados de los estudios del autor donde se revisan los aspectos farmacológicos que suponen la administración de los antivirales en el tratamiento de la sordera súbita, así como el uso del implante coclear, el avance más importante en otología de todos los tiempos, que permite adquirir o recuperar la audición de los pacientes sordos profundos, en especial en un colectivo de pacientes sindrómicos, tales como los afectados por el síndrome de la dilatación del acueducto de vestíbulo y en otras anomalías como las del Síndrome cardio-otológico de Jervell and Lange- Nielsen, completando la tesis con la valoración de la integración social de los pacientes sordos profundos, 15 años después de su implantación coclear demostrando su gran eficacia en el desarrollo social, universitario y de integración profesional de estos pacientes con un gran hándicap.

Summary

Ear disorders, especially deafness, constitute a vitally important issue that has evolved dramatically in recent years. It has become possible to know their causes and, as a consequence, avoid and treat their sequels. In this doctoral thesis the causes of internal ear cells lesions are shown, the different mechanisms that prevent them are investigated, and, if appropriate, possible treatment of irreversible lesions related to this great disability is explained. Likewise, the historical, pharmacological and surgical aspects that have occurred in recent years are included.

In introduction of the thesis some pharmacological aspects are covered, such as the ototoxicity caused by drugs or regeneration of the ciliated cells of the inner ear through the therapy with regenerative factors, also called growth factors (GF). It also includes the latest and most successful surgical aspects of the treatment of deep deafness through the cochlear implant and the different types of middle ear implants, such as ossicular chain and bone conduction implants.

The second part is dedicated to the results the author to complete the pharmacological aspects of the topic, such as the administration of antivirals in the treatment of sudden deafness, as well as the use of the cochlear implant, which is the most important progress in otology of all time. Such progress allows acquiring or recovering the hearing of deep deaf patients, especially in a group of syndromic patients, like those with the syndrome of dilatation of the vestibule or other anomalies such as Jervell and Lange-Nielsen syndrome, to complete this thesis, we include the results of the social integration of profoundly deaf patients 15 years after their cochlear implantation, demonstrating its great effectiveness and social, educational and professional success of these patients despite such a significant disability.

1. Introducción

Se define la ototoxicidad como las perturbaciones transitorias o definitivas de la función auditiva, vestibular, o de las dos a la vez, inducidas por sustancias de uso terapéutico (1).

Son muchos los trabajos de investigación que se han dedicado a este tema quedando aún dudas por resolver debido a las complejas consecuencias donde está envuelto el daño cócleo-vestibular.

El propósito de esta revisión es presentar las últimas teorías que tratan de explicar desde el punto de vista de la farmacocinética-farmacodinamia, biología celular y molecular, el mecanismo por el cual actúan los fármacos involucrados.

Lo anteriormente señalado tiene como fin que los últimos adelantos en esta materia, permitan una mejor comprensión que nos lleve a una práctica clínica más segura con relación a la ototoxicidad medicamentosa, dando a conocer los cuidados y precauciones que se deben tomar antes de administrar un fármaco que se reconoce ototóxico, que puede tener graves consecuencias en la calidad de vida de nuestros pacientes.

Estamos viviendo en una época donde el mercado farmacéutico, día a día, nos ofrecen nuevas opciones terapéuticas que se presentan con múltiples ventajas sobre sus antecesores. Sin embargo, esto no ocurre con los amino glucósidos, fármacos que se usan desde 1944 (estreptomina) y que se han mantenido en vigencia en la práctica clínica. Pero que, aún hoy, hay muchos aspectos que necesitamos saber de ellos debido a que están asociados a graves complicaciones tales como la ototoxicidad que debemos reconocer en forma oportuna (1).

El propósito de ésta revisión es hacer una puesta al día, no sólo para el médico especialista sino, también, para los farmacéuticos en los que el uso de los amino glucósidos es frecuente, poniendo énfasis en su potencial daño cócleo-vestibular.

1.1 Fármacos

Se han descrito en la literatura una larga lista de fármacos (2) a los que se atribuye como reacción adversa algún grado de ototoxicidad, de los cuales vamos a revisar en extenso las familias de fármacos que presentan mayor asociación, como son los antibióticos aminoglucósidos (AAG) y diuréticos de asa (Tabla I)

Tabla I: fármacos más frecuentes causantes de ototoxicidad (10)

Aminoglucósidos. AAG	Estreptomicina Dihidroestreptomicina Minocilina Gentamicina Neomicina Tobramicina Amikacina Netilmicina Kanamicina Sisomicina Vancomicina Polimixina B Polimixina E (Colistina)
Diuréticos	Furosemida Acetazolamida Ácido Etacrínico Bumetanida Piretanida Torasemida
Aines (Antiinflamatorios no esteroides)	Indometacina Naproxeno Fenoprofeno Ácido Metanámico Piroxicam
Derivados de la quina (antimaláricos)	Quinina Cloroquina Pirimetamina Hidrocloroquina
Antineoplásicos	Cisplatino Mostaza Nitrogenada Bleomicina Carboplatino Dactinomicina Droloxifeno Vincristina Misonidazol Ciclofosfamida Ifosfamida Metotretato

1.2 Antibióticos aminoglucósidos

Esta familia merece ser mencionada en primer lugar no tan solo por su importancia histórica sino también clínica.

Los aminoglucósidos pueden causar ototoxicidad que, en ocasiones, es irreversible. Las alteraciones auditivas son consecuencia de la destrucción de las células sensoriales del oído interno, ya sea a nivel de la cóclea o de los órganos vestibulares.

En la actualidad, aunque pueden utilizarse en modo de monoterapia, se utilizan, fundamentalmente, en combinación con los betalactámicos en infecciones graves.

Los conocimientos sobre los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos han sugerido su uso en monodosis, cuya eficacia ha sido similar a la administración en multidosis además de presentar menor toxicidad (3).

Los efectos adversos más comunes de los AAG son la **nefrotoxicidad** y la **ototoxicidad**, de las cuales es, ésta última, la que menos importancia se le presta, principalmente por su desconocimiento, pero sus efectos son muy nefastos para el paciente y sus relaciones con los demás.

Fue la tuberculosis la que originó, al final de la Segunda Guerra Mundial, en 1944, el uso de la Estreptomina. Ésta, en un comienzo, se usó en altas dosis en los pacientes con tuberculosis, que si bien conseguían sobrevivir, presentaban oscilopsias y vértigos rotatorios (2).

Posteriormente aparecieron el resto de integrantes de esta familia farmacológica, todos ellos con un grupo amino, lo que les confiere su carácter básico, responsable de su actividad anti-bacterias Gram negativas, pero también de sus efectos tóxicos sobre el oído interno y el riñón.

Su estructura química se compone de aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un alcohol cíclico hexagonal con grupos amino (aminociclitol) (3). Su estructura no es susceptible de modificación sin perder su actividad antimicrobiana.

Se ha visto que los diferentes AAG presentan, todos, un cierto grado de toxicidad coclear y/o vestibular dependiendo del AAG que consideremos.

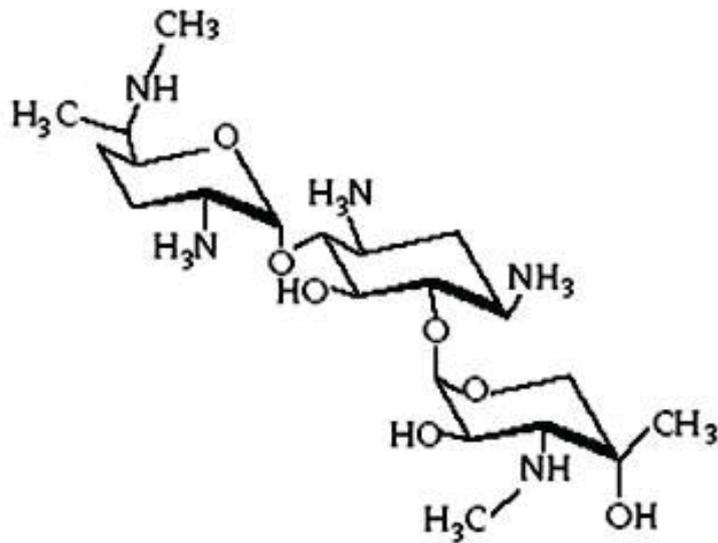


Figura 1. Molécula de la Gentamicina (10)

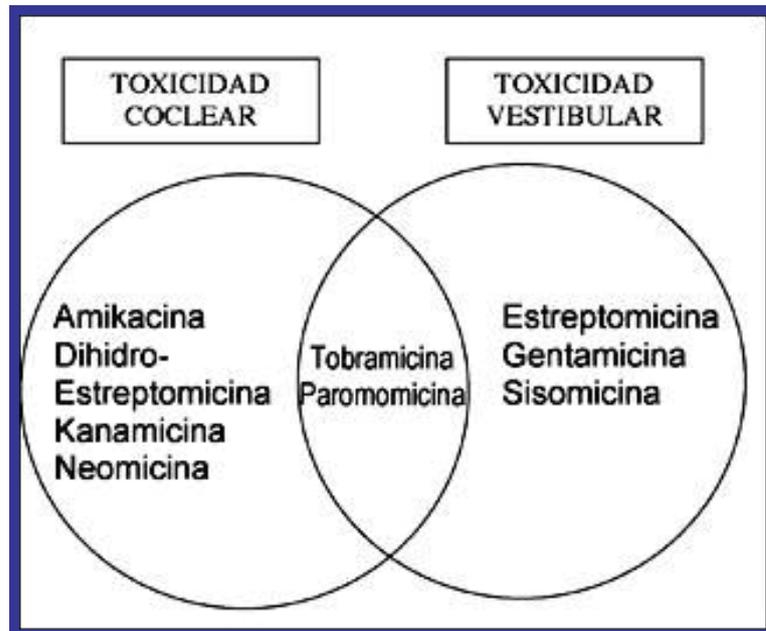


Figura 2. Diferentes afectaciones de la toxicidad de los AAG (10)

Los aminoglucósidos no se absorben por el tracto gastrointestinal, de manera que hay que administrarlos por vía intramuscular o endovenosa. Se distribuyen libremente en el espacio vascular y de forma relativamente libre en el líquido intersticial de la mayoría de los tejidos, debido a su escasa unión a proteínas y alto nivel de solubilidad. Atraviesan escasamente las membranas biológicas con la excepción de las células tubulares renales y las del oído Interno, que muestran una cinética de captación de aminoglucósidos saturable (4).

La administración en forma de aerosol consigue, en la secreción bronquial, mayor concentración que la administración parenteral, con menos ototoxicidad y nefrotoxicidad (3). Todos los aminoglucósidos son excretados por filtración glomerular sin alteración metabólica previa.

Los aminoglucósidos muestran un patrón de actividad bactericida que es dependiente de la concentración alcanzada y no del tiempo de exposición. Por tanto, el objetivo del tratamiento con aminoglucósidos es dar la dosis más alta posible para conseguir actividad bactericida, bordeando el límite inferior de su toxicidad.

La acción de los aminoglucósidos comprende una interacción inicial con la superficie externa de la membrana celular bacteriana, el transporte a través de la membrana interna y, finalmente, la unión a la subunidad 30 S de los ribosomas bacterianos, que inhibe la síntesis de las proteínas, conduce finalmente a la muerte del microorganismo (5).

Los aminoglucósidos se vienen administrando, clásicamente, mediante la pauta de multidosis a los pacientes con una función renal normal, sin embargo, diversos estudios han ido demostrando en las dos últimas décadas que también es eficaz la pauta de monodosis, utilizando intervalos de 24 horas observándose que las monodosis eran iguales de eficaces y tenderían a ser menos nefrotóxicas que las pautas en multidosis (5).

1.3 Estudio topográfico de las lesiones

1.3.1. Generalidades.

El uso de la microscopía óptica con contraste de fase, ha mostrado, de manera más precisa, la localización de las lesiones de los AAG en el oído interno:

- Destrucción selectiva de las células sensoriales, en el órgano de Corti, esencialmente de las células ciliadas externas (CCE), cuya función es la auditiva (5) (Fig. 3).
- Y en los órganos vestibulares, concretamente en las células de la mácula sacular, en el caso de la gentamicina (5).

Al mismo tiempo la microscopía electrónica de transmisión, complementa lo anteriormente señalado con los cambios en la ultraestructura de las células sensoriales secundarias al uso de aminoglucósidos (1).

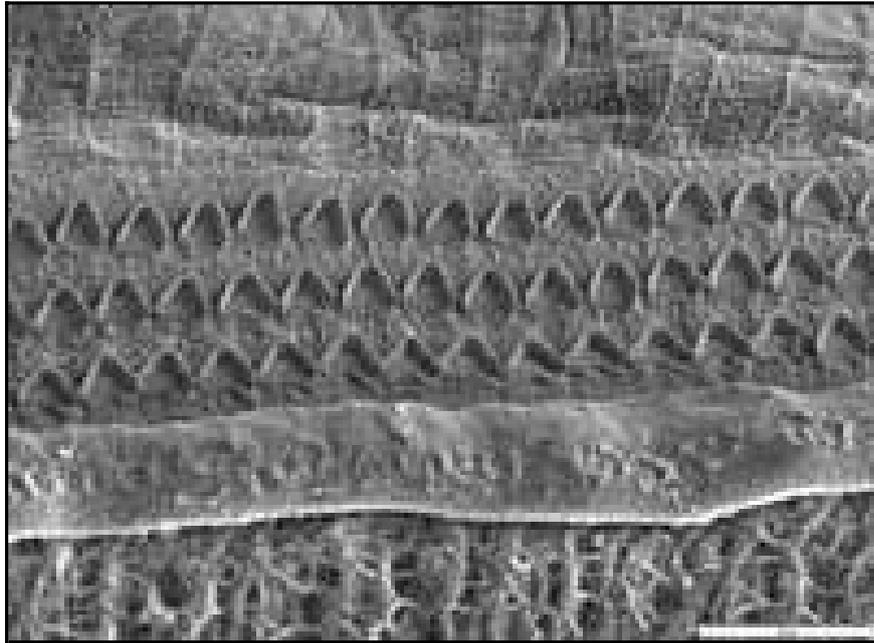


Fig. 3. Preparación de microscopía electrónica mostrando las tres hileras de células ciliadas internas en una cóclea humana. (5)

1.3.2. Descripción de las lesiones.

La ototoxicidad de los AAG es provocada primariamente por una destrucción selectiva de las células sensoriales del oído Interno, ya sea a nivel de la cóclea o de los órganos vestibulares. Solo algunos autores reconocen este efecto como secundario a alguna una alteración en otras estructuras como en la estría vascular (1).

En el modelo de toxicidad coclear, la distribución de las lesiones en el órgano de Corti depende del tipo de AAG, de su dosis diaria y del tiempo de administración. No obstante lo más frecuente es que la destrucción afecte a las células ciliadas externas (CCE) (Fig.4).

Dentro de las CCE, la primera hilera en afectarse es la interna, luego la del medio y finalmente la externa. Se ha observado que puede haber una reducción del 70% de las CCE sin alteraciones electrofisiológicas, pero que aparecen si se afecta el 30% restante.

Este modelo de sordera es distinto a otros como el producido por el ruido, donde el daño se produce en la hilera interna de las CCE y en las células ciliadas internas (CCI) (1).

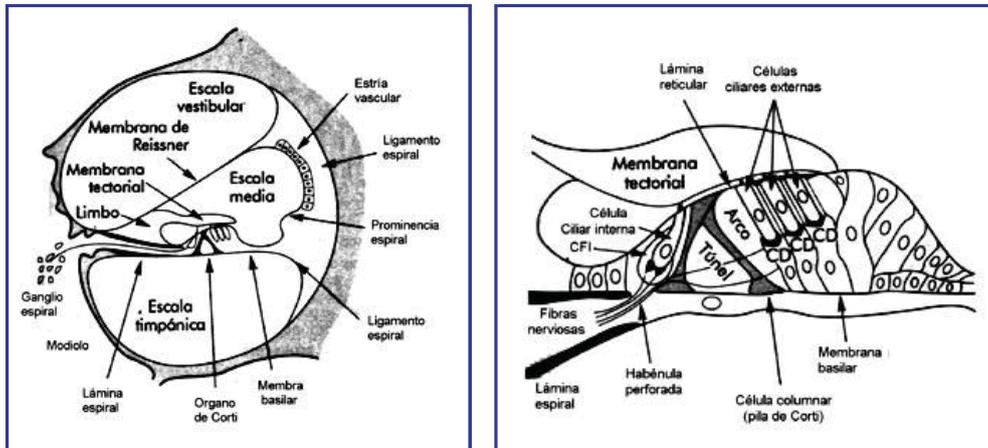


Figura 4. Estructura del órgano de Corti (1)

El segundo rasgo característico de la ototoxicidad es su localización limitada, al principio, en el ápex de la cóclea, donde se encuentran las frecuencias agudas, y en caso de mantenerse la causa patológica, su extensión progresiva es hacia la base, donde se encuentran las frecuencias graves. Esta presentación topográfica tiene importancia del punto de vista clínico.

En el análisis morfológico de los cilios sensoriales aparece precozmente una aglutinación de los cilios seguida de una fusión de los mismos, debido a una rarefacción del glucocáliz, que normalmente recubre su superficie y mantiene así una distancia entre ellos. Esta alteración no es específica de ototoxicidad pero su ubicación es particularmente similar a la distribución de la destrucción de las células ciliadas.

También se pueden observar otros en el neuroepitelio del oído interno tales como cambios de su ultraestructura celular:

- Modificaciones mitocondriales a nivel de las crestas ampollares.
- Acumulación de lisosomas secundarios en el polo superior de las CCE.

El significado de estas lesiones todavía no ha sido dilucidado.

También se observaron cambios de la ultraestructura:

- Modificaciones mitocondriales a nivel de las crestas ampollares.
- Acumulación de lisosomas secundarios en el polo superior de las CCE.

El significado de estas lesiones todavía no ha sido dilucidado.

1.4. Patogenia

No se conoce con exactitud, existiendo diferentes teorías explicativas, que resumimos en la figura 5.

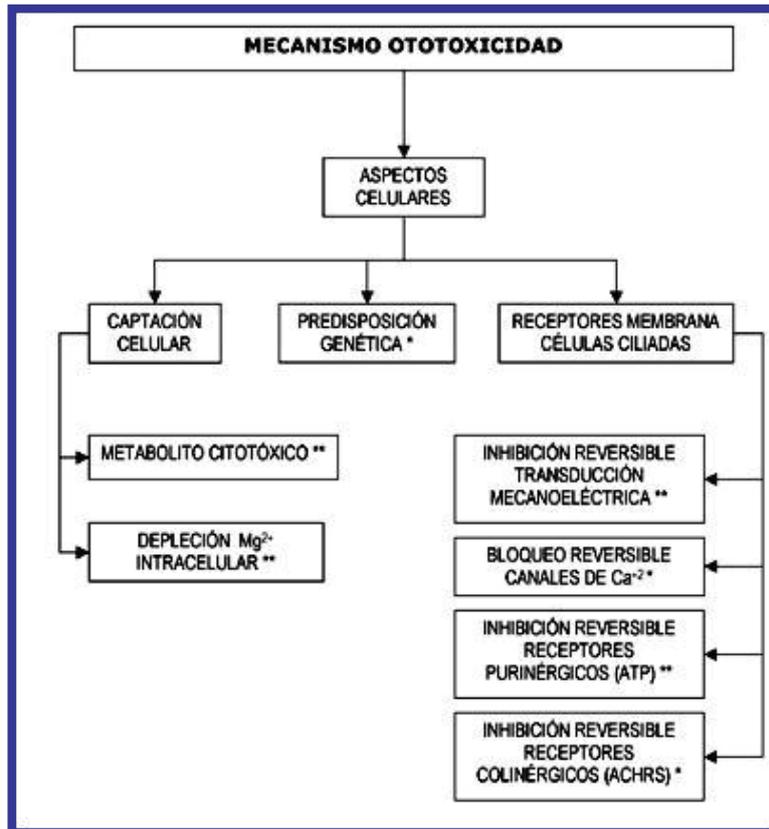


Fig. 5. Patogenia de la ototoxicidad (10)

1.4.1. Aspectos celulares y moleculares de la acción tóxica de los AAG.

Vamos a analizar los efectos extracelulares sobre los diferentes receptores de membrana de las células ciliadas. A pesar de su pequeño tamaño los AAG atraviesan muy mal las membranas biológicas por simple difusión debido a sus propiedades de base policatiónica. La penetración intracelular se hace a través de un transporte activo como es la endocitosis. Debido a su naturaleza policatiónica estas moléculas son fuertemente atraídas por receptores de membrana con carga opuesta

1.4.2. Inhibición reversible de la transducción mecano-eléctrica.

El canal de transducción mecano-eléctrico situado en el ápex de cada estéreocilio se considera como un poro poco permeable y poco específico que permite el paso de diferentes cationes, por ejemplo, K^{+1} , Na^{+2} ó Ca^{+2} . El desplazamiento de cada cilio durante el estímulo mecánico modificará en un sentido excitador o inhibitor la probabilidad de abertura de estos canales de transducción. Los AAG actuarían bloqueando la boca del canal de manera reversible. Esto adquiere más importancia si se considera que la célula está hiperpolarizada lo que indica que el campo eléctrico de la membrana atrae las moléculas cargadas en la boca del canal.

1.4.3. Bloqueo reversible de los canales de Ca^{+2} .

Los AAG también han sido presentados como los inhibidores potenciales de los canales de calcio (Ca^{+2}) de la membrana plasmática de las células ciliadas cocleares. Este efecto es el responsable de la acción neuromuscular paralizante de algunos de estos antibióticos, ya que estos canales son responsables a nivel presináptico de la secreción de acetilcolina. Los AAG inhiben en forma reversible las corrientes eléctricas, de modo similar a los canales de transducción mecano-eléctrica.

1.4.4. Inhibición reversible de los receptores colinérgicos.

- Las **CCE** de la cóclea están inervadas por el sistema eferente colinérgico. La activación de este sistema tiene un efecto inhibitor sobre la función coclear, a través de receptores nicotínicos. Esta acción puede ser rápida y reversiblemente eliminada por una inyección única de gentamicina.
- **Captación celular.** Los efectos inhibidores descritos en los párrafos sobre los diferentes receptores de membrana no justifica por si solos la destrucción selectiva de las células ciliadas ni CCE en particular.

Estudios de farmacocinética a nivel celular demuestran la captura de AAG preferente por las CCE. La acción tóxica irreversible de esta molécula parece, pues, ser intracelular. Además se ha propuesto la formación de un metabolito citotóxico resultante de la transformación de esta molécula (6). Los AAG se acumulan a nivel celular en las estructuras lisosomales y se ha observado que su eliminación es un proceso lento.

Se ha postulado que los AAG aumentarían la permeabilidad de la membrana celular al magnesio (Mg^{2+}), lo que conduciría a una depleción intracelular de este ión, lo cual detendría una serie de reacciones bioquímicas, especialmente la fosforilación oxidativa en la cual el Mg^{2+} es un cofactor y la célula perdería su funcionalidad e integridad. Pese a todo lo anteriormente dicho, aún no está totalmente clarificado el mecanismo exacto del daño celular que lleva a la destrucción final de la célula.

- **Teorías genéticas.**

A nivel de las células ciliadas cocleares actúan dos genes mitocondriales, el tRNA (RNA de transferencia), molécula de RNA que se une a un aminoácido específico y lo transporta a un cordón específico del RNA mensajero durante la síntesis de proteínas y el 12S rRNA, (ácido ribonucleico ribosómico o ribosomal). Ambos han sido asociados con pérdida auditiva no sindrómica. La mutación en el gen 7445G (substitución de guanina por adenosina) en el gen tRNA serina, puede causar disminución de la audición (11).

El segundo gen mitocondrial implicado en una disminución de la audición es el ribosoma pequeño (12s rRNA). La mutación del gen A1555G provoca en los pacientes una disminución de la audición debido a ototoxicidad por aminoglucósidos. Esta mutación probablemente hace que la estructura de rRNA de la mitocondria humana sea más similar al rRNA bacteriano que es el blanco de la acción de los aminoglucósidos, generando mayor concentración y por lo tanto mayor daño en células susceptibles (13).

Una segunda mutación patogénica, la delección de una timina en posición 961 (961 del T), ha sido recientemente demostrada que predispone a los pacientes a toxicidad por aminoglucósidos y disminución de la audición (6).

La ototoxicidad farmacológica es una importante causa de disminución auditiva. En los EE.UU., 10% de las personas con sordera neurosensorial presentan la mutación mitocondrial 12s ribosomal (rRNA), incluyendo la sustitución A1555G que está asociada a una extrema sensibilidad por AAG. Se estima que **la prevalencia del gen A 1555G** como causa de sordera es de un caso en 20.000 a 40.000 nacidos.

Al descubrir estos antecedentes se realizó un estudio de prevalencia de la mutación de este gen A 1555G en el ADN mitocondrial en una población española cuyos pacientes tenían patología auditiva o vestibular debida a la ototoxicidad de los AAG. (7). El estudio estimó que del **17% al 33% de los pacientes con ototoxicidad por aminoglucósidos son portadores de la mutación A1555G2**. Lo que demuestra que la mutación genética determina una mayor susceptibilidad al efecto ototóxico a dosis bajas de estos antibióticos.

La mutación A1555G en el gen del rRNA 12S del genoma mitocondrial es responsable de hipoacusia no sindrómica, así como de un incremento en la susceptibilidad a la acción ototóxica de los aminoglucósidos (14).

Parece que la mutación A1555G aumenta la similitud del rRNA 12S humano con su homólogo 16S bacteriano, produciendo un incremento en la unión del antibiótico. Esta mutación es transmitida por las madres a todos sus descendientes, tanto varones como mujeres (7). Años atrás se planteó como teoría explicativa por medio de una acumulación selectiva de los AAG tanto a nivel de fluidos laberínticos como a nivel tisular, lo que actualmente se ha descartado (14).

1.5. Evolución y clínica

La ototoxicidad se puede subdividir según distintos puntos de vista:

- Según la función comprometida en toxicidad coclear o auditiva y toxicidad vestibular (4).
- Según su evolución en el tiempo y entonces se hablará de aguda (reversible) o crónica (irreversible), teniendo como punto de corte 2-3 semanas post-interrupción del tratamiento (4).

En el caso de la toxicidad coclear se han descrito dos estadios:

Estadio Inicial: el daño se limita a las frecuencias agudas (4.000 a 8.000 Hz.) y no afecta a las frecuencias utilizadas en una audición conversacional, aunque el paciente puede referir sensación de ruido y embotamiento auditivo. Los cambios tóxicos son generalmente reversibles en esta fase.

Estadio avanzado: si la toxicidad continúa ya se afectan las CCI del ápex coclear, y se afectan entonces las frecuencias más graves y las de la audición conversacional. En esta fase tardía el déficit suele ser permanente o sólo parcialmente reversible.

La toxicidad vestibular suele seguir un curso paralelo a la coclear y se manifiesta por vértigo, náuseas y nistagmo, aunque es frecuente que quede encubierta por los mecanismos compensatorios visuales y propioceptivos.

La incidencia de pérdida de audición oscila entre 2% y 25%. Este amplio rango puede ser debido, en parte, a la ausencia de una exploración auditiva sistematizada y a la ausencia de unos criterios uniformes para definir la ototoxicidad. Como la mayoría de los pacientes tratados con aminoglucósidos se pierden durante el seguimiento y los síntomas pueden ser inespecíficos, se desconoce si la ototoxicidad es permanente o transitoria.

1.6. Diuréticos de asa

La ototoxicidad es una complicación que se producía, mayormente, con la administración del ácido etacrínico, actualmente en desuso, junto a otro diurético muy frecuente en la actualidad como es la furosemida. Ambos tienen en común el afectar al oído interno y al riñón.

Los diuréticos del asa son un grupo de medicamentos que actúan sobre la porción de la nefrona llamada Asa de Henle. En medicina, los diuréticos del asa se usan para tratar la hipertensión, el edema causado por insuficiencia cardiaca congestiva o la insuficiencia renal.

Desde el punto de vista histológico el daño se puede observar como:

- Edema intersticial.
- Dilaceración de las células intermediarias y marginales.
- Disminución de volumen de las células intermediarias.
- Aumento de volumen de las células marginales (10).

En general las lesiones histológicas se relacionan con efectos electrofisiológicos de los diuréticos sobre la estra vascular, que se resumen a nivel endolinfático en:

- Inhibición total del transporte activo durante la repolarización.
- Disminución de la permeabilidad de membrana, principalmente la del K^+ .

1.7. Interacción entre diuréticos de asa y aminoglucósidos

Es conocido desde hace mucho tiempo (5) el gran riesgo ototóxico al administrar en forma simultánea un AAG y un diurético de ASA. Estudios morfológicos han demostrado que la proporción de CCE destruidas por la kanamicina es mayor y por ende más importante, incluso con dosis más bajas de este AAG cuando se suma a un diurético. (Tabla II.)

El mecanismo de acción de los diuréticos es generar edema en el intersticio celular, lo que provoca un aumento de los espacios intercelulares de la estra vascular, que corresponde a la estructura coclear responsable de la etiogénia de los gradientes iónicos y la formación del potencial endococlear, esto facilita que los AAG poco ligados a las proteínas penetren y se propaguen lentamente a la endolinfa.

Tabla II. Síntomas y signos de la toxicidad coclear y vestibular (1)

Coclear	Vestibular
<ul style="list-style-type: none">• Acufenos o Tinnitus.• Pérdida de las altas frecuencias.• Pérdida de las bajas frecuencias (Conversación).• La sordera puede aparecer varias semanas después de interrumpir el tratamiento.	<ul style="list-style-type: none">• Cefaleas.• Náuseas, vómitos, pérdida del equilibrio en deambulación (2 semanas).• Pérdida de equilibrio al cerrar los ojos.• Nistagmos.

Ambos fármacos ejercen sus efectos ototóxicos de forma diferente. Los diuréticos lo hacen en la estría vascular mientras que los AAG lo hacen en las estructuras sensoriales (15).

1.8. Factores de riesgo

Los factores de riesgo están divididos en los dependientes del médico y los dependientes del paciente.

1.8.1. Factores dependientes del médico

- **Duración del tratamiento, dosis cotidiana y dosis total**

Definidas para cada fármaco deben ser rigurosamente respetadas. La captación histológica se caracteriza por su rapidez y saturabilidad.

Por lo tanto dosis importantes facilitarán la aparición de fenómenos de toxicidad celular. Es importante destacar que incluso respetando las dosis preestablecidas existe riesgo de ototoxicidad.

- **Modalidad de administración, dosis únicas o múltiples**

La modalidad de administración del AAG representa un factor determinante. Se prefiere la vía intramuscular en monodosis, pues provoca picos menos bruscos que los que se consiguen con la vía endovenosa, que además se recomienda administrar mediante perfusión durante 15-30 minutos. Los Peak séricos cortos son menos tóxicos que las dosis bajas pero mantenidas, además de que la acción bactericida es dosis dependiente y no tiempo dependiente. En cambio la forma ideal de administración de los diuréticos de asa es en dosis bajas y mantenidas en el tiempo, asociada a medición de niveles sanguíneos.

- **Tratamientos previos con aminoglucósidos**

La administración repetitiva de AAG conduce a un efecto acumulativo, explicado por su cinética de eliminación laberíntica extremadamente lenta.

- **Asociación aminoglucósidos y diurético de ASA**

En lo posible debe ser evitada y si se realiza esta asociación tomar la prudencia correspondiente y supervisión de la función cócleo-vestibular.

- **Supervisión de la función cocleovestibular**

El primer signo de toxicidad coclear es la afectación de la percepción de sonidos de alta frecuencia, la cual no es perceptible ni por el oído del propio sujeto ni por el examen clínico, por lo que la forma más precoz de detectar esta alteración auditiva es mediante la audiometría de altas frecuencias.

Lo anteriormente dicho tiene múltiples inconvenientes: en primer lugar son menos frecuentes de encontrar los audiómetros de altas frecuencias (8000-20000 Hz), encontrándose mayormente difundidos los audiómetros convencionales (125-8000 Hz), a excepción de ciertos centros determinados específicos de la especialidad de audiología y otología.

En segundo lugar, es importante disponer de dicho equipo cuando se administran los AAG rutinariamente. Por lo anterior, en la práctica diaria se debe tener presente la posibilidad de ototoxicidad medicamentosa y monitorizar clínicamente a todos nuestros pacientes, con una anamnesis y examen físico que sea lo más óptimo posible para un médico no especialista en otorrinolaringología (tanto un médico general como un especialista en otra área), y a aquellos con mayor riesgo de ototoxicidad apoyar el monitoreo clínico con la audiometría.

Con respecto a la monitorización de la función vestibular se recomienda el estudio de la respuesta vestibulo-ocular a los estímulos rotatorios sinusoidales calibrados y la posturografía dinámica para detectar una lesión funcional (1).

Es importante destacar el gran retraso con que se diagnostica la ototoxicidad vestibular, lo cual puede explicarse por varias razones. Entre ellas porque la vestibulotoxicidad se desarrolla en procesos avanzados. Los síntomas se manifiestan en forma tardía porque, generalmente, los pacientes se encuentran en cama durante el tratamiento con estos medicamentos ototóxicos.

El médico ignora los síntomas de toxicidad vestibular y se deja engañar por la ausencia de síntomas de toxicidad coclear (síntomas auditivos) y el propio paciente ignora qué tratamientos ha recibido.

1.8.2. Factores dependientes del paciente

- **Edad**

El niño está especialmente expuesto al riesgo de ototoxicidad. Existen múltiples dificultades en el diagnóstico precoz en el niño, dado que la

patología que motivó la indicación del fármaco a menudo impide un análisis cocleovestibular inicial.

La frecuente falta de cooperación en el niño hace difícil la realización de los test subjetivos. Los test objetivos no siempre permiten detectar lesiones leves a moderadas.

Hay que considerar, además, el mayor riesgo existente debido a las posologías más altas con respecto a los adultos y puede existir cierta predisposición genética a la ototoxicidad.

La gravedad de las afecciones cócleo-vestibulares en el niño no tan sólo implican prevenir una sordera sino también las consecuencias de ésta, por ejemplo, una rápida degradación del lenguaje, en una etapa de la vida que éste se encuentra en desarrollo.

También presentan mayor riesgo los pacientes ancianos por múltiples razones: entre ellas el deterioro progresivo de la función laberíntica propio de la edad, el cual predispone a consecuencias más severas.

- **Insuficiencia renal**

Los AAG son exclusivamente eliminados por filtración glomerular por consiguiente un fallo renal determinaría un aumento en las concentraciones plasmáticas, aumentando el riesgo de ototoxicidad.

En la práctica clínica, el médico, antes de iniciar un tratamiento con AAG o diuréticos debería constatar el estado de la función renal y mantener un monitoreo periódico. En esta situación se debe aclarar que no existe ni dosis ni niveles plasmáticos seguros que brinden protección absoluta.

1.8.3. Pacientes con mayor riesgo de ototoxicidad:

- A. Niños y ancianos.
- B. Pacientes con insuficiencia renal.
- C. Paciente con tratamientos prolongados y/o en altas dosis.
- D. Pacientes con daño previo en su oído interno.
- E. Pacientes con antecedentes de haber recibido ototóxicos previos.
- F. Pacientes cuya profesión requiere un equilibrio fino (bailarinas y pilotos).

1.9. Ototoxicidad local

Es frecuente el uso excesivo de gotas óticas que combinan antibióticos, antiinflamatorios, antisépticos y disolventes, y es costumbre común entre los médicos usarlas para el tratamiento de las perforaciones del tímpano, con otorrea o de las otorreas a través de un tubo de aireación transtimpánico. El argumento para esta conducta es que es más importante el riesgo de hipoacusia neurosensorial debida a la otitis media que el provocado por el uso de gotas óticas.

Está demostrada la ototoxicidad de amino-glucósidos de uso tópico, sin embargo, para que esto ocurra deben alcanzar los neuroreceptores ubicados en el oído interno, lo que en la práctica no sucede debido a que:

- Para alcanzar el oído interno, las gotas óticas instiladas en el conducto auditivo externo, deben alcanzar inicialmente el oído medio, lo que no ocurre cuando la membrana timpánica no presenta alguna solución de continuidad. En el caso de existir tal hecho, la inflamación de la mucosa, a menudo, constituye un impedimento para la difusión del producto.
- Una otorrea, purulenta o no, muestra un gradiente de presión positiva del oído medio hacia el oído externo que se opone a la penetración de las gotas.
- Existen importantes diferencias anatómicas entre el oído medio del animal y el del hombre. En este último la ventana redonda está protegida del paso de las gotas óticas por un importante reborde óseo.
- La técnica de instilación a menudo es incorrecta.

Pese a lo anterior, en el Reino Unido la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (Healthcare Products Regulatory Agency-MHRA) (CSM 1997) no recomienda su uso en pacientes con una perforación de la membrana timpánica (5).

Por otra parte, los efectos ototóxicos locales de los aminoglucósidos se aprovechan en el tratamiento de ciertos casos de enfermedad de Menière unilateral para eliminar las crisis de vértigo, destruyendo la función vestibular.

1.10. Fármacos antineoplásicos

Se trata esencialmente de sustancias que pertenecen a la familia del cisplatino, aunque otras drogas como la Vincristina también pueden ejercer cierta acción ototóxica.

Los principales síntomas que presentan los pacientes son acufenos, hipoacusia y otalgia, destacando que este último síntoma es menos frecuente y no está presente en clínica de ototoxicidad producida por otros fármacos.

En el caso de la hipoacusia, ésta se presenta en las frecuencias agudas inicialmente y suele ser bilateral.

Recientemente se ha presentado un trabajo titulado: “*The protective role of Tetramethylpyrazine against cisplatin-induced ototoxicity*” (8), en el que se estudia el papel protector de la Tetrametilpirazina (TMP) contra la toxicidad inducida del Cisplatino, en ratas.

La Tetrametilpirazina o Ligustrazina es un compuesto antiinflamatorio aislado de la comida fermentada con natto (8). El **natto** es un derivado de la soja, resultado de la fermentación de la semilla de soja y es un alimento milenario procedente de Japón, muy nutritivo y de fácil digestión. La tetrametilpirazina demostró *in vivo* una actividad nootrópica en ratas (9).

Este estudio randomizado con ratas tipo Sprague-Dawley (n = 40) incluye 4 grupos con diferente administración del producto:

- Grupo 1 (n = 10) recibieron diariamente una solución salina de 3 mg/kg, durante una semana.
- Grupo 2 (n = 10) recibieron una dosis única intraperitoneal (i. p) de 15 mg/kg de cisplatino.
- Grupo 3 (n = 10) recibieron (i. p.) de 140 mg/kg de TMP diariamente durante 7 días con una dosis única (i. p.) de 15 mg/kg cisplatino en el 4 día.
- Grupo 4 (n = 10) recibieron (i. p.) solamente, 140 mg/kg TMP diariamente durante 7 días.

Se estudió la audición mediante potenciales evocados del tronco cerebral (PEATC) y mediante productos de distorsión de las otoemisiones acústicas espontáneas

(DPOAE), bajo anestesia general, de los animales del ensayo clínico (40 ratas, 80 oídos) antes y después de la administración del tóxico.

Una vez realizada la medición se analizaron las cócleas de los animales y se examinaron mediante estudio histológico e immuno-histoquímico.

En el grupo 2, los DPOAE y los PEATC estaban significativamente alterados después de la administración de la droga, mientras que en los otros tres grupos no había diferencias pre y post tratamiento en los test auditivos.

El estudio histológico de las estructuras del oído interno, células ciliadas externas (CCE), estría vascularis (SV) y de la espira ganglionar (SG) demostraron estar afectadas en el grupo 2 tras la administración del fármaco y no en los otros tres grupos.

El estudio demostró que el *Tetrametilpirazina* (TMP) tiene efecto protector de la ototoxicidad del cisplatino. La co-administración de TMP y Cisplatino disminuye su ototoxicidad (8).

Este estudio se presentó en el 38th Turkish National Congress of Otolaryngology Head and Neck Surgery, 26-30 October 2016, Antalya, Tu.

1.11. Consideraciones

- Determinados antibióticos, entre los que destacan los aminoglucósidos (AAG), tienen un tropismo especial por situarse en el oído interno y dañar las células ciliadas externas produciendo su degeneración. También otros medicamentos, tales como ciertos diuréticos (ASA), los tratamientos antineoplásicos entre otros, actúan del mismo modo.
- La suma de factores de gravedad son los que finalmente van a producir las secuelas: la sensibilidad al medicamento, la sumación de las dosis, la administración simultánea de otros productos, las cantidades administradas, la predisposición, el funcionamiento renal y otras muchas.
- La precaución con su manejo y la monitorización clínica y audiovestibular durante su administración son herramientas necesarias y recomendables.
- Se estima que del 17% al 33% de los pacientes con ototoxicidad por aminoglucósidos son portadores de la mutación A1555G2. El estudio demuestra que la mutación genética determina una mayor susceptibilidad al

efecto ototóxico a dosis bajas de estos antibióticos (5,13).

- En lo posible debe ser evitada la asociación de AAG y diuréticos de ASA, y si se realiza la administración conjunta hay que tener la prudencia correspondiente y supervisión de la función cocleovestibular.
- Es frecuente el uso excesivo de gotas óticas que combinan antibióticos aminoglucósidos, antiinflamatorios, antisépticos y disolventes, para el tratamiento de las otorreas con perforación y de las otorreas a través de un tubo de aireación transtimpánico, lo cual puede producir una ototoxicidad de acción tópica.
- Hay pacientes con mayor riesgo de ototoxicidad.
- Debemos destacar el interés clínico del estudio sobre el papel protector de la Tetrametilpirazina (TMP) contra la toxicidad inducida por el Cisplatino, en ratas (9). Este estudio demostró que la *Tetrametilpirazina* tiene efecto protector de la ototoxicidad del cisplatino. La co-administración de TMP y cisplatino disminuye su ototoxicidad.

1.12. Regeneración de las células ciliadas del oído interno mediante la terapia génica con CGF 166

Las células sensoriales del oído interno son críticas, tanto para establecer la función auditiva como para la función vestibular, y pueden resultar dañadas o destruidas debido al envejecimiento, la infección, los traumatismos, la acción de ciertos medicamentos o la exposición al ruido intenso. Aproximadamente el 90% de la pérdida auditiva es de tipo neurosensorial.

Experimentos preclínicos han demostrado la regeneración de nuevas células sensoriales del oído interno, así como la restauración de la función auditiva y del sistema vestibular en animales de experimentación tras el tratamiento con CGF166 (Celular Growth Factor) desarrollado por Novartis en virtud de un acuerdo mundial de licencia y colaboración con GenVec (16), basado en el ensayo multicéntrico: CGF166 Atonal Gene Therapy for Hearing Loss & Vestibular Dysfunction Review of NIH OBA protocol #1310-1260 Lloyd Klickstein, on behalf of the Novartis/ GenVec/ KUMC Team (17).

La hipoacusia es un gran problema de salud pública. El daño más frecuente encontrado es la pérdida irreversible de las células ciliadas de la cóclea, con preservación de las células de sostén, fenómeno común en mamíferos.

Las terapias existentes no están orientadas a solucionar el problema de fondo. Ciertos trabajos muestran que se puede obtener regeneración in vivo de células ciliadas y con ello, la mejoría de los umbrales auditivos, mediante la sobreexpresión de Atoh1 en las células de sostén del órgano de Corti (gen fundamental en desarrollo y diferenciación de células ciliadas). Existe evidencia experimental, de que la disminución de la expresión de genes con efecto opuesto puede estimular la proliferación y luego la transdiferenciación de células de sostén a células ciliadas. La investigación en este campo ayudará a entender el desarrollo y funcionamiento del oído interno en mamíferos y a que en el futuro se usen terapias de este tipo en pacientes sordos (18).

La aplicación de la terapia génica con **CGF166** debe ser siempre precedida por la evaluación de la seguridad y tolerancia de una infusión intracoclear, es decir, el interior del oído interno.

También es preciso valorar la eficacia del **CGF166** midiendo los cambios en las funciones auditivas antes y después del tratamiento genómico.

Algunos de los posibles beneficios que se supone que el **CGF166** puede proporcionar, incluyen:

- Mejoría de la audición que se manifiesta por una mejor inteligibilidad de la palabra
- Posibilidad de poder beneficiarse, suficientemente, de un audífono y, así, evitar la necesidad de tener que utilizar un implante coclear.

1.13. Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento o GF (*Growth Factor*) llamados también "factores tróficos" son un conjunto de sustancias, la mayoría de naturaleza proteica, que junto con las hormonas y los neurotransmisores desempeñan una importante función en la comunicación intercelular. No todas las células se replican continuamente. Las células que no se replican se encuentran en un G0 (Quiescencia celular). Estas células pueden ser quiescentes (inactivas) o senescentes (de envejecimiento o deterioro).

La función principal de los factores de crecimiento es la del control externo del ciclo celular, mediante el abandono de la quiescencia celular (G0) y la entrada de la célula en G1 y comenzar a dividirse de nuevo bajo condiciones específicas. El aumento del tamaño celular es estimulado al incrementarse la síntesis proteica (19).

El tratamiento que ensaya Klickstein se ha desarrollado gracias al descubrimiento de un gen llamado *Atoh1* que actúa como un interruptor maestro para activar el crecimiento de las células ciliadas del oído interno (Fig. 6).

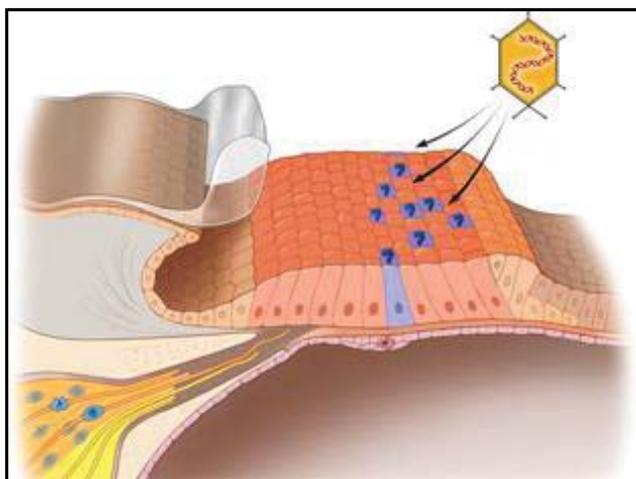


Fig. 6. El gen *ATOH1* activa el desarrollo de las células ciliadas de la cóclea (Klickstein, 2013.)

El fármaco experimental, conocido como CGF166, se inyecta en el oído interno sin exponer al resto del organismo. El gen «viaja» en un virus modificado para que resulte inofensivo hasta el interior de la cóclea para forzar el crecimiento de las células ciliadas (19).

La causa principal de la hipoacusia neurosensorial está en la alteración de las células ciliadas de la cóclea, las cuales transforman las vibraciones sonoras en señales eléctricas que son las que llegan y estimulan al cerebro.

Todos los mamíferos nacen con un número finito de células ciliadas y, a medida que envejecen, comienzan a perderse o a lesionarse por diferentes motivos, entre ellos por los ruidos intensos o por acción de los ototóxicos. Cuando estas células no se pueden reemplazar se inicia la pérdida auditiva o sea la hipoacusia.

Sin embargo es un hecho que las aves adultas pueden regenerar sus células ciliadas después de ser lesionadas (Universidad de Washington 1988). Ante este hecho la pregunta es ¿por qué los humanos no pueden hacerlo también? «Si se lograran regenerar estas células se erradicarían o mejorarían la gran mayoría de las sorderas neurosensoriales» (20).

Esa tentadora pregunta inspiró la realización de un estudio en 2014 que aún están activo, mediante ensayos con seres humanos afectados de una pérdida auditiva de severa a profunda con un prometedor agente biofarmacéutico de dosis única como es la terapia génica **CGF166**. El principio de su acción estaría en que si modificamos los genes de las células ciliadas del ser humano, éstas podrían volver a crecer. El **CGF166** es un vector de un adenovirus 5 recombinante (Ad5) que contiene un ADNc que codifica el factor de transcripción Atonal humano (Hath1).

1.14. Criterios de inclusión de pacientes

Los criterios de inclusión son adultos de 18 a 75 años de edad con pérdida auditiva severa en ambos oídos. Se excluyen los candidatos que su pérdida auditiva es causada por trastornos genéticos o malformativos, cirugía previa o traumatismos. También se deben excluir los candidatos portadores de implantes cocleares, enfermedad de Menière o enfermedades autoinmunes.

Durante el período de cribado, a los participantes se les evaluó a fondo las funciones auditivas y vestibular. El estudio tiene una duración mínima de doce meses, debiendo realizarse periódicamente exploraciones clínicas que incluyen: Audiometría tonal y vocal mediante la práctica de audiometrías de altas frecuencias así como exploraciones vestibulares mediante Posturografía Dinámica y Videonistagmografía.

A todos los pacientes seleccionados para este estudio experimental se les introdujo en la cóclea el fármaco del estudio, **CGF166**, que es una terapia génica. Este producto es un virus tipo gripe común que se ha tratado debilitándolo por lo que no puede multiplicarse pero lleva el gen que se espera que actúe en las células ciliadas lesionadas existentes en el oído interno para convertirlas de nuevo en células funcionales (16).

Los participantes en este estudio son seguidos clínicamente por un mínimo de 169 días después de la inyección intracoclear del producto en estudio.

Como ya hemos mencionado previamente en las visitas de seguimiento se incluirán pruebas auditivas y vestibulares similares a las pruebas realizadas antes de la introducción de este regenerador celular.

La terapia genética con CGF166 está demostrada su eficacia en varios modelos animales in vivo con una regeneración de las células ciliadas duradera. Clínicamente se evidenció este efecto al encontrar una mejora parcial en la función auditiva tras la administración intralaberíntica del producto.

El índice de toxicidad del producto es muy bajo en los animales de laboratorio ensayados, tanto en las ratas como en el mono Rhesus, a dosis clínicas.

La forma de introducir el producto es fácil ya que se realiza a través de una platinostomía en la ventana oval. Los investigadores consideran que será necesario aplicar el fármaco una sola vez para poner en marcha la regeneración.

Auris Medical, laboratorio suizo, también lleva a cabo un ensayo con una medicación experimental (AM-111) útil en las personas que han sufrido una pérdida súbita de la audición. El fármaco no es de administración oral, se introduce en el oído y solo es eficaz si se inyecta en una ventana de tiempo muy reducida, a las 48 horas de que ocurra la pérdida auditiva (18).

En general se piensa que primero será una realidad los medicamentos que puedan prevenir la sordera y después llegarán las estrategias de tipo regenerativo de las células lesionadas. «Todos estos fármacos aún no son una realidad clínica, pero aunque lo fueran, se utilizarían en combinación con los dispositivos electrónicos».

1.15. Otros fármacos que pueden actuar regenerando los daños del oído interno

Otra línea de acción más prometedora es la utilización de productos que intenten reducir el daño oxidativo que sufre el oído interno (20).

La combinación de citrato de magnesio, extracto de *Ginkgo Biloba* y melatonina es un nuevo y potente compuesto antioxidante que favorece la función auditiva y regula el ritmo de sueño-vigilia, debido a las acciones de sus componentes, que aumenta el riego sanguíneo, mejorando la microcirculación sanguínea del sistema nervioso y disminuye el estrés oxidativo, debido a su potente efecto antioxidante, favoreciendo así la mejoría de la audición y los acúfenos. Además, ayuda a regular el ritmo de sueño-vigilia, muy ventajoso para aquellas personas que padecen Tinnitus y frecuentemente les resulta difícil conciliar el sueño.

1.16. El efecto de las vitaminas

Se está llevando a cabo un ensayo clínico con un producto que combina vitaminas antioxidantes con magnesio. Cuando se combina el poder antioxidante de las vitaminas con la capacidad vasodilatadora del magnesio se pierde menos audición, según Juiz JM., coordinador del proyecto (21).

El estudio se basa en exponer a un grupo de jóvenes con una audición normal durante cuatro horas seguidas en un ambiente con música muy alta que les llegaba directamente a través de sus auriculares. A la mitad del grupo se les administró, antes de su exposición al ruido, su tratamiento para proteger el oído interno, y al resto un placebo. La prevención funcionó en los que tomaron la medicación.

La Universidad de Illinois (20), dirige otro estudio para comprobar si un aminoácido, la **metionina**, puede preservar el nivel auditivo de los soldados expuestos al daño acústico derivado de su exposición al ruido ocasionado al disparar sus rifles.

1.17. Consideraciones

- El tratamiento ideal del envejecimiento o destrucción de las células ciliadas externas e internas, que son las encargadas de la audición, está en encontrar un sistema de regeneración celular mediante las terapias génicas que produzcan una multiplicación de estas células funcionales.
- La administración de CGF166 en oídos de voluntarios que sufren de hipoacusia severa o grave promete posibilidades de éxito (21). «Si se lograra regenerar estas células se erradicarían o mejorarían la gran mayoría de las sorderas de oído interno».
- Hasta que podamos disponer de estas terapias para administrar directamente al paciente, por vía oral, deberá transcurrir un cierto tiempo. CGF166 es un vector adenovirus 5 recombinante (Ad5) que contiene un ADNc que codifica el factor de transcripción Atonal humano (Hath1). Hasta el momento los resultados son escasos, pero parece que hay posibilidades de éxito.
- La combinación de citrato de magnesio, extracto de Ginkgo Biloba y melatonina es un nuevo y potente compuesto antioxidante que favorece la función auditiva y regula el ritmo de sueño-vigilia, debido a las acciones de sus componentes, aumentando el riego sanguíneo, mejorando la microcirculación sanguínea de los nervios y disminuyendo el estrés oxidativo, por su potente efecto antioxidante, favoreciendo así la audición.

1.18. Rehabilitación de la sordera profunda mediante implante coclear

1.18.1 La audición normal

Se produce cuando el sonido se transmite del oído externo, a través del oído medio al oído interno. El oído interno, formado por la cóclea, contiene el órgano de la audición (órgano de Corti) situado sobre la membrana basilar y se extiende en las dos vueltas y media de la espiral de la cóclea (figuras 7 y 8).

Las vibraciones son transformadas en señales eléctricas por las células ciliadas internas del órgano de Corti, las cuales estimulan las fibras nerviosas del VIII par y las conducen por la vía auditiva central, donde en el córtex cerebral se interpretan como sonido.(24, 25)

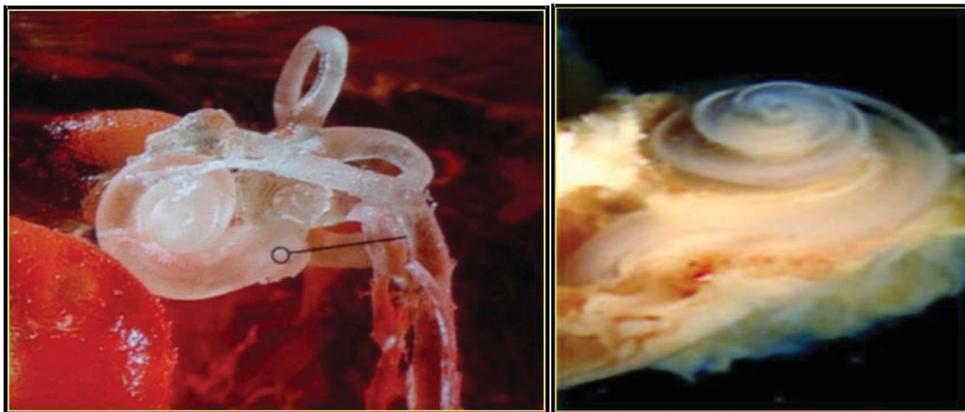


Fig.7. Imagen virtual del oído interno.

Fig.8 Estructura membranosa de la cóclea

La membrana basilar vibra selectivamente a las diferentes frecuencias del sonido, por lo que actúa como un filtro sonoro. Las frecuencias altas producen su máxima vibración en la ramba basal y las frecuencias bajas lo hacen en la parte apical de la cóclea (26).

Este concepto es muy importante para entender que la cóclea es un órgano tonotópico, o sea que cada frecuencia se localiza en una parte concreta de la cóclea, al modo que lo hacen las teclas de un piano (figura 9)

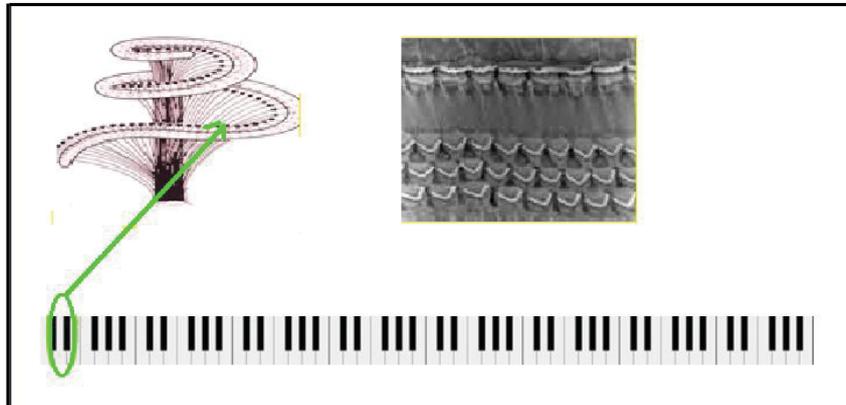


Fig.9. Concepto de tonotopiedad de la cóclea. Cada sonido tiene una representación espacial en el interior del oído interno, como si fuera el teclado de un piano (26)

El órgano de la audición (Corti) en el oído interno está constituido por las células ciliadas (Fig. 10 y 11). Cuando los cilios de las células ciliadas se desplazan de atrás a adelante, producen una corriente eléctrica como consecuencia de los cambios químicos y físicos en estas células ciliadas (27).

La corriente eléctrica que se produce estimula el nervio auditivo y se desencadena un patrón de excitación. Estos estímulos codificados son transmitidos por las vías auditivas a los centros cerebrales de la audición, donde se interpretan como sonidos. Estas respuestas eléctricas se procesan como Pitch (tono fundamental) y Loudness (nivel de ruido).

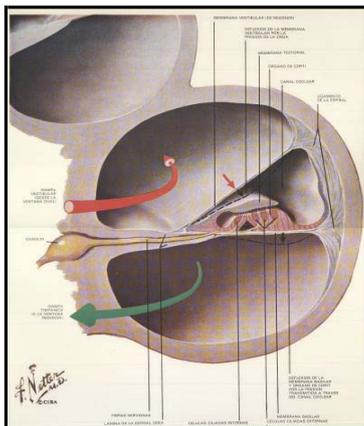


Fig. 10 Corte de la cóclea humana mostrando las rampas timpánicas media y vestibular (Netter)

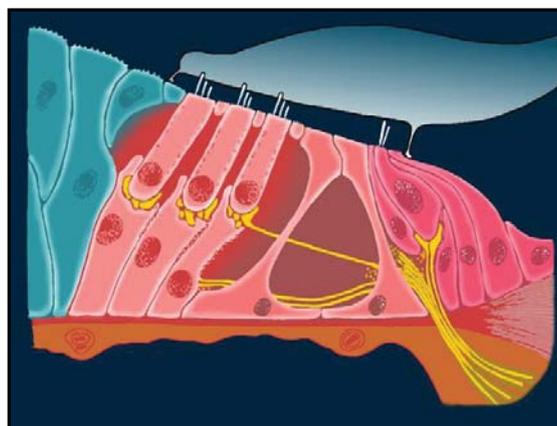


Fig. 11. Órgano de Corti con las células ciliadas (Clark G.)

Para entender la fisiología del oído interno hay que basarse en que el órgano de Corti, receptor auditivo, realiza la transducción mecano-eléctrica que convierte la onda sonora en un mensaje neural que a través de las fibras nerviosas de la vía auditiva, llegará a la corteza cerebral (28)

Con independencia de las características o la complejidad de la onda sonora que le alcance, el receptor auditivo analiza la frecuencia (desde 20 a 20.000 Hz) y la intensidad (hasta 130 dB.) del sonido, con una discriminación temporal de 1 ms.

Para llevar a cabo estos procesos dispone de sistemas mecánicos y mecano-eléctricos que realizan su función en un ambiente iónico que es la endolinfa. En este sustrato líquido se logra que la onda de presión que llega a la ventana oval se extienda a las células sensoriales. Por otro lado, entre la perilinfa y la endolinfa se establece un potencial endococlear de gran importancia funcional (29).

La codificación de las frecuencias de sonido se produce normalmente a través de un código temporal y otro espacial (figs. 12 y 13).

Los potenciales de acción de las neuronas individuales se activan a tiempo y se sincronizan con la onda sonora. El intervalo de tiempo entre los potenciales de acción se considera un parámetro importante en la codificación temporal. Sin embargo, no todas las neuronas se activan en cada ciclo ni justamente en la misma fase, por lo que resulta probable que las neuronas individuales no sean el parámetro de codificación principal (30).

Por otro lado, un análisis estadístico de las propiedades de activación de las neuronas indica que un grupo se activará de forma sincronizada, de modo que una respuesta de grupo puede justificar la codificación temporal de frecuencia.

Con la codificación espacial, el oído interno filtra las frecuencias. Estas conducen a ondas que se desplazan a lo largo de la membrana basilar, dando lugar a una vibración máxima en el extremo basal de la cóclea con las frecuencias altas y en el extremo apical con las frecuencias bajas.

La información temporal se almacena en la membrana vibrante. Las diferentes regiones de frecuencia se conectan de forma espacial a todos los centros del cerebro para que pueda conservarse una escala de frecuencia, es decir, reconocemos la altura tonal de un sonido según la zona de estimulación en el cerebro.

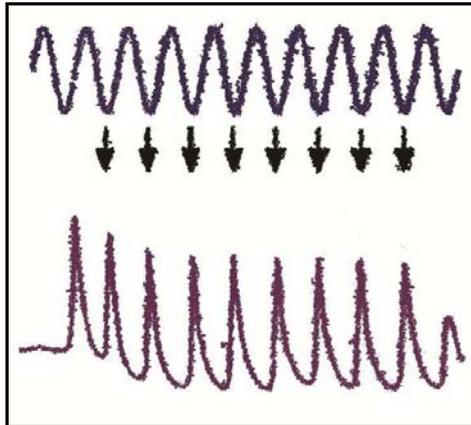


Fig.12 Codificación temporal de frecuencia.
Ondas acústicas de 500 Hz (OA) y potenciales de acción (PA) (Clark G.)(31)

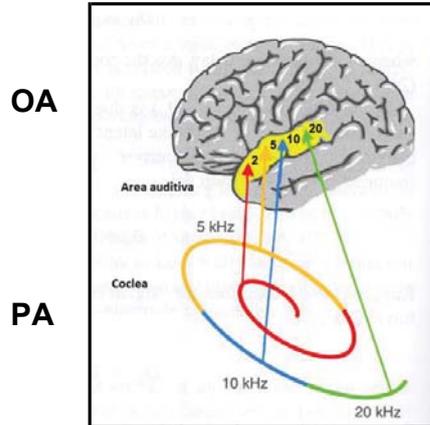


Fig.13. Codificación espacial de frecuencia (Clark G.) (32)

Hipoacusia neurosensorial (HNS)

En la sordera neurosensorial grave-profunda se produce una pérdida considerable de células ciliadas por lo que la audición se deteriora progresivamente. (Figs. 14,15)

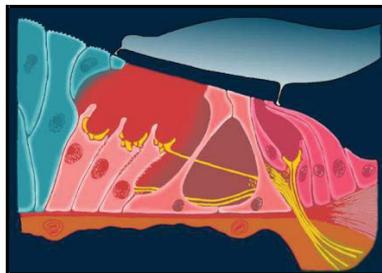


Fig.14. Pérdida de células ciliadas externas e internas (Clark G.) (33)

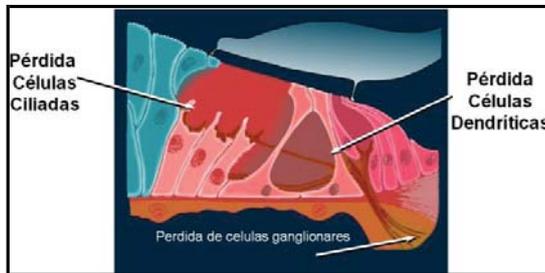


Fig.15. Pérdida de las células dendríticas y células ganglionares (Clark G.) (33)

Se calcula que en España uno de cada 1500 a 2000 nacidos vivos, lo hace con HNS o la desarrollan durante la infancia (34).

La mitad de los casos de HNS profunda son debidos a causas genéticas y la otra mitad son adquiridas. Pero esto en la actualidad está cambiando, ya que las causas genéticas podrían aumentar debido a que los matrimonios entre sordos aumentan, mientras que las adquiridas disminuyen por mejorar los cuidados en las UCI neonatales, las campañas de prevención, la restricción de la prescripción de los ototóxicos, las vacunaciones, etc. , en la población infantil.

Pero a veces es muy difícil distinguir entre una causa genética y una adquirida, pues en algún caso puede ser debido a una mutación genética nueva, sin antecedentes familiares (Mutación a Novo) (35).

La hipoacusia neurosensorial o de percepción se produce por una lesión en el órgano de Corti (sorderas cocleares, hipoacusias sensoriales o cocleopatías), por una lesión de las vías auditivas (sorderas retrococleares) o por una lesión en el córtex cerebral auditivo (sorderas corticales o corticopatías (36).

Las HNS cocleares son las más frecuentes. Las estructuras sensoriales del laberinto anterior sufren alteraciones por muchas causas, ya sean congénitas o adquiridas. En los niños las malformaciones de la cóclea y del VIII par, aunque son de baja incidencia, siempre hay que descartarlas mediante la realización de una imagen radiológica ya sea por la TAC o RM o ambas a la vez (38).

En el adulto hay que considerar las causas súbitas adquiridas (meningitis, sordera súbita, vasculitis, etc.) y las progresivas, tales como el hidrops endolinfático o enfermedad de Menière, la otosclerosis coclear, la hipoacusia de causa autoinmune, los traumatismos o la consecuencia de la toma de ototóxicos (34,39).

El tratamiento de la hipoacusia neurosensorial bilateral severo-profunda hoy en día sólo es posible gracias al implante coclear. Es una alternativa eficaz, sobre todo cuando la utilización de las prótesis auditivas convencionales no aporta la suficiente ayuda auditiva al paciente (fig.16) (34,39).

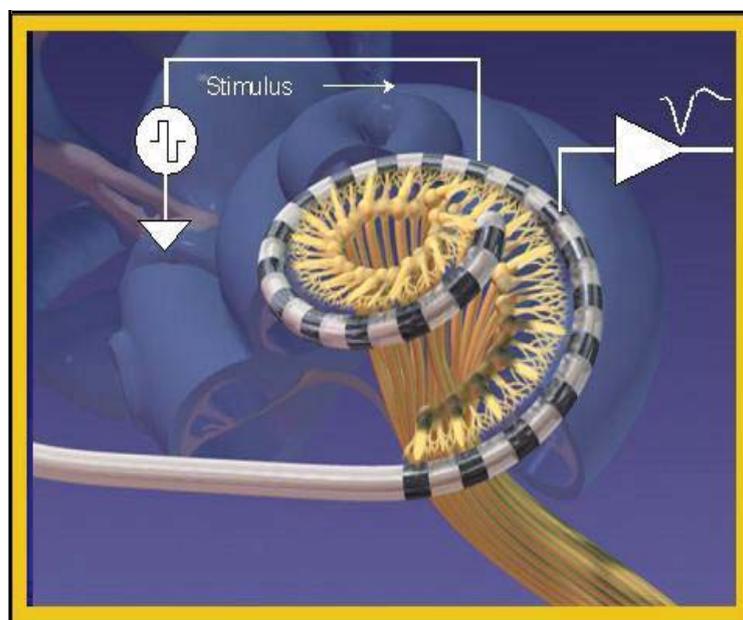


Fig. 16. Contacto de los diferentes electrodos del implante coclear con las células dendríticas en el interior de la cóclea y creación del estímulo eléctrico que llegará al nervio auditivo (39,34)

El implante coclear es un mecanismo electrónico que permite al paciente hipoacúsico severo-profundo adquirir o recuperar útilmente la audición cuando la causa de su sordera está situada en el oído interno, ya sea porque no se ha desarrollado totalmente o se ha destruido.

Actúa haciendo las funciones del oído interno y proporciona la información a los centros corticales de la audición estimulando directamente el nervio auditivo (fig. 17).

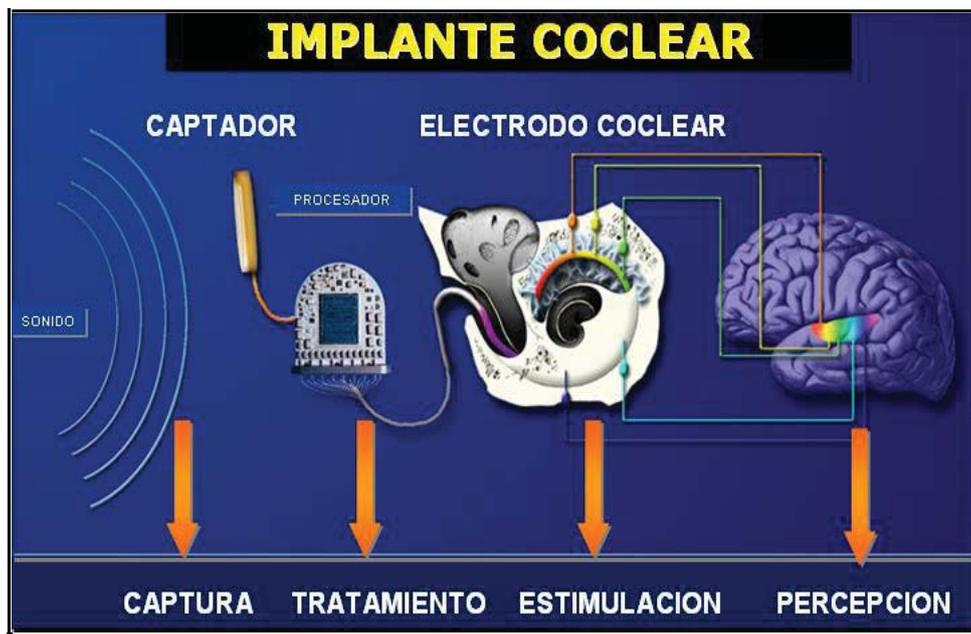


Fig. 17. Las cuatro fases del implante coclear (37)

Los frutos de la investigación iniciados en 1967 en la Universidad de Sídney, continuados en 1970 en la Universidad de Melbourne y desarrollados industrialmente por la compañía Cochlear Ltd en 1980, culminaron con la aparición de un implante coclear multicanal para uso humano capaz de restablecer la audición en la sordera severa o profunda (40).

1.18.2. Conceptos históricos

En la cultura judaico-cristiana, la sordera era un estigma que separaba a la población sorda de la oyente. El profeta Isaías ya anunciaba "Los ojos de los ciegos se abrirán y los oídos de los sordos se desbloquearán". Lucas cita en 7:22: y Jesús dijo "los sordos oirán". Esto ocurría hace más de 2000 años, claro que para Dios el tiempo no existe (41).

Hasta el siglo XVIII la sordera era una discapacidad sensorial y, a excepción de las trompetas auditivas, que ampliaban la audición en unos decibelios, poco más se podía hacer.

Estas aparecieron sobre 1860 y se llamaban "ear trumpet", siendo fabricadas en Inglaterra por la compañía London Hearing Horns, que ampliaban sobre todo las frecuencias graves entre 10-15 dBs. Estos artilugios se vendieron en Francia hasta la II Guerra Mundial (fig. 18).



Fig.18. Trompeta auditiva 1860. Franck Valery Frères. Paris. (Colección Clínica Clarós).

En el caso de los niños la situación era más dramática, pues se les obligaba a vivir en instituciones especiales para "sordomudos". El primer esfuerzo exitoso para intentar integrarlos se produjo en 1794 cuando Abbé de l'Epée creó la primera escuela para sordos en París, a la vez que Heineke lo hacía en Alemania, desarrollando el lenguaje de signos que les permitía comunicarse entre ellos.

A finales del siglo XIX (1890), Volta, en Italia, ensayó la estimulación eléctrica del nervio auditivo mediante la corriente de una batería, obteniendo una sensación específica muy desagradable en el sistema nervioso.

Durante años se sucedieron estos y otros intentos de encontrar una estimulación eléctrica por parte de diferentes investigadores, buscando el lugar más adecuado para colocar los electrodos emisores eléctricos.

En el siglo XX, durante los primeros 30 años, a los investigadores les interesó más la amplificación del sonido que la estimulación eléctrica en los sordos (42).

Primero se les denominó Hearing Aid (ayuda auditiva), que es mejor que el término castellano de audífono, pues es más exacto y expresa mejor lo que hace.

En los años 50 se incorporó el transistor en el audífono, así como un micrófono piezoeléctrico, consiguiendo mejores resultados. Nació el llamado "Sonotone" (fig.19).

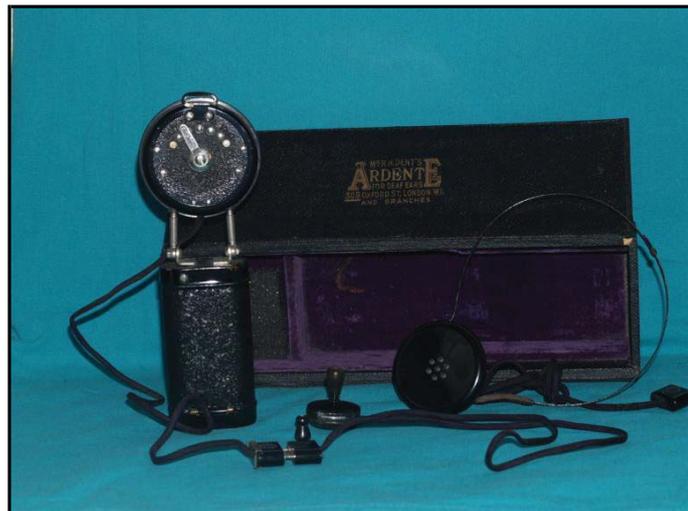


Fig.19. Audífono de 1912 fabricado en Londres por la compañía Ardente (Colección Clarós).

Paralelamente, en 1950-60 volvió a interesar la estimulación eléctrica directa del oído interno en los seres humanos. Djourno y Eyries, en Francia, entre otros, protagonizaron esta técnica eléctrica. En 1957 lograron que un paciente sordo profundo pudiera detectar diferencias en el PITCH (tono) sólo variando los incrementos de 100 pulsos/segundos, concluyendo que el paciente era capaz de diferenciar y discriminar los estímulos que se le mandaban (40).

Maspetiol estimuló la cóclea en un paciente sordo, debido a la administración de estreptomina, con un electrodo situado en el promontorio.

En EE. UU en 1961 House y Urban (Los Ángeles) implantaron un electrodo Mono canal en el interior de la escala timpánica de un paciente sordo, consiguiendo algunas sensaciones auditivas. Había nacido el principio de los implantes cocleares.

En 1967, en Australia, Clark estudió un mecanismo para desarrollar un electrodo capaz de estimular el oído interno y que el cerebro fuese capaz de reconocer estos estímulos (31).

Esta investigación realizada en animales de experimentación, perseguía como objetivo poder observar el efecto de la frecuencia de simulación eléctrica (codificación temporal) en neuronas individuales (potenciales de acción) y en grupos de neuronas del tronco encefálico auditivo (potenciales de campo) (43).

Las principales dudas que se cuestionaron en aquel momento fueron:

1. Dónde colocar los electrodos en el oído interno y el modo de estimulación para excitar aisladamente los grupos de fibras del nervio auditivo.
2. Cómo colocar el electrodo en el oído interno para que estuviera cerca de las fibras nerviosas de cada una de las frecuencias sonoras.
3. Cómo diseñar un electrodo para que fuera atraumático y seguro para la estimulación neural.
4. Dónde insertarlo para que fuese efectivo.

Tras varios años de diseño de diferentes receptores-estimuladores, en 1973 apareció el primer electrodo de 10 canales, diseñado por Clark, siguiéndole un electrodo de 20 canales y progresivamente se han ido ideando nuevos electrodos más adecuados y atraumáticos para estimular al nervio auditivo (44).

Primero se aconsejaba colocarlo en la pared externa de la cóclea, pero la excitación nerviosa era demasiado amplia, así que se optó por colocarlo cerca del modiolos y así la estimulación sería más específica para un número menor de células nerviosas (figs. 20-21).

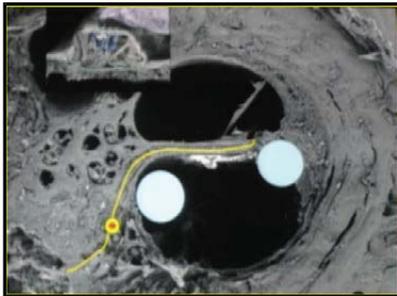


Figura 20 Comparación entre la Colocación del porta-electrodos en La pared lateral o medial de la rampa Timpánica de la cóclea (45)

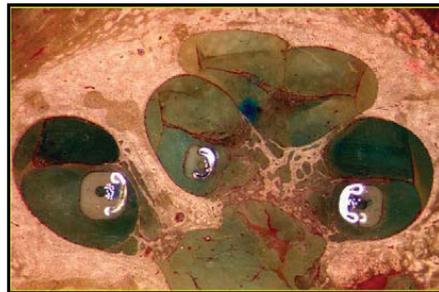


Figura 21. Corte histológico de una cóclea humana con un electrodo colocado en su interior en la pared interna cerca del modiolo (45)

Simultáneamente, el procesador externo siguió un desarrollo progresivo reduciendo su tamaño y mejorando las estrategias de codificación del habla. De los primeros que aparecieron de gran tamaño a los actuales, vemos los avances conseguidos de la parte externa del implante (figs., 22,23).

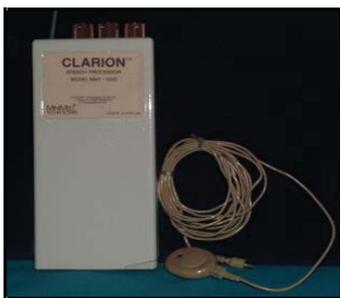


Figura 22. Procesador de IC de Clarion (1992). Colección Clarós.



Figura 23. Procesador de IC. Nucleus de 2015 y modelo sin conexiones de 2017. Colección Clarós.

La FDA autorizó las implantaciones cocleares en los pacientes adultos con sorderas postlocutivas, pero en el caso de los niños con sordera prelocutiva, la cuestión que se planteó era si sus cerebros serían lo suficientemente plásticos para desarrollar las conexiones neuronales, de manera que un código eléctrico pudiera permitirles una comprensión verbal, tal como se había observado en los adultos sordos postlocutivos que anteriormente oían. Los resultados demostraron que la percepción verbal era mejor cuanto más joven era el niño implantado, lo que indicaba que se podían formar las conexiones apropiadas durante una fase plástica del desarrollo cerebral (46).

Como el resultado obtenido en los implantes en pacientes adultos prelocutivos era escaso, quedó confirmado que los niños prelocutivos tenían que implantarse cuanto más jóvenes mejor, y así se recomendó implantarles antes de los 2 años, para poder aprovechar la plasticidad cerebral y neural y alcanzar un resultado muy bueno.

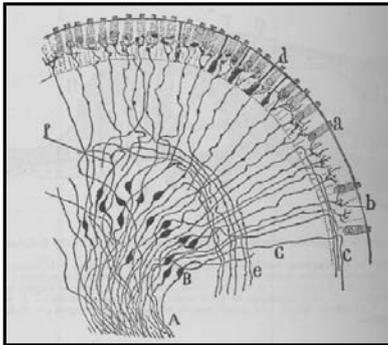


Figura 24 Innervación de la cóclea del ratón. Ramón y Cajal. 1909 (28)

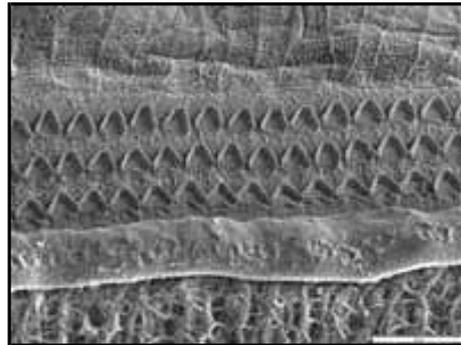


Fig.25.-Preparación de microscopía electrónica mostrando las tres hileras de células ciliadas Internas en una cóclea humana (37)

En este proceso innovador del implante coclear han influido mucho factores para hacerlo viable, pero entre ellos y, en primer lugar, los estudios de Cajal que en 1909 describió la anatomía nerviosa del oído interno, mostrando sus múltiples haces nerviosos (fig.24). Años más tarde la microscopía electrónica ha permitido el estudio exhaustivo de las células ciliadas (fig.25) (26).

En segundo lugar, el concepto de la tonotopicalidad de la cóclea, que permite estimular aisladamente cada una de las frecuencias auditivas y, en tercer lugar, los progresos de la bioingeniería para lograr desarrollar un sistema de codificación y decodificación del sonido de forma electrónica. Sin lugar a dudas, el implante coclear es el máximo avance alcanzado jamás en la otología y audición.

Inicialmente, Black y Clark (31) realizaron la estimulación monopolar con un electrodo en la rampa timpánica y otro en un punto alejado. Posteriormente se vio que la corriente se localizaba mucho mejor con una estimulación bipolar entre dos electrodos próximos en la rampa timpánica.

Para obtener una codificación espacial adecuada, se demostró que la inserción de los electrodos en el interior de la cóclea era mucho mejor. Para ello los electrodos tenían de estar recubiertos de silicona de uso médico y ser flexibles para no dañar la membrana basilar o fracturar la lámina espiral.

La posible transmisión de infecciones del oído medio al oído interno podía desencadenar una meningitis, por lo que tras diversos estudios en animales se observó que colocando un fragmento de tejido conectivo fibroso que sellara la cocleostomía se evitaba esta posibilidad de diseminación infecciosa.

En 1974-75 el porta-electrodos ya estaba listo para su inserción en la cóclea. Ahora sólo hacía falta el diseño de una unidad receptora estimuladora que transmitiría al electrodo los estímulos a través de la piel mediante ondas de radiofrecuencia.

Clark contribuyó especialmente al diseño del implante coclear, realizando en 1978 la primera implantación de un dispositivo multicanal capaz de transformar las señales acústicas en señales eléctricas (32), las cuales se conducen a través de un número variable de electrodos integrados en un haz portador llamado portaelectrodos. Se introduce en el interior de la cóclea y permite que cada uno de los electrodos utilizados estimule un grupo de terminaciones nerviosas auditivas en la cóclea del paciente. Estos estímulos, adecuadamente codificados utilizando distintas estrategias informáticas y electrónicas, alcanzan las áreas cerebrales auditivas, en donde, tras un período de adaptación, son reconocidos como sonidos convencionales.

En los años 80 el implante y el procesador vocal se fabrican a nivel industrial con aprobación de la FDA, por la compañía Cochlear (Australia) (47).

Tras diversas intervenciones en sordos adultos, se realizó en Australia en 1990 la primera intervención de un implante coclear multicanal en una niña de dos años y medio de edad. Unos años después, la paciente desarrolló un lenguaje normal. Esta intervención quirúrgica abrió las expectativas de curación a aquellos niños con sordera profunda prelingual, quienes, a partir de ese momento, serían capaces de integrarse en la sociedad como los oyentes.



Fig. 26. Último modelo Nucleus® de electrodo implantable (2015).

Clínica Clarós se inició con la práctica de la cirugía de los implantes cocleares en diciembre de 1992 en un paciente adulto postlocutivo de 22 años, y desde aquel momento y progresivamente hemos ido implantando a niños y adultos hasta llegar a los 900 implantados en 2017 en España, y otros 360 implantados en otros países en los que hemos intervenido, alcanzando en la fecha de hoy un total de 1260 pacientes implantados, de los cuales aproximadamente el 30% son adultos y el 70 % niños.

La técnica quirúrgica la hemos ido modificando a lo largo de los años y los electrodos se han ido perfeccionando (fig.26).

La posibilidad de disponer de un laboratorio permanente de disección del hueso temporal en las instalaciones de nuestra clínica, destinado a la enseñanza y entrenamiento de los jóvenes cirujanos del oído, nos ha permitido realizar más de 80

cursos de formación, con un total de más de 1600 cirujanos de diversos países, así como encontrar mejoras de la técnica quirúrgica convencional (fig. 27).



Fig. 27. Laboratorio de disección del hueso temporal de Clínica Clarós

1.18.3. Selección de candidatos. Indicaciones y criterios.

Para los pacientes adultos con HNSB postlocutiva, los criterios de selección se basan en el escaso o insuficiente resultado que obtienen con el uso de un audífono convencional, que en las mejores condiciones no alcancen el 70% de discriminación de la palabra.

Una pérdida auditiva de 70-90 dB HL y con menos de un 40 % de respuesta en reconocimiento en frases en contexto abierto, sin apoyo visual y con adecuado apoyo audioprotésico, son elementos claros para ser candidatos al implante coclear.

Indicaciones actuales

Las indicaciones ideales actuales en el tratamiento de la sordera profunda o severa-profunda en los niños se basan en hacer:

1. La detección de la sordera en el primer mes de vida, mediante los screenings neonatales.
2. El diagnóstico de la sordera a los 3 meses de vida, utilizando las pruebas neurofisiológicas de PEATC, PEACE, potenciales automatizados. RMN, TAC y el estudio genético.

3. La adaptación de audífonos entre los 3 y 6 meses, y si no hay respuesta auditiva la implantación coclear.
4. La implantación coclear a los 12 meses de edad o antes.

La rehabilitación logopédica jugará un papel importante para la percepción del habla y el desarrollo del lenguaje en el niño implantado.

Las indicaciones de los implantes cocleares se basan en los criterios audiológicos, radiológicos, psicológicos y neurológicos, entre otros.

Criterios audiológicos

Indicados en los casos de hipoacusia neurosensorial profunda bilateral con una pérdida en las frecuencias medias de 90 dB HL, con menos de un 10 % de discriminación de frases en lista abierta.

Criterios relacionados con la edad de implantación

En los niños está demostrado que cuanto antes se implanten mejor serán los resultados obtenidos. Hay que tener en cuenta que a mayor tiempo de privación auditiva el resultado de la implantación coclear será menor.

En los niños pequeños se alcanza una mejor percepción y producción del habla que en los niños mayores, por ello, los mejores resultados en los niños con sordera prelocutiva se consiguen implantando antes de los 6 años. A partir de la edad de 7-8 años y especialmente en los adolescentes, los resultados son pobres.

En los adultos con sordera postlocutiva no hay un límite especial por la edad siempre que el estado general lo permita.

Ampliación de indicaciones

Las indicaciones actuales de los implantes cocleares están recomendadas en los niños sordos pre-linguales, adultos y niños post-linguales que son los candidatos ideales.

Los multidiscapitados tales como sordo-ciegos les serán útiles para una mejor orientación. Los prelocutivos adultos, los hijos sordos de padres sordos y otras patologías tales como obstrucción parcial de la cóclea o las malformaciones del oído interno, los resultados que se obtendrán serán menores que en los esperados en los candidatos ideales.

Progresos en los implantes cocleares

En los últimos años han aumentado mucho los casos de implantaciones debido al incremento que han tenido los efectuados en los niños, así como las implantaciones bilaterales.

Cirugía de los implantes cocleares

La técnica quirúrgica actual es muy segura y permite realizar una incisión cutánea pequeña. El uso rutinario de la monitorización intraquirúrgica del nervio facial (NIM) garantiza la preservación del nervio, especialmente en los casos de malformaciones del hueso temporal.

Los nuevos electrodos y la llamada *soft surgery* (cirugía delicada) ayudan, en muchos casos, a preservar la audición residual. La valoración de las medidas objetivas intraoperatorias muestran el buen funcionamiento del implante durante la cirugía mediante la NRT (*neural telemetry response*), telemetría de la respuesta neural y el umbral mínimo de excitación. Todo ello servirá como base para poder realizar, a las 4 semanas de la cirugía, la programación del procesador del implante.

Con una cirugía más precisa disminuye el tiempo quirúrgico (menos de una hora), el impacto psicológico del paciente y sus familias, así como un pronto retorno a la vida y actividades diarias. Una sola noche de hospitalización abarata los costes de esta cirugía y las complicaciones alcanzan niveles muy bajos. La experiencia del cirujano es fundamental, así como del equipo programador y rehabilitador.

Los progresos, tanto en la anestesia pediátrica como en la prevención de las infecciones post operatorias con la vacunación contra el neumococo, evitará las complicaciones.

La introducción del porta-electrodos, ya sea en su forma tradicional mediante la cocleostomía en la rampa timpánica o a través de la ventana redonda, garantizan la posición correcta del mismo, respetando las estructuras neurosensoriales de la rampa media. Con el electrodo precurvado se logra colocarlo más cerca del modiolos (fig. 28).



Figura 28. RX que muestra el implante en el interior de la cóclea (Clínica Clarós)

Mapeo y programación del procesador

El procesador de sonido es un mini ordenador que está vacío y sin información, por lo que a las 4 semanas de la cirugía se efectúa la programación con la conexión y apertura de los diferentes electrodos según la respuesta del paciente, buscando el umbral de confort y evitando las estimulaciones que sean desagradables o puedan llegar a estimular eléctricamente al nervio facial (fig.29).



Fig. 29. Momento de la programación de un paciente implantado de 1 año de edad en Clínica Clarós

Resultados de los implantes cocleares

Básicamente están basados en los factores del paciente. Después de múltiples estudios se puede concluir que no parece existir relación entre la supervivencia de las células del ganglio espiral y el resultado obtenido. Tampoco influye, en general, la etiología de la sordera. Sí que influye el período de espera entre la adquisición de la sordera y la fecha de la implantación. Esto es debido al concepto de memoria auditiva que tienen los pacientes postlocutivos, pero que van perdiendo con el paso del tiempo (48).

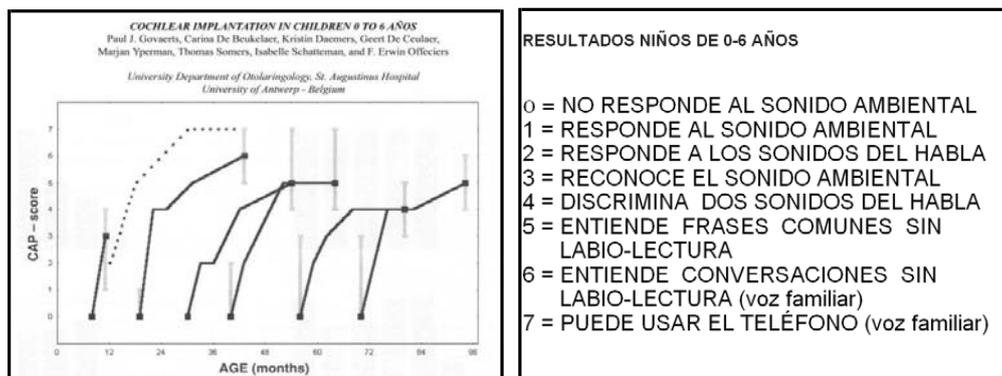


Fig. 30. Gráfica de la integración escolar de los niños de 0 a 6 años y los niveles que alcanzan según la edad de implantación del 0 al 7 (48).

En los casos de niños con sordera prelocutiva es fundamental que se realice antes de los dos años.

En el estudio de la Universidad de Amberes (Bélgica) en el que participamos con nuestra casuística, se pudo demostrar que el 90% de los niños implantados antes de los 2 años de edad alcanzaban un nivel auditivo suficiente para su integración en un colegio normal y de forma inmediata, mientras que los mayores de 4 años sólo un 30% alcanzaban este nivel, aunque necesitaban un período de 3 años (fig. 30).

Implante bilateral. Beneficios (ICB)

La vía auditiva se cruza al llegar a los núcleos cocleares del tronco cerebral y asciende por el haz contralateral en una proporción del 80 % de su estimulación, desde el complejo olivar superior pasando por el lemnisco medial, colículo inferior, tálamo y córtex cerebral. El 20% de las estimulaciones lo hacen por el haz homolateral según los estudios de Cajal. Por ello la audición que estimula el lado derecho se percibe en el córtex izquierdo en su mayoría, aunque una pequeña cantidad se hace en el córtex derecho. Esto hace que la implantación coclear pueda estimular ambos hemisferios en mayor o menor intensidad (fig. 31).

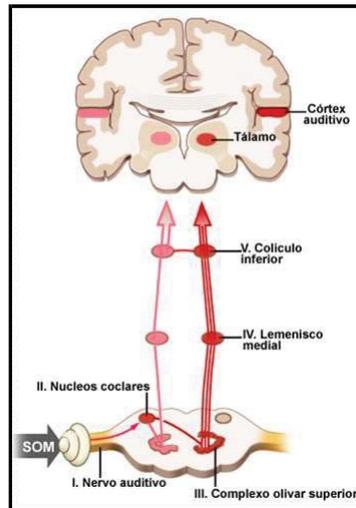


Fig. 31. Vías auditivas de la estimulación auditiva bilateral (49)

Las ventajas del ICB es que ofrece una audición binaural, evita el efecto sombra de la cabeza permitiendo localizar mejor la fuente sonora y mejorar la percepción del habla. Con la estereofonía se consigue disminuir la fatiga auditiva del paciente, aumentar el aprendizaje y mejorar la audición en un entorno ruidoso.

La localización del sonido es la capacidad de ubicar e identificar la procedencia del sonido en el entorno ambiental. Hay dos mecanismos que influyen. La diferencia interaural de tiempo, que es la diferencia de tiempo que un sonido emplea en alcanzar los dos oídos y la diferencia interaural de intensidades que es la diferencia de intensidad que actúa un sonido en cada uno de los oídos.

Implante coclear bilateral: Resultados

Al tener una doble información sonora se produce la sumación bilateral del sonido. Esta fusión de los dos sonidos al llegar al cerebro da lugar a una imagen sonora única. Cuando la audición en los dos oídos es la normal hay muy poca diferencia, pero en pacientes implantados puede ser muy diferente ya que la supervivencia neuronal puede ser distinta, así como el tipo de codificación usada en el implante y su intensidad.

Prioridad de pacientes para implante coclear bilateral

Las indicaciones que lo aconsejan son varias. La primera es la sordera post-meningitis por el riesgo potencial de calcificación de la cóclea que limitará la inserción del electrodo en un futuro.

La asociación de ceguera y sordera es otra prioridad para el implante coclear bilateral. Actualmente se considera que los niños pequeños son muy buenos candidatos, así como los profesionales que tienen gran actividad laboral y directiva.

El futuro de los implantes cocleares

El desarrollo de un electrodo totalmente implantable, en el que se integre el micrófono, el procesador del habla y las baterías recargables, es el desafío de las compañías fabricantes que permitiría su utilización durante todo el día en todos los ambientes y ocasiones, e incluido bajo el agua.



Fig. 32. Administración de neurotrofinas para la regeneración celular experimental de la cóclea (41)

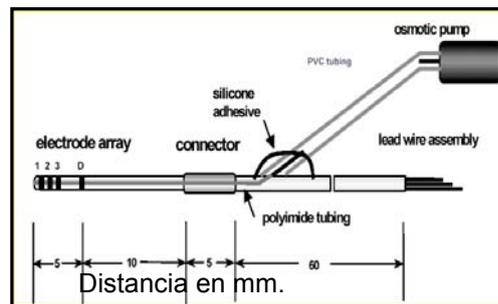


Fig.33 Diseño experimental de una microbomba para liberar factores de crecimiento para la regeneración celular. (Sherperd RK, Universidad de Melbourne) (41)

La regeneración del nervio auditivo con los factores de crecimiento puede ser una alternativa en un futuro. Los neurotróficos radio-iodo (NT-3) combinados con la citoquina neural transforma el factor de crecimiento (TGF-3). La administración de las neurotrofinas se haría con las microbombas que liberarían estos vectores virales y polímeros con el fin de regenerar las células ciliadas en el oído interno (figs.32-33).

Esta regeneración de las células del ganglio espiral en estudios "in vivo" requiere conocer donde van a tener su efecto y cómo va a llegar al lugar adecuado. Los estudios muestran que 2,5 horas después de la administración del NT-3, éste se concentra en la membrana basilar y en el órgano de Corti, lámina espiral y en las células ganglionares (50).

Para saber cómo podemos actuar con las neurotrofinas, primero tenemos que conocer si se regeneran las células nerviosas y cuál es el mecanismo de producción.

Finalmente hay la posibilidad de usar factores neurotróficos para restaurar la plasticidad cerebral en los centros superiores del cerebro. Si se consiguiera restaurar la plasticidad cerebral tal como era al nacer, podríamos obtener mejores resultados para desarrollar el lenguaje.

El factor de crecimiento transformante beta (por sus siglas TGF- β ,) es la abreviatura de *transforming growth factor beta* y pertenece a una familia de factores de crecimiento que incluyen tres isoformas para TGF- β (1,2,3) y otros factores variados, como la proteína morfogénica ósea (BMP), activinas, inhibinas y la hormona antimulleriana (41).

Son un tipo de proteínas, denominados citocinas, que están involucradas en procesos celulares como la hematopoyesis, proliferación celular, angiogénesis, diferenciación, migración y apoptosis celular, por lo que es fundamental durante la embriogénesis y el desarrollo.

La molécula con una función más amplia es la TGF- β 1, siendo la que se utiliza como factor de referencia. Es una proteína homodimérica, producida por una gran variedad de células, como plaquetas, células endoteliales, linfocitos y macrófagos.

Se está trabajando en conseguir un electrodo que además de estimular eléctricamente los ganglios nerviosos, pueda liberar los elementos neurotróficos en el interior de la cóclea para su regeneración.

Todo ello deja el campo abierto a seguir con el perfeccionamiento de un sistema que ya ha revolucionado el mundo del sordo, "el implante coclear". Un verdadero oído biónico (41).

1.18.4. Consideraciones

- El implante coclear es el avance más importante que nunca se ha logrado para el tratamiento de la sordera profunda bilateral, ya sea congénita o adquirida.
- En la actualidad es la terapia más indicada para la sordera severo-profunda. Su margen de seguridad es muy alto y los resultados dependen de las indicaciones, la edad de implantación, la rehabilitación y el ambiente en el que el paciente está influenciado, si es oralista o no.
- Influyen muchos factores pero en especial que la cirugía esté bien reglada y que la rehabilitación se realice por expertos.
- En el caso de los niños, la edad de implantación juega un papel importante, siendo la mejora en los menores a los tres años de edad.
- "Un niño sordo profundo implantado menor de 2 años desarrolla el lenguaje igual que un niño normo-oyente".

2. Objetivos y justificación

2.1. Objetivos

Siguiendo las líneas de investigación del Grupo de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Barcelona, la tesis que se presenta se centra en el estudio general de los diferentes estados de **la evolución del tratamiento farmacológico y quirúrgico de la sordera** en la población de adultos y niños.

En la etiología de la hipoacusia intervienen múltiples factores tales como los efectos tóxicos de los medicamentos, las enfermedades degenerativas o las malformaciones de oído interno desembocando todas ellas en un proceso que genera una discapacidad importante para los paciente, en base a ello se pretende estudiar en esta tesis varios aspectos que constituyen los objetivos parciales:

- La ototoxicidad medicamentosa.
- El estado de la regeneración celular con los factores de crecimiento.
- El implante coclear y sus indicaciones y utilidades.
- Los implantes de oído medio, experiencia clínica.
- Los implantes de conducción ósea y su finalidad.

2.2. Investigación y desarrollo del “*Status questionis*”.

Teniendo en cuenta el estado actual de las investigaciones en este campo, a través de la tesis se intenta dar una respuesta a las cuestiones que se plantean habitualmente en los diferentes tipos de sordera:

- **En una sordera brusca en la que falla el tratamiento convencional con corticoides:**
 - ¿Son beneficiosos los tratamientos con los antivirales?
 - ¿Cuál es el mecanismo de actuación del Valaciclovir?
 - ¿Cuál es la experiencia clínica y los resultados obtenidos con estos fármacos en la sordera brusca?
 - ¿Es recomendada su administración asociada a la corticoterapia?
- **La sordera que se presenta en el síndrome de la dilatación del acueducto del vestíbulo:**
 - ¿Cuáles son los síntomas y la evolución de esta sordera?
 - ¿Se puede beneficiar de un implante coclear?
 - ¿Cuáles son los resultados obtenidos?
 - ¿Cuáles son las causas y su relación con otras afectaciones endocrinas u oftalmológicas?
- **El síndrome de Jervell y Lange-Nielsen en que se asocia la hipoacusia profunda a una enfermedad cardíaca mortal:**
 - ¿Cuál es la incidencia de este síndrome en nuestra población de sordos?

- ¿Es útil el tratamiento con beta-bloqueantes?
- ¿Cuál es el valor de un diagnóstico precoz?
- ¿Cómo podemos tratarlo para que estos pacientes puedan evitar la muerte súbita y a la vez poder oír?
- ¿Cuáles son los genes afectados?

• **Los sordos profundos bilaterales implantados cocleares:**

- ¿Es útil el implante coclear para los pacientes sordos profundos?
- ¿Cuál es el resultado a largo plazo de los sordos profundos implantados?
- ¿Se podrán incorporar socialmente en el mundo laboral, académico y social?
- ¿Hay experiencia suficiente y resultados convincentes?

2.3. Justificación del tema escogido.

En España, según distintos informes, sufren algún tipo de sordera más de 2.000.000 de personas, de los cuales el 45% son menores de 50 años (Agencia de evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, en 1995).

En los niños la incidencia de la sordera es la siguiente:

- Cinco de cada mil niños recién nacidos padece una sordera de distinto grado.
- Uno de cada mil recién nacidos presenta sordera severa o profunda.
- Alrededor de dos mil familias, cada año, están afectadas por la presencia de una discapacidad auditiva grave en uno de sus hijos.
- El 25% de las causas de las sorderas infantiles son idiopáticas.
- El 80% de las sorderas infantiles permanentes están presentes en el momento del nacimiento.
- El 60% de las sorderas infantiles tienen origen genético.
- Pero sólo en el 50% de los recién nacidos con sordera moderada o profunda se identifican indicadores de riesgo.

En un mundo, cada vez más envejecido, casi la mitad de su población supera los 75 años y tiene algún problema de audición.

Los diferentes aspectos para el desarrollo de la tesis están basados en las técnicas farmacológicas o quirúrgicas modernas centradas en el ámbito clínico.

A lo largo del desarrollo de esta tesis se pretende demostrar que los tratamientos actuales más modernos son efectivos, resolutivos y capaces de dar o devolver la audición a los pacientes que han nacido privados de ella o que la han perdido como consecuencia de diversos procesos congénitos, degenerativos, infecciosos o traumáticos.

3. Materiales y métodos.

3.1. Pacientes afectos de sordera brusca:

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo descriptivo de 5 años de duración de 2012 a 2017, en clínica Clarós de Barcelona. Se han recogido datos de los pacientes controlados por sordera súbita unilateral sin signos de afectación vestibular ni neurológicos asociados, a excepción de acufenos.

El diagnóstico de sordera súbita, se hizo según los exámenes clínicos y paraclínicos hechos en la primera consulta y siguiendo los siguientes apartados:

- Detalles sobre las circunstancias de aparición de la sordera súbita, sus síntomas, los antecedentes otológicos y el estado general del paciente, sobre todo los antecedentes vasculares, el historial de ingesta de medicamentos y la búsqueda de procesos gripales en los últimos días.
- Examen del tímpano y valoración auditiva y vestibular, neurológica y de estado general.
- Evaluación biológica: mediante realización sistemáticamente del hemograma, velocidad de sedimentación, dosificación de la proteína C-reactiva (CPR), índice glucémico en ayunas, hemostasis, dosificación de la creatinina y el perfil lipídico.
- También se realizó, sistemáticamente, una exploración mediante Resonancia magnética craneal paralelamente a la administración de la corticoterapia.

Así como una audiometría tonal liminal de control entre (mínimo) dos y siete días (máximo) para ver el seguimiento de la posible recuperación auditiva. Las curvas obtenidas en la audiometría se clasificaron en 5 grupos según el consenso admitido para las sorderas súbitas (A, B, C, D y E).

El tratamiento con antivirales se inició cuando la curva audiométrica tonal ya no mostro ninguna mejora a pesar de la terapia corticoidea inicial. A los 7 días se sometió al paciente a una nueva audiometría de control. Si se observaba una mejora de su curva audiométrica, se continuaba con el tratamiento de los antivirales y se establecía un nuevo control siete días más tarde hasta la estabilización de la curva audiométrica, período en el que se detenía el tratamiento antiviral. En nuestro protocolo, la duración media del tratamiento antiviral fue de 21 días. Las dosis de administración de antivirales del tipo Valaciclovir fueron de 1000 mg cada 8 horas.

Los factores estudiados del paciente fueron: la edad, el aspecto de la curva audiométrica tonal al inicio del tratamiento y a las 6 semanas, la pérdida auditiva inicial, el intervalo antes del inicio de la corticoterapia, así como la audición antes de la toma de los antivirales y el tiempo medio de su tratamiento.

3.2. Pacientes afectos del síndrome de la dilatación del acueducto del vestíbulo.

Siguiendo las normas del comité de ética de nuestra institución se llevó a cabo un estudio retrospectivo en el que revisamos todos los historiales clínicos de los pacientes implantados cocleares en Clínica Clarós de Barcelona en un periodo desde 1992 a 2015, reteniendo solamente aquellos pacientes con sordera profunda bilateral cuya causa era la dilatación del acueducto del vestíbulo.

Se seleccionaron los datos tales como edad, sexo, antecedentes médicos familiares y personales, lado operado, modelo de implante coclear, técnica quirúrgica, incidentes en el momento de la cirugía, resultados postoperatorios y el seguimiento ulterior del paciente después de la intervención.

El acueducto del vestíbulo se considera dilatado cuando su diámetro es mayor a 1.5 mm. en su punto medio entre su origen en el vestíbulo y su extremo en la fosa posterior (opérculo) visible tanto en el TAC y en la RNM (Berrettini, 2005; Madden, 2003).

Todos los pacientes de nuestra serie fueron intervenidos por autor de esta tesis con la misma técnica quirúrgica que se realiza rutinariamente en los otros pacientes sin anomalías anatómicas en el oído. Se intervinieron bajo anestesia general con intubación oro-traqueal. La única diferencia fue que a los pacientes afectos de dilatación del acueducto del vestíbulo (EVA) se les suministró, previa a la cirugía, una dosis de Manitol para disminuir la presión endocraneal del líquido cefalorraquídeo. Después del afeitado de la región y del marcado quirúrgico de la piel y de su limpieza profiláctica se procedió a realizar la incisión quirúrgica como es habitual. A continuación se creó un lecho en el hueso temporal para alojar el implante según el modelo utilizado y a continuación se realizó una mastoidectomía simple hasta completarla con una timpanotomía posterior para visualizar, a través de ésta, la cóclea y en especial el promontorio, lugar donde se realizó una cocleostomía. Tras la inserción de hialuronato sódico en su interior, se procedió a la inserción del electrodo en el interior de la cóclea a través de la cocleostomía de un diámetro de 0.7 mm. Se selló la zona con cola de fibrina y un fragmento de fascia temporal para mantener totalmente aislada la cóclea del oído medio. Por último se fijó el electrodo en el hueso temporal y se cerró la piel en dos planos. Un simple vendaje de oído finalizó la intervención.

Tras el control radiográfico para estar convencidos de la correcta posición del electrodo en la cóclea se procedió a medir las impedancias del electrodo según la técnica del mapeo con el ordenador.

Según las posibilidades económicas del paciente se colocaron uno o dos implantes en el mismo paciente. Todos ellos siguieron un control por el centro de implantes

cocleares de nuestra institución y a las 6 semanas se procedió a la apertura de todos los canales igual que se realizó en los demás pacientes.

Los resultados auditivos se valoraron mediante la práctica de una audiometría en campo libre usando tonos puros y se clasificaron según las diferentes categorías de reconocimiento auditivo o "Categories of Auditory Performance" (CAP) (Archbold 1995) así como la habilidad para integrarse en una escuela convencional y desarrollar, allí, su función académica

3.3. Pacientes afectos de sordera y síndrome Jervell Lange-Nielsen:

Realizamos un estudio retrospectivo analítico de los casos de JNL que hemos tratados siguiendo las normas del comité de ética de nuestra institución. Para ello hemos revisado las historias clínicas de los casos en que hemos diagnosticado este proceso desde 1993 hasta el 2016. Destacando la edad, sexo, antecedentes médicos personales y familiares, la evolución del paciente, el estudio genético y los resultados con el implante coclear.

Los pacientes que hemos intervenido, lo hemos hecho con anestesia general y monitorización cardíaca minuciosa, en el pre, per y postoperatorio. Los pacientes se han operado con la administración de beta bloqueantes prescritos por el cardiólogo y el anestesista. La técnica ha sido la habitual, ya descrita en otros capítulos.

La programación del implante se ha hecho también con monitorización cardíaca para evitar un accidente cardíaco.

3.4. Pacientes sordos profundos bilaterales implantados cocleares:

Se trata de un estudio retrospectivo realizado en pacientes sordos implantados en nuestro centro por el mismo equipo quirúrgico. Como criterios de inclusión se han utilizado solo pacientes con una pérdida auditiva bilateral profunda, adquirida o congénita y cuyo seguimiento postoperatorio se ha realizado por lo menos durante 15 años (pacientes implantados entre 1993 y 2001 como máximo). Todos los pacientes eran menores de 18 años en el momento de su implantación.

Los datos los obtuvimos de los datos de los historiales médicos de los pacientes infantiles usando un cuestionario (Apéndice 1) que se remitió a todos ellos mediante correo postal o correo electrónico.

Las variables estudiadas fueron la edad de implantación, el uso permanente (más de 8 horas por día) o parcial (4 a 7 horas por día) o la falta de uso del implante coclear. El nivel de la escolaridad alcanzado de este estudio se analizó según la Clasificación Internacional Normalizada de la Educación CINE-97. También la profesión o su posición laboral actual. La duración media de seguimiento fue de 30.86 meses (7 años y 1 mes). El rendimiento audio-fonatorio de los pacientes se

evaluó en base a los resultados logopédicos y nivel del habla alcanzado.

El monitoreo de este estudio se basa en la combinación de tres pruebas:

- 1- Category of Auditory Performance (**CAP**) o Categoría del rendimiento auditivo,
- 2- Meaningful Use of Speech Scale (**MUSS**) o escala de desarrollo del lenguaje y
- 3- Speech Intelligibility Ratio (**SIR**) o nivel de la inteligibilidad del habla.

El **CAP** es una medida global del desarrollo de la audición que en un implantado sirve de valoración fácil a los no profesionales. Evalúa las capacidades perceptivas del niño en diferentes situaciones mediante una escala de las habilidades perceptuales que van desde la falta de respuesta a los conocimientos de los sonido ambientales a la comprensión de frases comunes sin usar la lectura labial o bien al uso del teléfono con un interlocutor familiar. Es un método de acceso sencillo para usar los profesionales, los padres y para la gente que no tiene experiencia en el uso de las pruebas de evaluación de un niño implantado. Este es un método validado formalmente (22) (Fig. 34).

Escala CAP (Category of Auditory Performance)

- 0-No responde al ruido ambiental
- 1- Responde al ruido ambiental
- 2- Responde algunas órdenes verbales
- 3-Identifica ruidos ambientales
- 4-Comprende algunas palabras sin lectura labial
- 5-Comprende frases sin lectura labial
- 6-Comprende una conversación sin ayuda de lectura labial
- 7-Utiliza el teléfono con una voz conocida.

Fig. 34. Escala CAP y sus diferentes categorías.

El **SIR** (Speech Intelligibility Ratio) es una prueba de evaluación de la inteligibilidad de la palabra en los pacientes sordos implantados en un ranking con 5 categorías. Pero este test no permite detectar pequeños cambios inteligibilidad. Es una prueba práctica y reproducible (22).

La Escala **MUSS** (Meaningful Use of Speech Scale) se utilizó para explicar el uso espontáneo del lenguaje oral del niño en las situaciones familiares (23).

Apéndice 1.

Cuestionario

1. Identificación :

Nombre y apellidos del paciente:.....Edad actual:

Sexo:

2. Criterios de implantación :

Edad del paciente en el momento de su implantación:.....

Sordera: congénita Adquirida

Pre-lingual Peri-lingual Post-lingual

Implante: unilateral bilateral Tipo de implante:.....

No usuario Usuario parcial Usuario permanente

¿Utiliza una audífono contralateral al implante? Sí No

¿Le gustaría utilizar un implante bilateral? Sí No

3. Escolarización :

Tipo de escuela: ordinaria especial

¿Está en un centro de formación profesional Universidad?

¿Tiene título de estudios superiores? Sí No

¿Cuál es el título de estudios que posee?

-Educación pre-primaria (ej. Guardería)

-Enseñanza primaria o básica

-Primer ciclo de enseñanza secundaria

-Enseñanza secundaria (segundo ciclo)

-Enseñanza post-secundaria no superior

-Primer ciclo de enseñanza superior (ej. licenciatura, master)

-Segundo ciclo de estudios superiores (ej. doctorado)

4. Categoría socio-profesional :

¿Cuál es su profesión laboral?

Ritmo de trabajo: Jornada completa Tiempo parcial

5. Nivel de comunicación :

¿Puede tener una conversación simple por teléfono? Sí No

6. Desarrollo lingüístico :

¿Habla lenguas extranjeras? Sí No

Sí, sí, ¿cuales ?.....

7. Sesiones de logopedia : Frecuentes Ocasionales

8. Ambiente social :

1. Familiar: Normo-oyente hipoacúsico

¿En la vida diaria, el implante le representa un problema de relación? Sí No

2. Amigos: Normo-oyentes Hipoacúsicos

¿En un grupo de gente oyente, se encuentra incomodo? Sí No

9. Aficiones :

¿Aprecia la música? Sí No

¿Toca algún instrumento musical? Sí No

Sí, sí, cual ?.....

Anexo 2: Clasificación internacional del tipo de educación (CITE- 1997)

Nivel 1: Enseñanza primaria o primer ciclo de la educación básica.

Nivel 2: Primer ciclo de enseñanza secundaria o segundo ciclo de educación básica.

Nivel 3: Enseñanza secundaria (segundo ciclo)

Nivel 4: Enseñanza post secundaria no superior.

Nivel 5: Primer ciclo de enseñanza superior (licenciatura, master)

Nivel 6: Segundo ciclo de enseñanza superior de alto nivel (ej. doctorado).

4. Resultados

La audición es uno de los cinco sentidos que nos permite conocer, descifrar, entender e integrarnos en el mundo sonoro que nos rodea. Su carencia representa una pérdida grave de nuestra convivencia.

En este capítulo veremos la importancia de los conceptos anatómicos y fisiológicos de la audición, así como la importancia de la biofísica, bioingeniería, electrónica e informática, para desarrollar un "oído biónico" que denominamos implante coclear.

Así mismo entenderemos la gran ventaja que aporta este avance técnico para los pacientes que nacen sin el sentido de la audición o que lo pierden a lo largo de su vida por diferentes razones.

4.1 Sordera súbita y antivirales.

De los 106 pacientes estudiados de sordera súbita diagnosticados en nuestro centro, 50 de ellos (47,16%) no mostraron ninguna mejora audiométrica en la curva auditiva tras una corticoterapia correctamente aplicada semanalmente y por ello se asoció un tratamiento antiviral con Valaciclovir.

Se observó un predominio en el sexo femenino con 32 casos (64 %) e incluso incluimos a un paciente cuyo diagnóstico se hizo en estado de embarazo. La relación de sexo fue de 0,56 a favor de las mujeres. La edad promedio de nuestro estudio fue de 23 años, con edades comprendidas entre los 18 y 56 años.

No hallamos ningún antecedente de patología viral o cardiovascular en los pacientes en las 3 semanas precedentes a la aparición de la sordera. El periodo de acudir a la consulta fue de 10 días, con un mínimo de 0 días y un máximo de 21 días (fig.35).

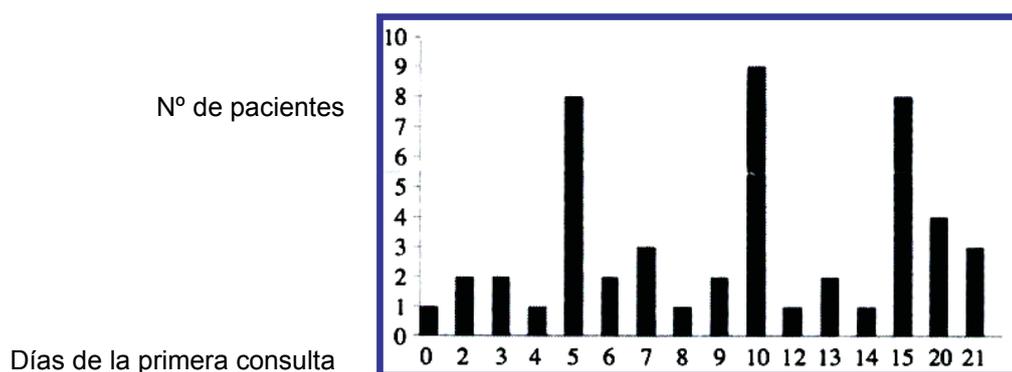


Fig. 35: Periodo de consulta desde el comienzo de los síntomas.

No se encontró ningún caso de recidiva y las curvas audiométricas obtenidas fueron de tipo A (75 %) y B (25 %). La administración del tratamiento con antivirales se realizó cada 8 horas durante 15 días por término medio tras el diagnóstico, lo que se correspondía con la duración de la corticoterapia. La pérdida auditiva media fue de 65 dB con extremos comprendidos entre 30 dB y 80 dB; las figuras 36 a 39 muestran un ejemplo de la evolución de las curvas audiométricas de los pacientes.

En este estudio hemos observado una recuperación auditiva en todos los pacientes diagnosticados de sordera súbita tras la incorporación del tratamiento con los antivirales 21 días después, y una recuperación casi total de su pérdida auditiva en el 80 % de los pacientes. Los acúfenos estaban presentes en el 6 % de los casos (3 pacientes). La IRM se realizó en todos los pacientes del programa sin detectar ninguna anomalía cerebral ni vascular.

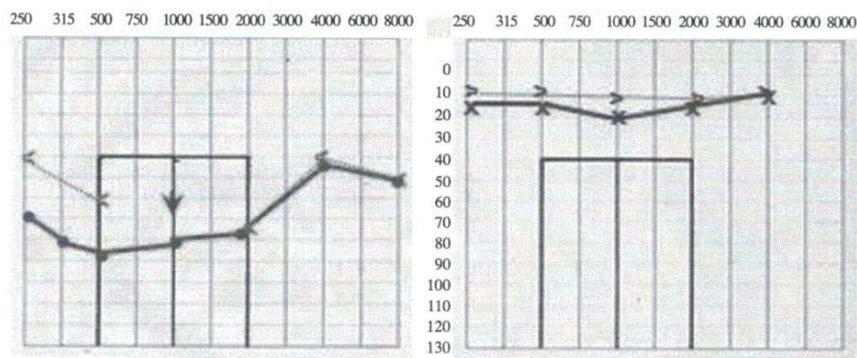


Fig. 36: Curva audiométrica 15 días después de la corticoterapia (oído derecho).

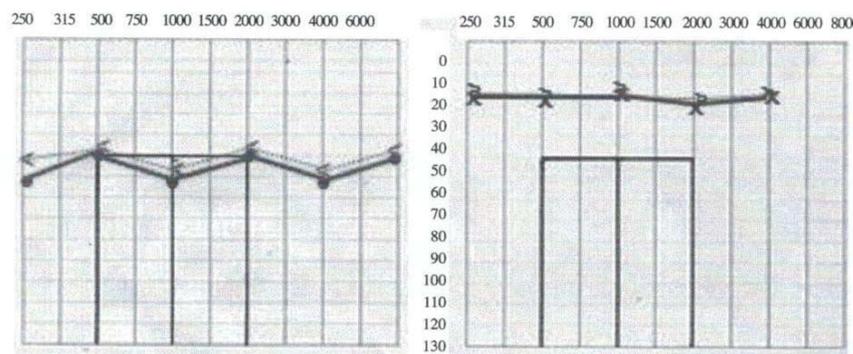


Fig. 37: Curva audiométrica 7 días después de los antivirales (oído derecho).

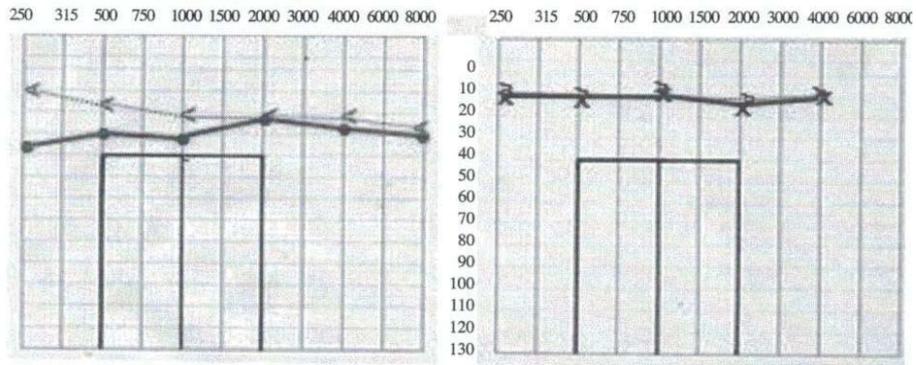


Fig. 38: Curva audiométrica 14 días después de los antivirales (oído derecho).

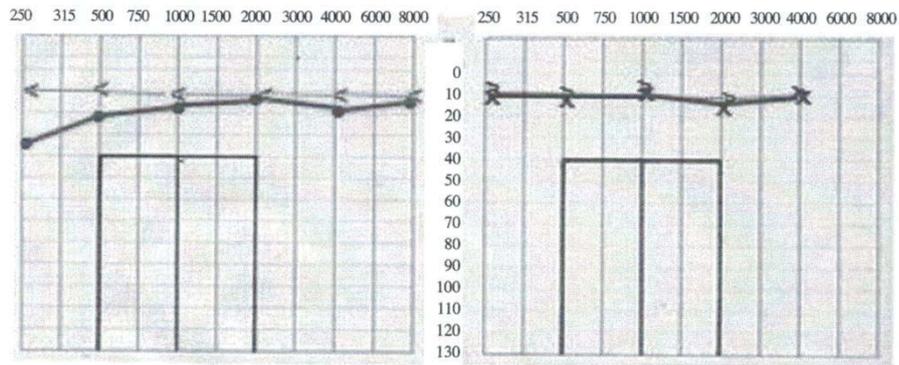


Fig. 39: Curva audiométrica 21 días después de los antivirales (oído derecho).

4.2. Sordera y síndrome de la dilatación del acueducto del vestíbulo (EVA).

En el periodo de los 22 años a que se refiere este estudio retrospectivo (1993-2015) se han realizado en nuestro centro 854 cirugías de implantes cocleares en 827 pacientes diferentes. Once de ellos estaban afectados de una dilatación del acueducto del vestíbulo (1.3%). Todos ellos con hipoacusia bilateral neurosensorial (HNS). De ellos, 6 varones y 5 hembras.

La media de edad era de 8.9 años con un rango que va de los 0, 6 a 35 años. La dilatación del acueducto del vestíbulo estaba aislada en 7 casos (63,6%) y asociado a otras anomalías en 4 de ellos (36,4%), del tipo de malformaciones cocleares de Mondini (partición incompleta de la cóclea). El síndrome se presentó en forma bilateral en 10 pacientes (91%) y sólo en uno, unilateral. El seguimiento de estos pacientes se efectuó durante 48,3 meses, con un rango de 3 a 120 meses. Los datos principales de nuestros pacientes se muestran en la tabla IV, en la que se pueden apreciar las anomalías y características.

Tabla IV: Características de los pacientes con EVA.

Nº	Sex/Age* (years)	Past medical history	Associated malformation	Side of CI	CI model	FUD**	Outcome		
							PTA***	Initial/final CAP score	Integration/resuming of mainstream school/work
1	F/9	Leukemia Bone marrow autotransplant	None	Both	CI24RE (CA)	24	Left: 32.25 Right: 36.25	0/6	Yes
2	M/2	Family genetic mutations detected	None	Both	CI24RE (CA)	74	Left: 22 Right: 20	0/7	Yes
3	F/7	Threatened abortion Premature delivery Vesico-ureteral reflux	None	Right	CI24RE (CA)	24	25	1/7	Yes
4	M/0.6	Non relevant Congenital profound HL	Hypoplastic Internal Auditory Canal Facial nerve canal isolated from cochlear nerve and vestibule	Right	CI24RE (CA)	22	35	1/7	Yes
5	M/9	Maternal toxoplasmosis during pregnancy Head trauma at 5 months	Mondini deformity on right side	Both	Left: Clarion CI1 Bionic Right: CI512	97	Left: 23.75 Right: 20	0/7	Yes
6	F/1.7	Non relevant Congenital profound HL	Mondini deformity on both sides Thin cerebral temporal white substance	Right	CI24RCA	66	28.75	1/7	Yes
7	M/3	Maternal hypacusis Recurrent otitis media	Mondini deformity on both sides (right++)	Right	CI512	3	47.5	1/4	(Loss of follow up)
8	F/10	Hypacusis in the family BAHA	None	Right	CI512	13	20	1/7	Yes
9	M/35	Bilateral decompression of Endolymphatic sac	None	Both	CI24RE (CA)	61	Left: 18 Right: 20	2/7	Yes
10	M/7	Premature delivery (33 weeks, 1.6 kg) Bilateral delayed Sudden Sensorineural HL	None	Both	CI24RE (CA)	27	Left: 32 Right: 45	2/6	Yes
11	F/14	Maternal aunt deaf Viral meningitis in infancy and deafness in a maternal uncle Viral Meningitis at 2 months	None.	right	CI24RCS	120	20	1/7	Yes

*: Age at implantation or at first implantation if bilateral.
 **: FUD= Follow up duration
 ***: PTA: Pure tone average= mean of the thresholds at frequencies .5, 1, 2 and 4 KHz.

Excepto los dos pacientes más jóvenes (4 y 6 años), todos los demás eran portadores de audífonos convencionales (8/9) o de un implante tipo Baha (1/9). La pérdida auditiva era progresiva con fluctuaciones de la audición en 3 de ellos.

Durante la cirugía, en el momento de realizar la cocleostomía se pudo observar la salida de líquido endococlear sincronizada con el latido cardiaco en todos ellos, y un gusher activo en tres de los pacientes. Ninguno desarrollo síntomas vestibulares de vértigo ni fugas de líquido cefalorraquídeo.

El estudio genético de los genes responsables de su sordera se llevó a término en 3 pacientes. Los resultados fueron poco demostrativos en dos de ellos y en el tercero (paciente nº 2) su madre fue positiva para la mutación c.1229>T en el gen SLC26a4 asociada con el gen DFNB4 y el síndrome de Pendred. La mutación c.2299 de IG en el gen USH 2A asociado con el tipo 2 del síndrome de Usher y la mutación c.2T>c en el gen SLC26a4 asociado a una hipoacusia recesiva y dilatación del acueducto del vestíbulo.

Dado el número pequeño de casos estudiados no hemos realizado una gran base de datos. El seguimiento máximo se ha realizado durante 48.3 meses con un rango que va de 3 a 120 meses. Todos los pacientes se siguieron por más de un año excepto un caso que regreso a su país a los tres meses.

Todos los pacientes, excepto el que perdimos de vista, alcanzaron un buen nivel de audición con un CAP scores (6-7) normal, asistiendo a un colegio convencional y los adultos implantados se incorporaron a su trabajo con total integración con sus colegas.

4.3 .Pacientes con sordera y síndrome de Jervell Lange-Nielsen.

Entre las 900 implantaciones cocleares desde 1993 en Clínica Clarós, se han revisado los 7 casos diagnosticados del síndrome de JLN lo que representa un 0,77%. Dos de ellos fallecieron antes de la implantación coclear, dos no se intervinieron por no autorizar sus padres la cirugía por miedo a los riesgos cardiacos y tres se han intervenido con un seguimiento de 14 años.

Todos ellos son varones, sin antecedentes de consanguinidad de los padres pero cada uno de los padres tenía una sordera profunda y relatan la muerte súbita inexplicable de varios miembros jóvenes de la familia. En la tabla V resumimos las características clínicas de nuestros pacientes.

Tabla V: Características de los pacientes afectos de Jervell Lange-Nielsen.

N°	Sex/Age at implantation	Family history		Clinical history	ECG findings	Cochlear implant	Genetic tests	Out Comes
		Cardiac	Hearing					
1	M 18 months	Unexplained sudden cardiac death below 30 years	Congenital deep deafness	Syncope with stress+ Congenital deafness	QTc = 455msec	Yes	Yes mutations on KCNQ1	Alive +++ Normal
2	M 20 months	Unexplained sudden cardiac death below 30 years	Congenital deep deafness	Syncope with stress+ Congenital deafness	QTc = 450msec	Yes	Yes mutations on KCNQ1	Alive +++ Normal
3	M 16 months	Unexplained sudden cardiac death below 30 years	Congenital deep deafness	Syncope with stress+ Congenital deafness	QTc= 450msec	Yes	Yes mutations on KCNE1	Alive +++ Normal
4	M	Unexplained sudden cardiac death below 30 years	Congenital deep deafness	Syncope without stress+ Congenital deafness	QTc= 450msec + T- wave alternans	No	No	Alive Sign language
5	M	Unexplained sudden cardiac death below 30 years	Congenital deep deafness	Syncope without stress+ Congenital deafness	QTc= 455msec	No	No	Loss of sight Sign language
6	M	Unexplained sudden cardiac death below 30 years	Congenital deep deafness	Syncope with stress+ Congenital deafness	QTc= 465msec + torsades de pointes	No	No	Dead
7	M	Unexplained sudden cardiac death below 30 years	Congenital deep deafness	Syncope with stress+ Congenital deafness	QTc = 470msec + torsades de pointes	No	No	Dead

El diagnóstico de la sordera se ha hecho en todos los pacientes a los 3 meses de edad e implantados a los 18 meses de media. La hipoacusia era del tipo neurosensorial profunda bilateral, sin hallar anomalías anatómicas en el oído. El intervalo QT de media era de 456,42ms en el electrocardiograma (ECG). Los test genéticos realizados nos han permitido poner en evidencia mutaciones en los genes KCNQ1 y KCNE1 simultáneamente en los 3 pacientes implantados.

Ningún accidente cardiaco ha ocurrido durante la intervención quirúrgica del implante. La evolución psico-audiométrica de estos pacientes ha alcanzado un nivel superior en su valoración. 14 años después estos pacientes se han escolarizado en escuelas convencionales sin ningún retraso con los demás de sus aulas. Todos practican deportes sin que hasta hoy hayan presentado accidentes cardiacos.

4.4 Integración social de los pacientes sordos profundos bilaterales, 15 años después de su implantación coclear.

De los 935 pacientes implantados en nuestro Centro de Implantes Cocleares desde 1993 hasta la actualidad, la población pediátrica representa el 70% de todos ellos.

Cumplieron los criterios de inclusión, 400 implantados pero solo 220 de ellos aceptaron participar en el estudio. Para ellos se les remitió un cuestionario para que respondieran a todas las preguntas.

Los 220 pacientes que aceptaron participar se agruparon en cuatro grupos, según la edad en el momento de la implantación. El primero de ellos 0 a 3 años, lo que representa el 39,1% de la muestra, el segundo de 4-5 años representa el 21,4%, un tercer grupo de 6-7 años, representando el 11,8% y el cuarto grupo de 8 a 17 años representa el 27,7% (Fig. 40).

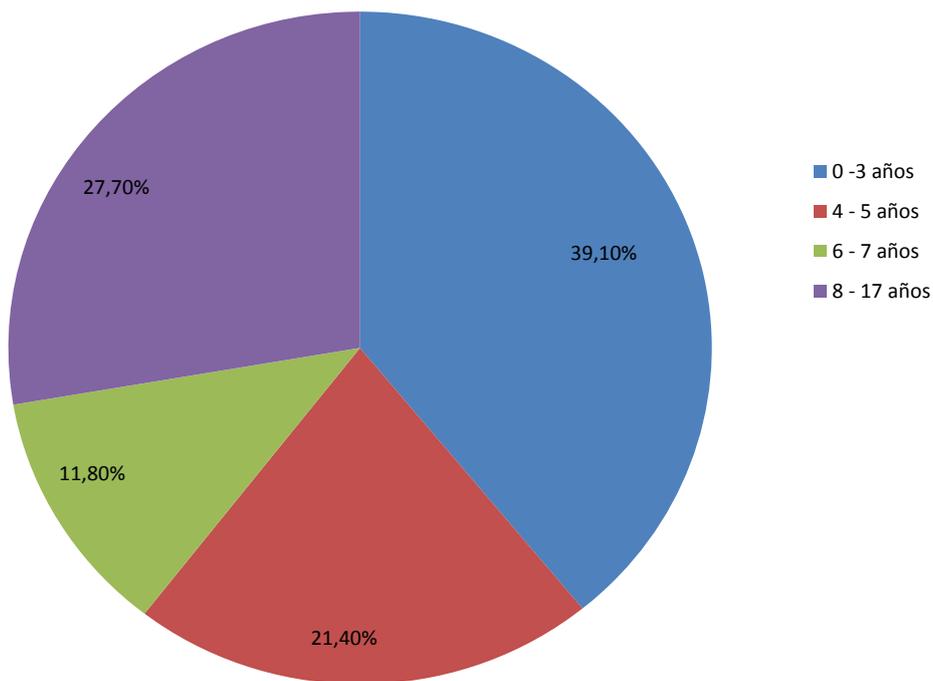


Fig.40: Distribución de los pacientes según su edad en el momento de implantación.

De este grupo de 220 niños implantados con sordera profunda bilateral que se sometieron al estudio, todos ellos se han seguido durante 15 años mínimo. Un total de 142 niños, o sea el 64,5% son usuarios permanentes del implante coclear (Fig. 41).

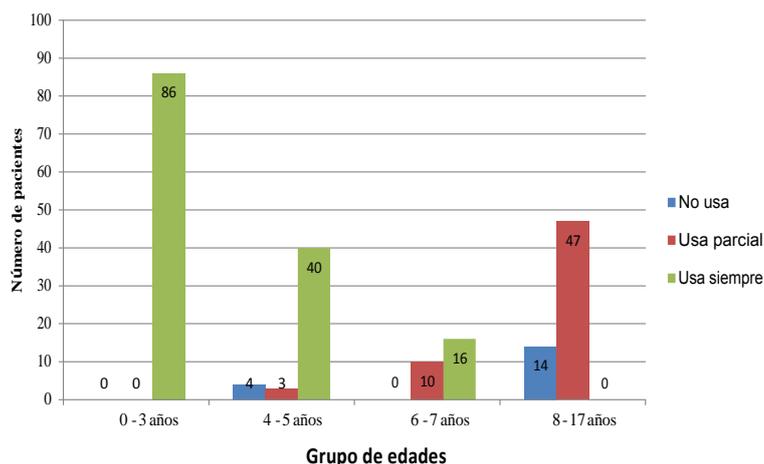


Fig. 41: Distribución de los pacientes según el uso del implante coclear y por grupos de edad.

La sordera es congénita en el 75,8% de los casos y adquirida en el 24,2% (meningitis, citomegalovirus, rubéola, ototoxicidad, sufrimiento fetal...).

En 210 pacientes su sordera es prelocutiva, en 7 perilocutiva y en 3 postlocutiva. Solo 4,5% de los implantados de este estudio son usuarios de un implante bilateral (Tabla VI).

En el grupo de los pacientes implantados entre 0-3 años la puntuación media de **CAP** fue de 6,2. La puntuación media de la **SIR** de 4,3 y el de **MUSS** 30,1.

Referente a la asistencia a una escuela, 198 niños de los 220, lo hicieron a escuelas ordinarias. Solo 22 niños fueron inscritos en escuelas especiales (Fig. 42).

El nivel medio de clasificación **CITE-97** (Clasificación internacional del tipo de educación, según UNESCO) alcanzado por los niños implantados entre 0-3 años fue de un nivel medio de 3,5. El grupo de 6-7 años fue de 2,2 mientras que los pacientes implantados entre 8-17 años fueron de 3.

En el 89,4% de los pacientes no existían otras patologías asociadas a la sordera y en el 10,6% se asociaba a una pérdida de atención, un retraso mental parcial, deficiencia visual y/o dislexia.

Tabla VI: Etiología de la sordera, uso del implante y valoración de las capacidades y resultados audio-fonatorias según los diferentes grupos

Grupo de edad	0-3 años (N = 86)	4-5 años (N = 47)	6-7 años (N = 26)	8-17 años (N = 61)
Uso del implante				
Permanente	86	40	16	0
Parcial	0	3	10	47
Ausente	0	4	0	14
-Implante unilateral	69	36	26	61
-Implante bilateral	17	11	0	0
Etiología de sordera				
-Meningitis	33	13	20	46
-Genética	30	23	0	0
-Otros	10	5	2	6
Congénita o Desconocida	13	16	4	9
Tipos de sordera				
-prelingual	86	47	22	58
-perlingual	0	3	4	0
-postlingual	0	0	0	3
CITE-97	3.5	3	2.2	3
CAP	6.2	5.4	5	4.1
SIR	4.3	4	3.7	2.9
MUSS	30.1	29.2	27.8	27

Número de pacientes

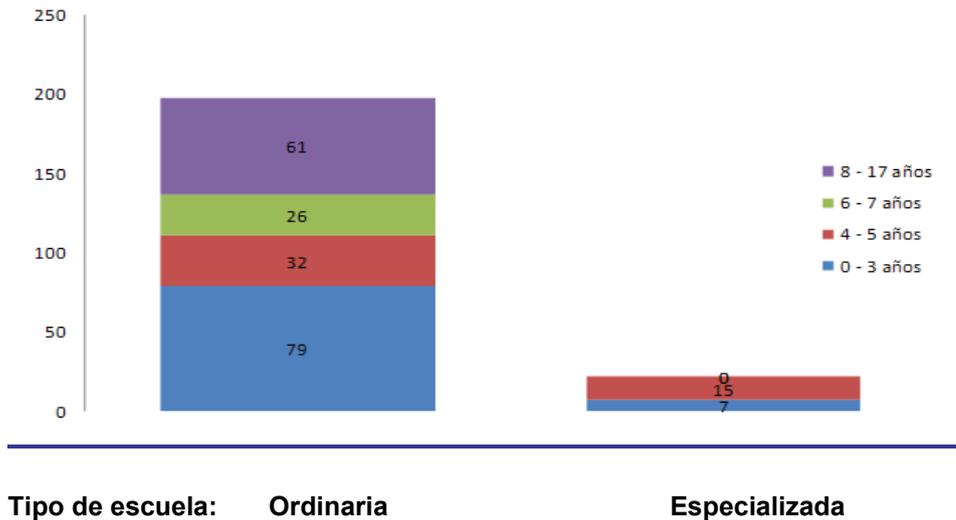


Fig.42: Distribución de los pacientes según el tipo de escuela asistida.

Datos específicos de cada grupo según la edad de implantación

- **Pacientes implantados entre 0-3 años (86 pacientes):**

Todos ellos fueron implantados en período pre-lingual. La etiología de la sordera es congénita y todos son usuarios permanentes de su implante coclear. Solo 17 son portadores de un implante bilateral. En total el 91,9% estudiaron en escuelas ordinarias. En este grupo, el 58,1% tienen amigos con audición normal, mientras que el 18,6% tiene tanto amigos con audición normal como amigos sordos. Todos ellos han seguido rehabilitación logopédica. La puntuación media de **CAP** es de 6.5 y de 3,2 para la clasificación **CITE-97**. El 58,1% han cursado estudios de formación profesional y el 32,5% ha obtenido un certificado Universitario de postgrado.

En este grupo, todos los pacientes proceden de familias normo-oyentes y en su entorno familiar no usan el lenguaje de signos.

- **Pacientes implantados entre 4-5 años (47 pacientes):**

Solo 4 pacientes de este grupo o sea el 8,5% no utilizan su implante coclear. En el 23.4% son portadores de un implante coclear bilateral. En este grupo, el 68% de los pacientes asistieron a escuelas regulares y el 34% han aprendido un segundo idioma además del castellano (catalán u otro).

- **Pacientes implantados entre 6-7 años (26 pacientes):**

Todos ellos son portadores solo de un implante coclear unilateral y el 61,5% lo utiliza de forma permanente. Ninguno de ellos ha aprendido un segundo idioma europeo. Actualmente todos ellos realizan un trabajo laboral estable y cualificado a tiempo parcial.

- **Pacientes implantados entre 8 - 17 años (61 pacientes):**

En este grupo el 4.9% usan un implante bilateral. El 77% de los pacientes son usuarios del implante a tiempo parcial, mientras que el 23% no lo usan. El 16,4% son miembros de familias donde hay varios sordos profundos. Un 11% hablan un segundo idioma europeo. El 24,5% utiliza el teléfono con frecuencia. La mayoría tienen puestos de trabajo específicos, pero en este grupo hay ingenieros civiles, abogados, enfermeras, informáticos, fisioterapeutas y un disk-jockey.

4.5. Los implantes de oído medio en el tratamiento de la hipoacusia adquirida o congénita, mediante la vibroplastia

En el tratamiento de las hipoacusias se han desarrollado numerosos avances en los últimos años. Desde los audífonos adaptados con sistemas abiertos, hasta los sistemas implantables.

Atendiendo al tipo de estimulación, los implantes auditivos se pueden clasificar en dos categorías: aquellos que usan la estimulación eléctrica para restaurar la audición y aquellos que lo hacen a través de la estimulación mecánica.

Dentro del primer grupo, formado por los dispositivos que usan estimulación eléctrica, se encuentran los implantes cocleares y los implantes de tronco cerebral. Su uso está ampliamente extendido y representan una solución eficaz para el tratamiento de hipoacusias neurosensoriales bilaterales de severas a profundas.

En el segundo grupo, formado por los dispositivos que utilizan estimulación mecánica, se encuentran un amplio número de prótesis que se emplean en el tratamiento de hipoacusias de conducción y mixtas, aunque también pueden representar una solución para el tratamiento de un determinado tipo de hipoacusias neurosensoriales. Entre los implantes que usan la estimulación mecánica para restaurar la audición, se encuentran los sistemas Baha® y los implantes de oído medio. Estos últimos son los que trataremos en este capítulo.

4.5.1 Tipos de implantes de oído medio

Los implantes de oído medio suponen actualmente una alternativa al audífono convencional en aquellos casos en que este no proporciona una ganancia auditiva suficiente o que por diversas razones no puede ser adaptado. En los últimos años se han desarrollado dispositivos totalmente implantables que han añadido a las ventajas funcionales de los implantes de oído medio semi-implantables, una objetiva ventaja estética.

Los primeros sistemas de estimulación sobre el oído medio se describieron en la época de 1970 por Fredickson (51) Nunley (52) y Goode (53), y desde entonces se han desarrollado nuevos y distintos sistemas de estimulación.

La miniaturización de la electrónica ha permitido que el desarrollo de los dispositivos implantables en el oído medio haya sufrido un gran avance en los últimos años. Con los implantes de oído medio se puede conseguir una estimulación directa, bien sobre el tímpano, la cadena osicular o directamente sobre la cóclea estimulando el movimiento de la perilinfa, consiguiendo, así, una mejor calidad en la percepción del

sonido. Además, al ser sistemas implantados, dejan libre el conducto auditivo externo, lo cual aporta una doble ventaja: por un lado deja que el oído externo no este ocluido y, por otro, elimina casi totalmente el feedback acústico.

Existen diferentes tipos de implantes de oído medio según el transductor de señal que utilizan en la estimulación:

- **Los Piezoeléctricos:** utilizan las propiedades de estos materiales, que se deforman al pasar por ellos una corriente eléctrica, lo cual genera un movimiento, que aplicado a la cadena de huesecillos, es capaz de estimular el oído interno.
- **Los Electromagnéticos:** utilizan un imán y una bobina inductora.

El imán colocado sobre la membrana timpánica, la cadena o la ventana redonda, genera un campo magnético cuando la bobina se estimula desde un micrófono y se produce un movimiento del imán que al estar acoplado a la cadena, pone en movimiento los fluidos cocleares.

- **Los Electromecánicos:** son una variación de los electromagnéticos en los que la bobina y el imán se localizan muy próximos y la energía mecánica se transmite por una conexión directa del transductor a la cadena de huesecillos o al oído interno.

Otra forma de clasificar los implantes de oído medio sería según sean semi-implantables o totalmente implantables.

- **Los sistemas semi-implantables** son aquellos que se implantan bajo la piel, en el interior del oído, y el procesador es externo, con la consiguiente desventaja estética, pero con la gran ventaja de que el procesador se puede reemplazar con otros de tecnología más moderna y al portar la pila, el recambio de ésta no requiere nuevas cirugías, pudiendo hacerlo el mismo paciente. Entre este tipo de implantes se encuentran los sistemas: Vibrant Soundbridge® desarrollado por Med-El o el de Maniglia de Wilson Gratbach Co, de los cuales sólo el primero ha tenido una relevancia y aceptación internacional.
- **Los dispositivos totalmente implantables** son aquellos en los que tanto el implante como el procesador y la batería se implantan debajo de la piel. Tienen la ventaja estética, pues no se ve y además permiten no desconectarlo durante el sueño o el baño. La desventaja es que cualquier fallo en el funcionamiento, así como el reemplazo del procesador o de la batería supone una nueva cirugía.

Actualmente existen dos sistemas con cierta aceptación en el mercado internacional: El sistema Carina® de Otologics y el sistema Esteem® de Envoy Systems.

Vamos a dar unas nociones sobre los sistemas totalmente implantables, si bien, el desarrollo de este capítulo se va a realizar esencialmente con el sistema Vibrant Soundbridge®, con el que hemos desarrollado fundamentalmente nuestra experiencia.

Sistemas totalmente implantables

El desarrollo de un sistema totalmente implantable tiene desafíos realmente considerables. Es necesario desarrollar un micrófono sensible que recoja el sonido aun dentro de una carcasa aislada y cubierta por metal, silicona, músculo y piel, pero que esa sensibilidad no recoja sonidos corporales y que a su vez no atenúe información importante para la percepción del habla ni que amplifique demasiado otros como el cepillado del pelo o tocarse cerca de la zona del implante.

La batería debe ser duradera, lo más posible, para evitar reintervenciones que implicarían un coste a la salud del paciente y un coste económico.

La batería debe ser pequeña pues la zona donde se colocan estos dispositivos es realmente pequeña. A su vez debe ser recargable y evitar el sobrecalentamiento de la zona y posibles fugas de sus componentes.

La recarga debe ser corta para no limitar la agenda diaria del paciente y debe asegurar un buen rendimiento diario. El procesamiento de la señal debe ser lo más avanzado y eficiente posible para la optimización del consumo.

Las cirugías no deben ser largas ni complicadas y deben evitar un deterioro mayor de la audición residual y de las estructuras sanas existente del oído.

No se deben usar materiales exotérmicos, como ciertos cementos, pues siempre se está trabajando cerca del nervio facial. También hay que evitar aquellos materiales que son propensos a producir alergias.

Uno de los dispositivos ya probado en humanos ha sido creado y desarrollado por la compañía Otologics, cuya central se encuentra en Boulder, Colorado (EEUU).

El dispositivo en sí consta de cuatro partes principales: el implante, el sistema de programación, el cargador y el mando a distancia.

El implante está formado por tres partes principales: una cápsula que aloja los elementos electrónicos, un sistema de micrófono y el transductor del oído medio.

La programación del implante se realiza del mismo modo que la programación de las prótesis digitales tradicionales, a través del interfaz NOAHlink.

Para cargar el implante, el usuario deberá extraer el cargador de la base y colocar la bobina sobre la piel, por encima de la zona de implante.

La bobina, que se adhiere magnéticamente a la cabeza del usuario, transmite energía a la batería recargable implantada mediante radiofrecuencia. Este proceso dura aproximadamente una hora y debe realizarse a diario.

Carina se controla a través de un mando a distancia que permite al usuario apagar y encender el implante y ajustar el volumen.

Para utilizar el mando a distancia, el usuario tan sólo tiene que apoyarlo sobre la piel, por encima del implante.

El micrófono capta los sonidos del exterior, se procesan y se envían al transductor situado en el oído medio. El transductor contiene un motor que dirige una punta que está en contacto con el yunque. El movimiento del percutor hace que el huesecillo del oído medio se mueva, del mismo modo que la onda acústica hace que la membrana timpánica vibre y mueva los huesecillos. A partir de este momento el sonido se procesa de forma normal. El movimiento es de apenas unos micrómetros. En 2006 se aprobó en Europa el dispositivo Esteem® de la firma Envoy.

El Esteem® es un sistema totalmente implantable que trabaja con transductores piezoeléctricos. La batería no es recargable y tiene una duración de unos cuatro años aunque las nuevas permiten una duración de hasta nueve años.

El sistema consta del implante, un sistema de programación y un control remoto. El micrófono es un transductor piezoeléctrico colocado en el martillo. El transductor, también piezoeléctrico, se coloca en el estribo. El procesamiento de la señal se hace en un único canal analógico. Para este sistema totalmente implantable las ventajas vuelven a ser evidentes y muy parecidas a las de Carina® de la compañía Otologics. Es totalmente implantable. Esto es su mayor atractivo. Por otro lado y en esto sí que tiene cierta exclusividad, no es necesario hacer recargas. Una vez implantado el dispositivo funcionará por un periodo de cuatro años.

Sin embargo, en la lista de razones para dudar de su implantación encontramos también razones de peso para reflexionar a la hora de elegir.

En primer lugar la cirugía es más complicada. Otro problema es que cada cuatro años habrá que reemplazar la batería. También hay que comentar el tratamiento de la señal pues se hace a través de un único canal analógico.

Hoy en día los dispositivos auditivos han abandonado ese tratamiento de la señal pues no es lo que se conoce como alta tecnología.

Por último, hemos de volver a dos puntos que ya señalamos en el equipo Carina de Otologics: primero como tratar los ruidos corporales recogidos por el micrófono y cómo afectará su eliminación a la señal tratada, y segundo, qué ocurre si hay problemas con las baterías.

Los sistemas totalmente implantables están indicados en pérdidas neurosensoriales, atresia auricular, otosclerosis, lesiones traumáticas, etc.

Carina® representa una combinación de los últimos avances electrónicos y técnicas médicas. Es un sistema completamente invisible. El transductor del sistema Carina se puede conectar sobre el yunque, sobre el estribo, ventana oval y ventana redonda. Nosotros tenemos experiencia de pocos casos de Carina® de Otologics, concretamente en dos, y posicionados en el yunque.

Sistemas semi-implantables

Dentro de los dispositivos semi-implantables encontramos Vibrant Soundbridge® que presenta diversas ventajas por su sencillez. Este sistema no es nuevo, se encuentra en el mercado desde hace más diez años y ha demostrado una gran fiabilidad (tabla VII).

Tabla VII. Evolución del dispositivo Vibrant Soundbridge® (54)

- Inventor: Geoffrey Ball (usuario de Soundbridge® bilateral)
- 1996. Primer paciente implantado por U. Fisch
- 1998. CE Mark (Europa)
- 2000. Aprobación FDA (USA)
- 2007. Aprobación para el tratamiento de la hipoacusia conductiva y mixta
- 2009. Aprobación para la implantación en niños

Con miles de implantes colocados la tasa de explantación a nivel mundial en 2006 fue de 0,6% con el VORP Modelo 5024.

Se trata de un dispositivo semi-implantable compuesto de una parte externa y una interna. La parte externa es un procesador con un micrófono, una batería, un imán y la circuitería necesaria para realizar el tratamiento de la señal.

Tan pronto como la señal es recibida por el micrófono, se procesa y se envía a través de la piel por radiofrecuencia a los componentes internos.

La parte implantada, denominada VORP, consta de una bobina receptora, un imán para asegurar la fijación del audio procesador a la cabeza, un demodulador y un transductor electromagnético denominado FMT (transmisor de masa flotante). El

FMT tiene forma de pequeño tambor y consiste en una bobina y un imán colocado junto, uno dentro de otro, en una pequeña carcasa de titanio. Las dimensiones del FMT son de 2 mm de largo por 1.5 mm de diámetro con un peso de 25 mg.

Selección de pacientes

En sus inicios Vibrant Soundbridge® sólo estaba indicado en hipoacusias neurosensoriales con caída fundamentalmente en las frecuencias agudas, en lo que ha venido siendo la cirugía clásica del dispositivo (55).

Durante la intervención, el clip de titanio del FMT se cierra en torno a la rama larga del yunque, paralelo al estribo. Cuando el implante es estimulado, el FMT amplifica la señal con un movimiento vibratorio, imitando el movimiento natural de la cadena oscilar, mejorando así la dinámica de la misma.

Las ventajas del Vibrant Soundbridge® para el tratamiento de este tipo de hipoacusias son la gran fidelidad de respuesta que el dispositivo tiene en la transmisión de las altas frecuencias, unido a la ausencia de oclusión, que ayuda a mejorar la inteligibilidad del paciente en situaciones de ruido (56).

A día de hoy, el desarrollo de nuevos dispositivos y de nuevas técnicas e indicaciones quirúrgicas, ha permitido que el empleo de Vibrant Soundbridge® se haya extendido a otro tipo de hipoacusias, abarcando no sólo las neurosensoriales, sino también hipoacusias conductivas y mixtas con resultados sorprendentes (57,58, 59).

- **Indicaciones clásicas**

Clásicamente las indicaciones de Vibrant Soundbridge® son las de hipoacusias moderadas-graves de tipo neurosensorial, con adecuada discriminación del lenguaje (>50%).

En principio se considera adecuado indicar este tipo de implante si el paciente no se beneficia de una prótesis auditiva convencional de estimulación acústica aérea, tanto si es por una mala tolerancia a la prótesis como si es por un rendimiento insuficiente de la ganancia auditiva.

Se consideraban requisitos fundamentales: que la sordera sea de tipo neurosensorial con umbrales en la conducción aérea máximo o dentro de los límites establecidos en la zona sombreada del audiograma (Fig.43).

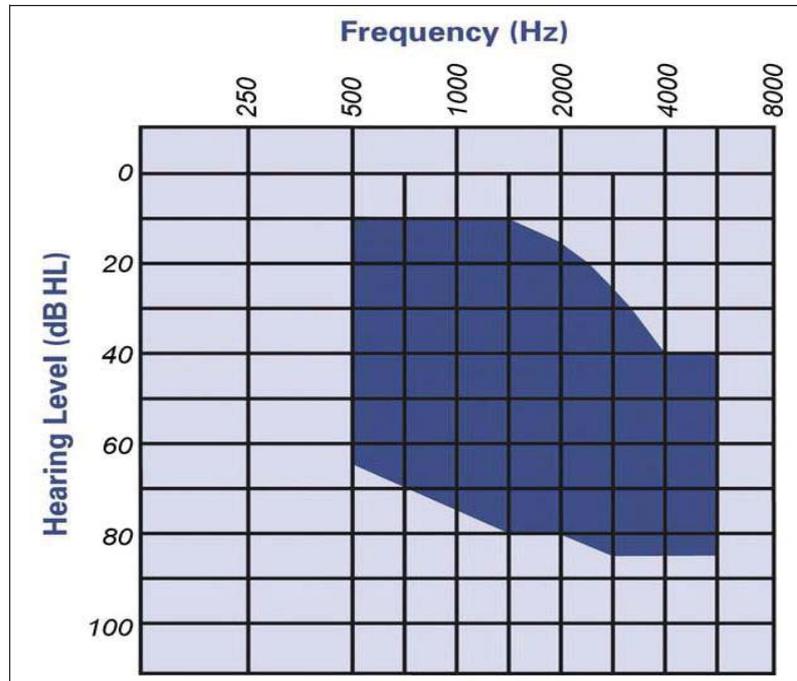


Fig. 43. Indicaciones clásicas de VSB (54)

Además es requisito fundamental que no exista una cirugía previa sobre el oído medio, infecciones crónicas o, en pocas palabras, que la anatomía y el funcionamiento del oído medio sean normales y por lo tanto el timpanograma también lo sea.

Otro requisito es que no exista evidencia de que la pérdida auditiva sea de origen retrococlear, así como la ausencia de alteraciones vestibulares.

En un principio esta cirugía requería que el paciente fuera mayor de 18 años, aunque desde 2009 este implante fue aprobado en Europa para su implantación en niños.

- **Nuevas indicaciones**

Desde 2007 se han añadido nuevas indicaciones para el implante Vibrant Soundbridge® y, por lo tanto, se han modificado las clásicas (57,58).

Actualmente está indicado, además de las hipoacusias neurosensoriales, en las hipoacusias conductivas o mixtas, con umbrales para vía ósea que se encuentren dentro de la zona sombreada del audiograma (fig.44).

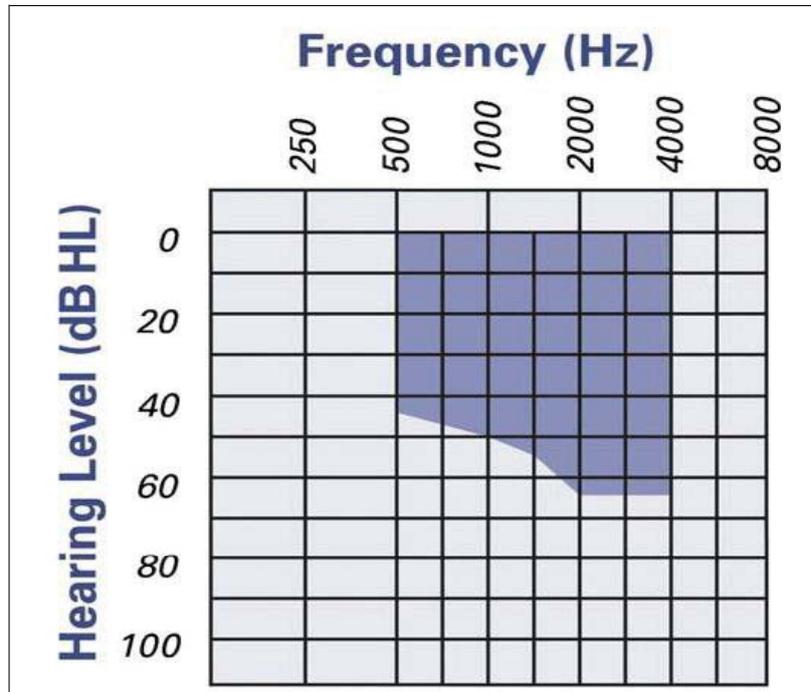


Fig.44. Nuevas indicaciones de VSB (54)

Quedan, como únicas limitaciones, la existencia de hipoacusias retrococleares (neurinoma del acústico, neuropatía auditiva), las hipoacusias fluctuantes o rápidamente progresivas, y aquellas hipoacusias que consiguen un buen rendimiento auditivo con la adaptación de prótesis convencionales de estimulación acústica.

Las hipoacusias de transmisión están causadas frecuentemente por patologías en oído medio, que pueden producir lesiones en la membrana timpánica y en la cadena osicular.

También está indicado en pacientes con agenesias o malformaciones del oído externo y/o medio.

Las cirugías reconstructivas de oído medio, las osciculoplastias, son los métodos convencionales para tratar estas hipoacusias conductivas. Su objetivo es restaurar la vía natural de la audición.

Los resultados, sin embargo, pueden ser muy variables: el tipo de patología y otros factores pueden modificar los resultados iniciales de las osciculoplastias en un plazo que puede ir de meses a años, siendo necesarias repetidas cirugías.

Para describir la aplicación de las indicaciones clásicas de Vibrant Soundbridge® y el empleo de nuevas técnicas para abordar nuevas indicaciones que están recientemente aprobadas, es preciso explicar un nuevo término: La Vibroplastia,

que se define como el tratamiento de la pérdida auditiva a través de la estimulación vibratoria en el oído medio (59).

En el campo de la vibroplastia podemos diferenciar:

- La indicación clásica en la que el clip del FMT (Transductor de Masa Flotante) se sujeta en la rama larga del yunque.
- La vibroplastia en la ventana redonda que consiste en la colocación del FMT en el nicho de la ventana redonda. Con esta colocación, se obvia la cadena osicular, haciendo que toda la energía se transmita directamente sobre la cóclea. Sin duda, esta indicación supone una gran ventaja en los casos en los que la cadena osicular no exista o esté deteriorada.
- La vibroplastia en la ventana oval es muy similar a la anterior pero cambiando el emplazamiento del FMT (Transductor de Masa Flotante).
- La vibroplastia con un PORP o con un TORP. Tanto el PORP como el TORP son prótesis que reemplazan de manera parcial (PORP) o total (TORP) la cadena osicular. En este caso, se une la membrana timpánica a algún resto de la cadena osicular como el estribo, que reemplaza de forma parcial la cadena osicular por una prótesis PORP, o directamente se une la membrana timpánica con la ventana oval sustituyendo la cadena osicular completa por una prótesis TORP.
- La vibroplastia de pistón donde se combina el FMT anclado al yunque y un pistón que se conecta al yunque mediante una barra. En esta última cirugía no es necesario tampoco que la cadena osicular esté íntegra, sólo que esté al menos el yunque con su rama larga para anclar a ésta el FMT.

Los resultados recientes con las nuevas indicaciones de Vibrant Soundbridge® sugieren que este dispositivo puede ofrecer tratamientos viables para pacientes con hipoacusias mixtas o de transmisión.

Varias de sus características le hacen especialmente óptimo frente a otras opciones. Vibrant Soundbridge® es ideal para audiogramas en pendiente con restos en graves y pérdidas en agudos conocidas como Ski-Slope.

Los audífonos Open-Fit cubren este tipo de curva audiométrica pero las pérdidas de más de 60 dB (hasta 80-85 dB en las altas frecuencias) son difícilmente tratables por ellos. Por añadidura, Vibrant Soundbridge® permite que el canal auditivo esté totalmente abierto evitando el efecto de oclusión y abarcando un rango de frecuencia hasta los 8 KHz, mejorando la calidad del sonido (59).

Todo este rango frecuencial se cubre sin riesgo de que aparezca feedback, puesto que el conducto auditivo permanece abierto y el micrófono se encuentra alojado externamente en el audio procesador.

Esto hace que la parte externa de Vibrant Soundbridge® sea cómoda de llevar, ya que el pabellón y el canal auditivo permanecen libres, evitando la molestia de llevar algo puesto en ellos.

Por último, si el pelo del paciente tiene una cierta longitud, el Audio-Procesador puede pasar totalmente inadvertido sin que ello comprometa su audición.

Como tratamiento de las hipoacusias mixtas, Vibrant Soundbridge® proporciona buenos resultados, ya que evita la transmisión a través del hueso y con ello sus limitaciones, debido a que el FMT (Transductor de Masa Flotante) puede ser colocado directamente sobre la cóclea. Los problemas dérmicos no son comunes, ya que la transmisión es transcutánea ósea la señal se transmite de la parte externa a la parte interna por radiofrecuencia (59).

Ante el auge de los sistemas totalmente implantables podemos citar varias ventajas de los sistemas semi-implantables, como es la continua actualización.

Vibrant Soundbridge® es un dispositivo que se viene empleando desde hace diez años, tiempo en el que se ha efectuado una continua inversión en investigación y desarrollo.

El resultado es que un paciente implantado hace años puede beneficiarse de la nueva tecnología, simplemente actualizando su Audio Procesador con la tecnología más avanzada, resultado de los actuales y futuros desarrollos.

Por otro lado, y en relación con la cirugía de implantación total, la cirugía de Vibrant Soundbridge® es relativamente sencilla usando un único punto de apoyo. Durante esta cirugía la cadena osicular (en caso de que esté intacta) no tiene por qué resultar dañada.

Por último, la inmensa mayoría de las incidencias se producen en los componentes externos. En el caso de un semi-implantable esto se resuelve sustituyendo su componente externo. En el caso de una rotura en un implante de oído medio completamente implantable, cualquier incidencia implica una nueva cirugía.

4.5.2. Técnica quirúrgica

El abordaje es similar al realizado para un implante coclear. Se realiza una incisión retroauricular y disección de un colgajo de base posterior.

En los casos de malformación de oído externo, esta incisión debe ser amplia ya que carecemos totalmente de referencias anatómicas. Se realiza entonces una mastoidectomía y abordaje de la caja timpánica por timpanotomía posterior amplia.

También se puede hacer un abordaje transcanal, un abordaje combinado transcanal y timpanotomía posterior, o alguna variante de éstos.

En la zona inmediatamente póstero-superior a la mastoidectomía se fresa un lecho para la fijación del implante, utilizando de modelo el molde simulador de silicona, para no dañar el implante.

En nuestra práctica, hemos desarrollado un sistema de fijación del implante mediante placas reabsorbibles de LactoSorb® (82% ácido poly-L-lactico -18% ácido polyglycolico) (fig.45), material que ha demostrado una reabsorción completa después del año. Se mide la longitud adecuada de la placa, se moldea tras haber sido calentada en suero caliente, y se coloca fijando el implante al lecho mediante tornillos del número 12 (49).

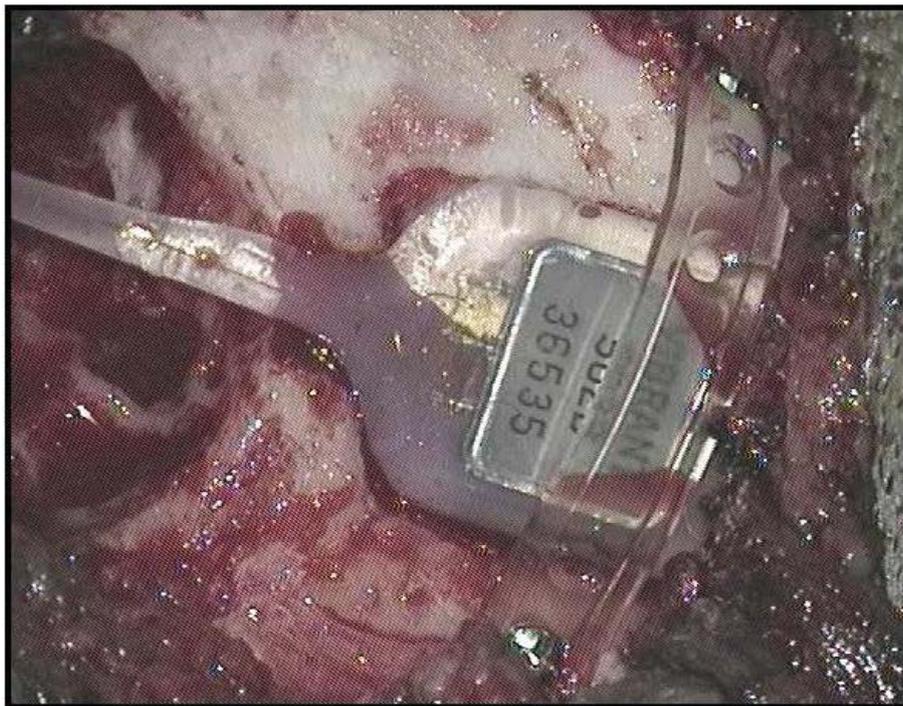


Fig.45 Fijación del implante con placas de Lactorb (Clínica Clarós).

Una vez fijado el implante al lecho, se introduce el FMT en el oído medio, y se coloca en el sitio correspondiente según la patología y su indicación:

- **Técnica clásica (vibroplastia Tipo C).** El FMT se coloca perpendicular a la rama larga del yunque y paralela a la apófisis lenticular del estribo, anclándola mediante la abrazadera de titanio a la rama larga del yunque. Es muy importante la dirección en la que se coloca el FMT, ya que cualquier otra disposición resultaría en una ineficacia de la ganancia de estimulación y lo que es más importante en daño y luxación de la cadena ósea (fig. 46).

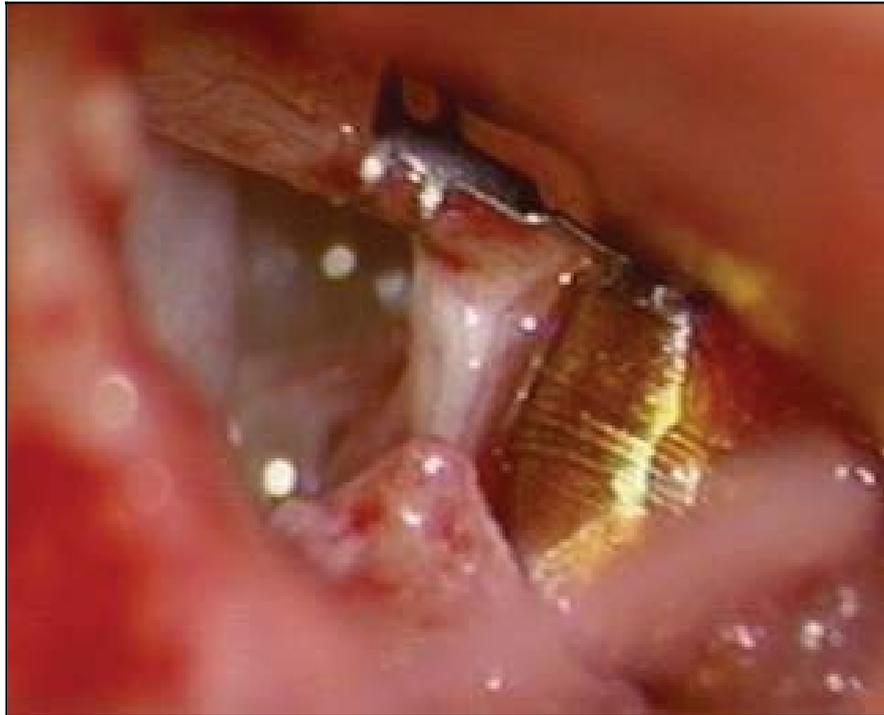


Fig.46. Vibroplastia tipo C, técnica clásica. (Clínica Clarós).

- **Técnica sobre ventana redonda (vibroplastia Tipo R).** Resulta de una modificación de la técnica clásica, en la que se corta la abrazadera de titanio, se fresa el nicho de la ventana redonda en su parte posterior e inferior para crear un lecho de, al menos, 2 mm, se cubre la membrana de la ventana redonda con un fragmento de fascia o pericondrio de grosor adecuado, para proteger la membrana y para lograr una adecuada adaptación de impedancias. La fascia puede mejorar el acoplamiento con el oído interno. Se coloca el FMT con la abrazadera amputada, perpendicular a la ventana. Como en la técnica clásica, la dirección en la que se coloca el FMT es esencial para un buen funcionamiento del implante (fig.47).

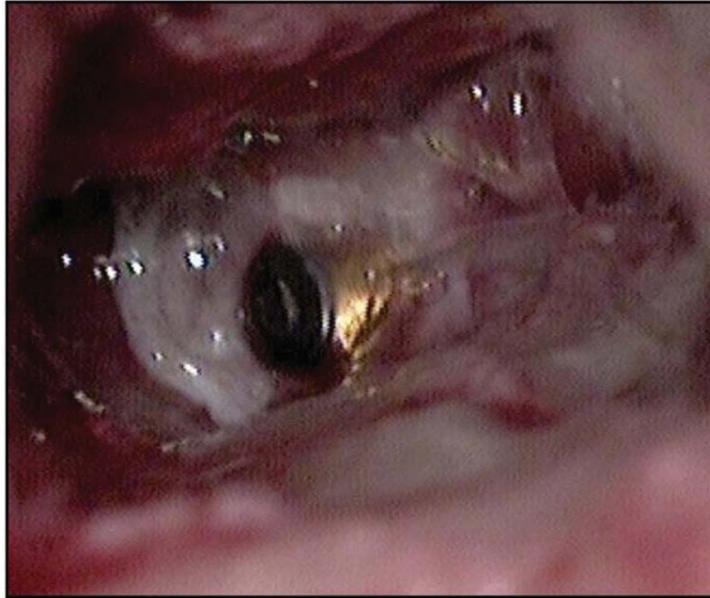


Fig.47. Vibroplastia en ventana redonda (Clínica Clarós).

Además se evitará que la fascia sea demasiado fina, el grosor ideal es de aproximadamente 0.2 – 0.3 mm para lograr un acoplamiento adecuado de impedancias y así conseguir que la transmisión de energía sea máxima (fig.48).

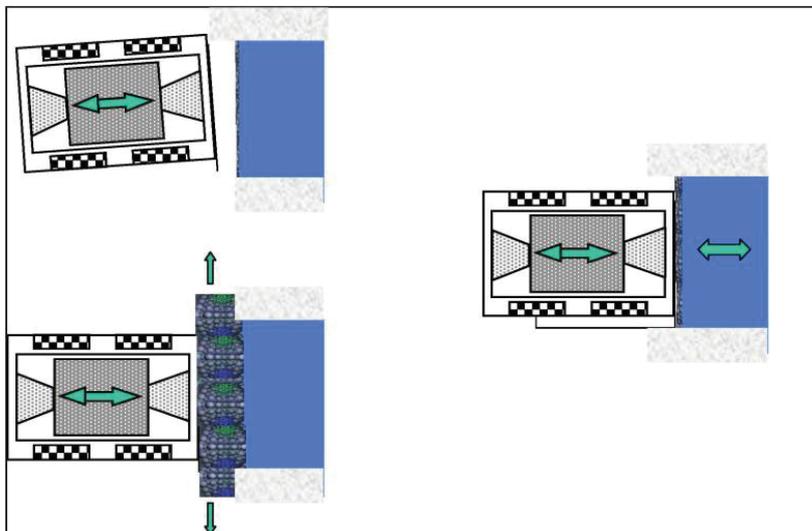


Fig.48. Colocación del FMT y grosor de la fascia.

- **Técnica sobre la ventana oval (vibroplastia Tipo O).** Se realiza de forma semejante a la técnica Tipo R, pero colocando el FMT perpendicular a la ventana oval (fig.49).

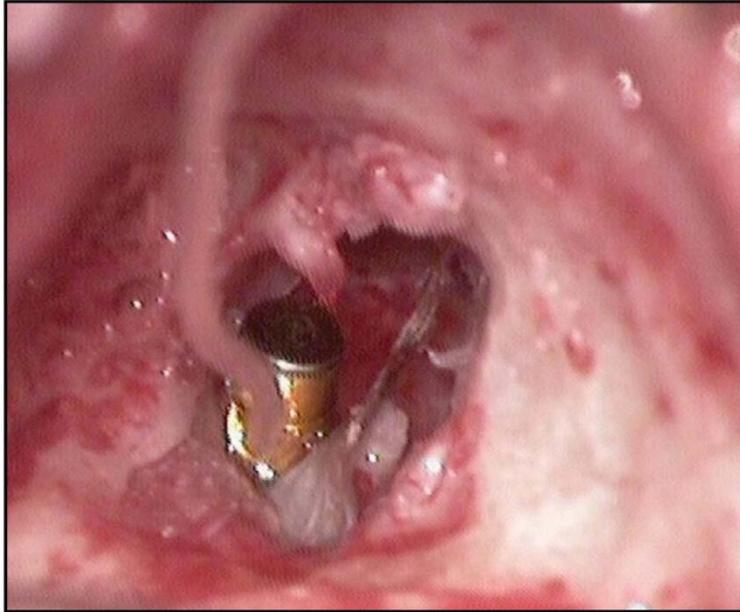


Fig. 49. Vibroplastia en ventana oval (Clínica Clarós).

- En algunos casos nuestro equipo ha colocado el FMT sobre el promontorio (fig.50) o, en casos en los que faltaba la rama larga del yunque, anclando la abrazadera a la supraestructura del estribo (fig.51).

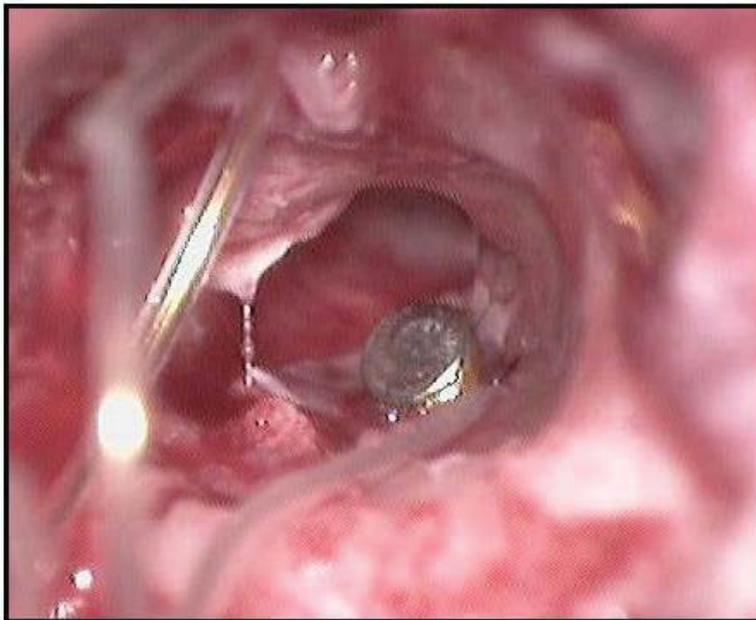


Fig.50 Vibroplastia en promontorio (Clínica Clarós).

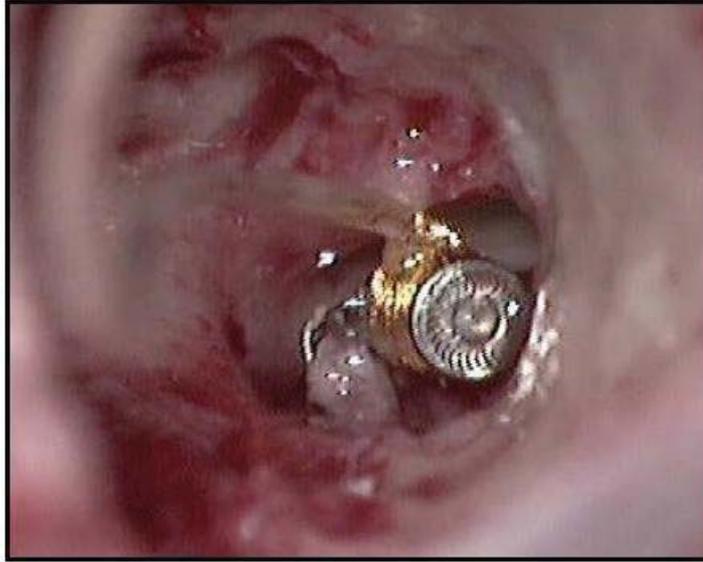


Fig.51. Vibroplastia sobre la cabeza del estribo (Clínica Clarós).

Más adelante analizaremos los resultados.

El FMT en las técnicas sobre ventana redonda u oval ha de fijarse y estabilizarse con fascia y un colgajo libre de músculo.

Posteriormente se aloja el cable conductor y se fija en la cavidad mastoidea con cola de fibrina y un disco de colágeno. En el abordaje transcanal, el cable del FMT debería colocarse primero en un canal de hueso fresado con una orientación en el abordaje transcanal según el huso horario a las seis en punto.

El cable tiene cierta rigidez y se puede utilizar para empujar el FMT en el nicho de la ventana redonda. A continuación se cierra la herida en tres planos: muscular, subcutáneo y piel. Resaltamos la importancia de asegurar un adecuado espesor del colgajo sobre el implante VORP para evitar extrusiones del implante o complicaciones de la herida quirúrgica.

En la Clínica Clarós, hasta diciembre de 2010 hemos implantado un total de 43 oídos en un total de 36 pacientes (7 pacientes implantados bilateralmente) (59).

Las patologías intervenidas han sido: malformaciones de oído externo y medio (24 oídos), secuelas de otitis media crónica (10 oídos), e hipoacusias neurosensoriales (9 oídos) (Tabla VIII).

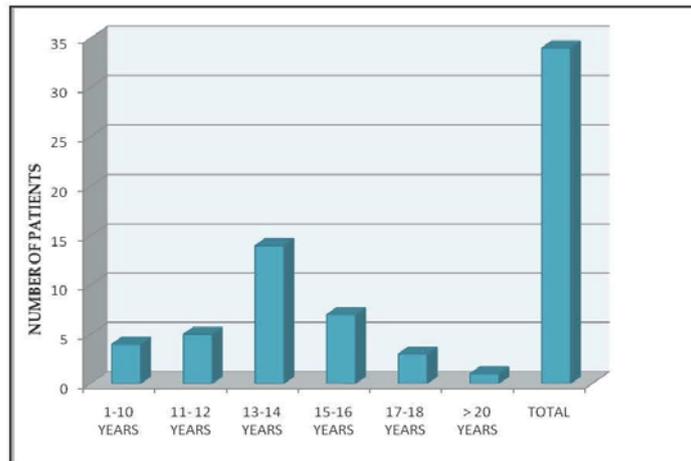
El rango de edades de los pacientes varía entre 2 y 21 años (Tabla IX).

Tabla VIII. Datos demográficos de nuestros pacientes. Clarós P., Pujol MC., (59)

Table I. Demographic data for the 22 patients.						
Subject no.	Age (years)	Pathology	No. of previous surgeries	Implanted side	FMT site	Jahrsdoerfer score*
1	18	Malformation (ME, OE)	0	Right	RW	7
2	17	Malformation (ME, OE)	4	Right	RW	8
3	11	Chronic otitis media	0	Right	RW	N/A
4	18	Ossicular chain interruption	2	Right	RW	N/A
5	12	Cholesteatoma	1	Right	RW	N/A
6	13	Rec. cholesteatoma	1	Right	RW	N/A
7	16	Malformation (ME, OE)	1	Left	RW	7
8	12	Malformation (ME, OE)	0	Left	RW	8
9	15	Otosclerosis	0	Left	RW	N/A
10	14	Chronic otitis media	2	Left	RW	N/A
11	15	Chronic otitis media	1	Left	RW	N/A
12	18	Rec. cholesteatoma	1	Left	RW	N/A
13	11	Rec. cholesteatoma	1	Left	RW	N/A
14	15	Malformation (ME, OE)	3	Right	OW	8
15	14	Malformation (ME, OE)	2	Right	OW	9
16	14	Malformation (ME, OE)	2	Right	OW	8
17	15	Malformation (ME, OE)	2	Right	OW	8
18	14	Malformation (ME, OE)	3	Right	OW-HotS	8
19	13	Malformation (ME, OE)	0	Right	OW	7
20	7	Malformation (ME, OE)	0	Right	OW	8
21	16	Malformation (ME, OE)	0	Left	OW	9
22	7	Malformation (ME, OE)	0	Left	OW	7

FMT, floating mass transducer; N/A, not applicable. Rec. cholesteatoma, recurrent (chronic).
 *Malformed ears (ME, middle ear; OE, outer ear) are classified according to the Jahrsdoerfer score [18].

Tabla IX Rango de edad de los pacientes



En este estudio hemos excluido a los pacientes adultos, aunque los resultados en la posición del yunque han sido similares.

Las técnicas utilizadas han sido:

- 10 oídos implantados en ventana oval.
- 21 oídos implantados en ventana redonda.
- 9 oídos en el yunque (4 bilaterales).
- 3 oídos en promontorio.

Es decir, 34 casos padecían hipoacusia de conducción o mixta y 9 hipoacusia neurosensorial.

Programación

Test preoperatorios

- **Test de simulación del implante preoperatorio** (DDS: Direct Drive Simulator). Se realiza colocando el FMT sobre el tímpano y mediante un amplificador se explora con un programa para indicaciones básicas. De este modo, el paciente se hace una idea de los resultados postoperatorios.
- **Audiometría tonal.** Explorando vía ósea y aérea.
- **Audiometría verbal.** Debe presentar una inteligibilidad superior del 50% a 65 dB con listas de palabras abiertas con audífono en campo libre o al nivel más confortable con auriculares.
- Impedanciometría.
- Potenciales evocados y de estado estable.
- TAC del hueso temporal para evaluar la neumatización, la cadena osicular, el nervio facial y el oído interno.

Test postoperatorios

En el postoperatorio inmediato, comprobamos la indemnidad de la audición y del oído interno, realizando una audiometría de vía ósea que no debe haberse modificado respecto a la audiometría preoperatoria. Además, se comprueba la colocación del implante con una radiografía simple y TAC de control.

Al mes de la implantación se realizan las siguientes pruebas:

- Audiometría tonal vía aérea y vía ósea.
- Audiometría tonal en campo libre sin el audio procesador.

- Audiometría tonal en campo libre con el audio procesador.
- Umbral de voz sin y con audio procesador.
- Umbral de detección de la palabra sin y con audio-procesador.
- Umbral de comprensión de la palabra sin y con audio-procesador.

En casos de pérdida asimétrica, si se ha implantado el oído con peor audición, se debe enmascarar siempre el oído contralateral.

Programación postoperatoria

- La primera programación la realizamos con el audiograma y sin el paciente.
- Luego se ajusta al paciente que informará del confort con el procesador acerca del ruido, la voz, etc.

Recientemente se ha desarrollado en Europa un nuevo procesador, el audio-procesador Amadé®, sustituto del anterior AP404. Las nuevas características del Amadé® incluyen:

- 3 programas.
- 2 micrófonos, uno direccional y otro omnidireccional.
- Procesamiento inteligente de la señal (reducción del ruido de viento, sonido suave y procesamiento del sonido y la voz).
- Variantes alta y baja de la señal de salida.
- 8 canales de compresión y 16 bandas de frecuencia (AP404: 4 canales de compresión/8 bandas de frecuencia).

Este nuevo procesador ha demostrado una mayor ganancia de rendimiento auditivo mucho mayor con respecto a los procesadores anteriores, gracias a sus características de procesamiento.

Así mismo, gracias a su variante de baja intensidad, hemos conseguido una reducción importante de los artefactos por el ruido del viento en el micrófono, lo cual ha aportado una mayor confortabilidad en los pacientes con una buena reserva coclear.

Esta es una razón más, al menos, bajo nuestro punto de vista, que demuestra las ventajas de los sistemas semi-implantables, en el sentido en que se pueden beneficiar de las actualizaciones tecnológicas, con sólo un cambio en el procesador.

Resultados

Para exponer nuestros resultados, clasificaremos los mismos atendiendo al tipo de abordaje:

Vibroplastia en ventana redonda (20 casos)

- Audiograma preoperatorio. El PTA preoperatorio medio de los 10 casos fue de 69 dB para vía aérea, 24 dB para vía ósea y por tanto un GAP medio de 45 dB (fig.52).

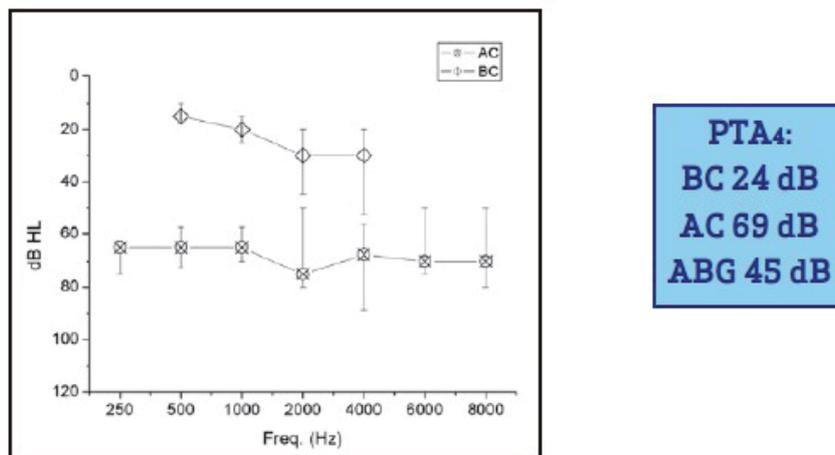


Fig.- 52. Umbrales auditivos preoperatorios medios para implantados en ventana redonda

- El PTA para vía ósea no se modificó significativamente en el postoperatorio inmediato (fig.53).

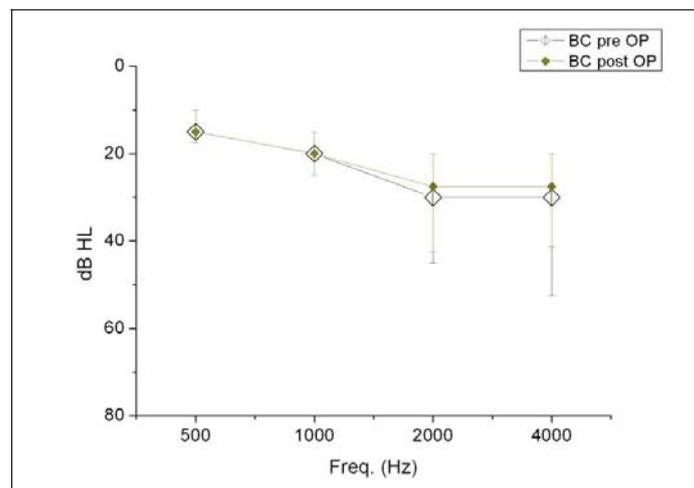


Fig.53. Vía ósea preoperatoria igual a las postoperatorias.
No se ha dañado la audición para implantados en ventana redonda.

- Audiometría en campo libre sin y con audio-procesador. La ganancia media fue de 36 dB, más acusada en las altas frecuencias (fig. 54).

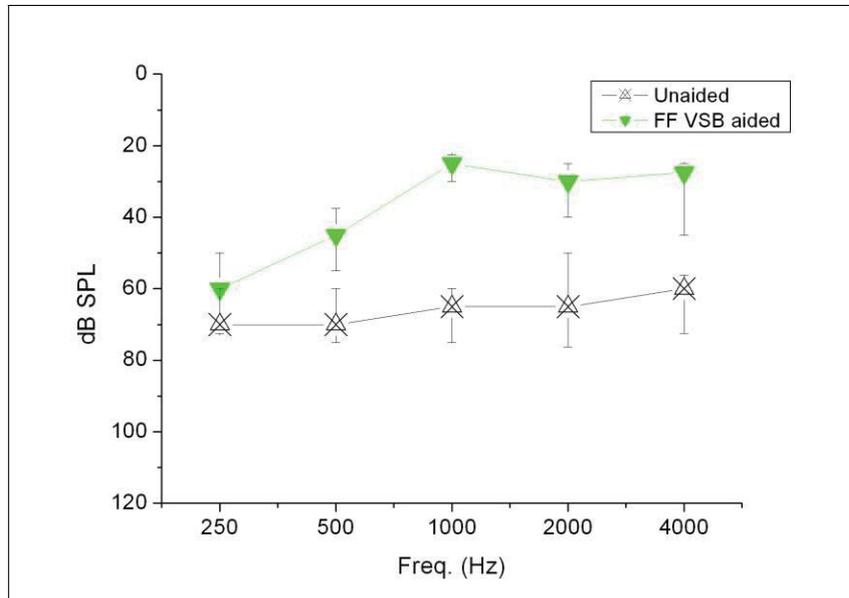


Fig. 54 Audiometría en campo libre sin y con el audio-procesador para implantados en ventana redonda

- Audiometría verbal. Los resultados mostraron una ganancia media para el umbral de detección de la palabra de 35 dB y una ganancia media en el umbral de discriminación a 65 dB del 92% (fig. 55).

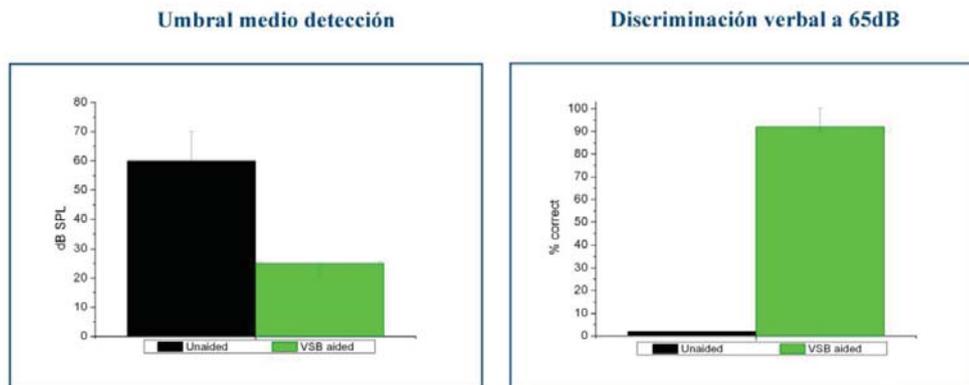


Fig.55. Ganancia media en las pruebas verbales para implantados en ventana redonda

Vibroplastia en ventana oval (10 casos)

- Audiograma preoperatorio. El PTA preoperatorio medio de los 10 casos fue de 63 dB para vía aérea, 15dB para vía ósea y por tanto un GAP medio de 48 dB (fig. 56).

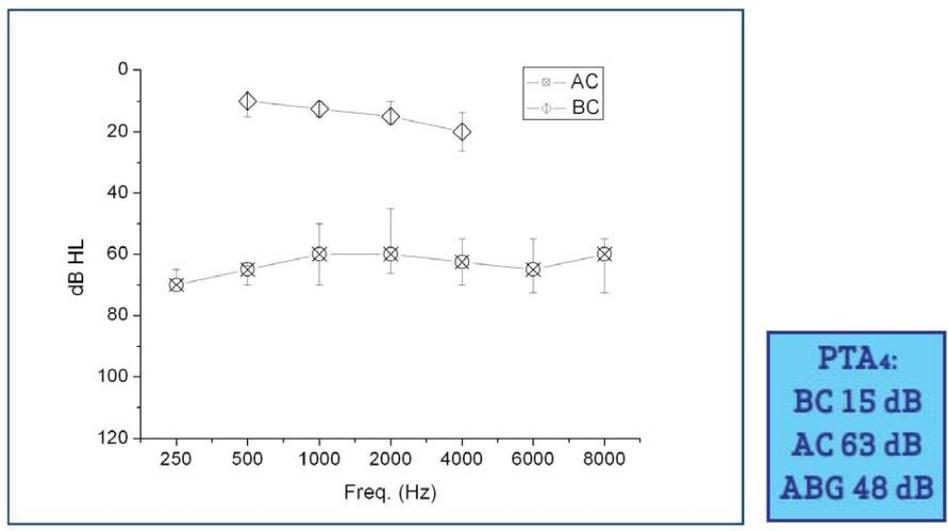


Fig. 56. Umbrales auditivos preoperatorios medios para implantados en ventana oval

- El PTA para vía ósea no se modificó significativamente en el postoperatorio inmediato. (Fig. 57).

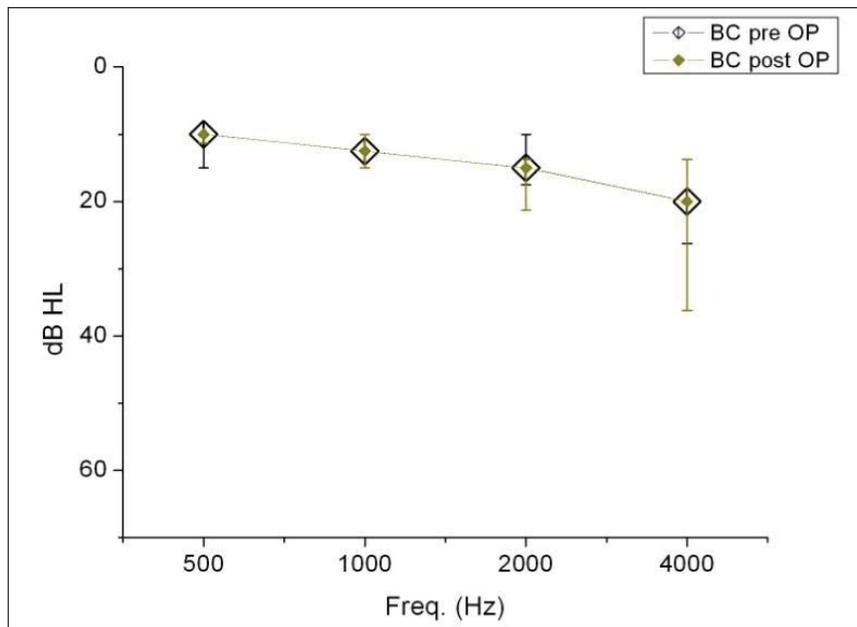


Fig. 57. Vía ósea preoperatoria igual a las postoperatorias.

No se ha dañada la audición para implantados en ventana oval

- Audiometría en campo libre sin y con audio-procesador. La ganancia media fue de 28 dB, más acusada en las altas frecuencias (fig. 58).

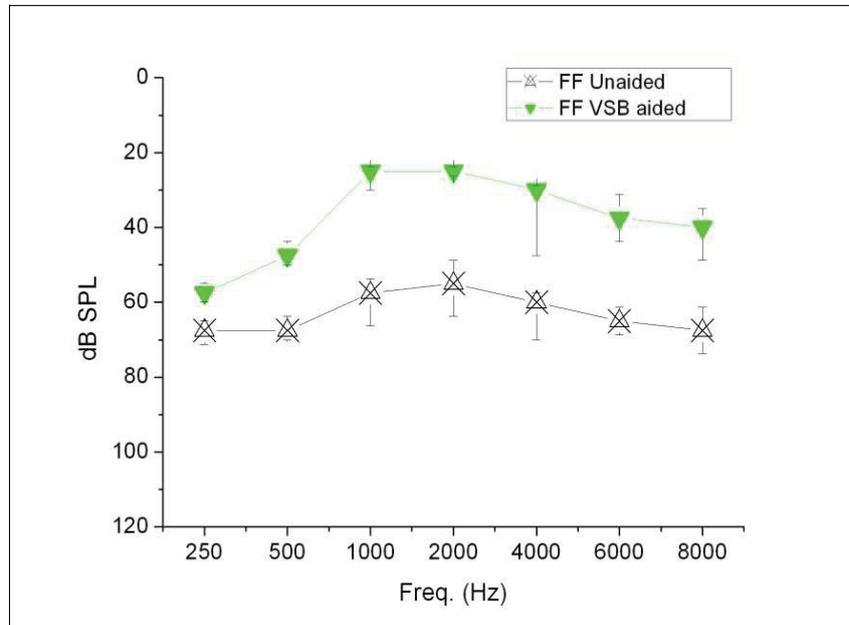


Fig. 58. Audiometría en campo libre, sin y con el audio-procesador para implantados en ventana oval

- Audiometría verbal. Los resultados mostraron una ganancia media para el umbral de detección de la palabra de 35 dB y una ganancia media en el umbral de discriminación a 65 dB del 100% (fig. 59).

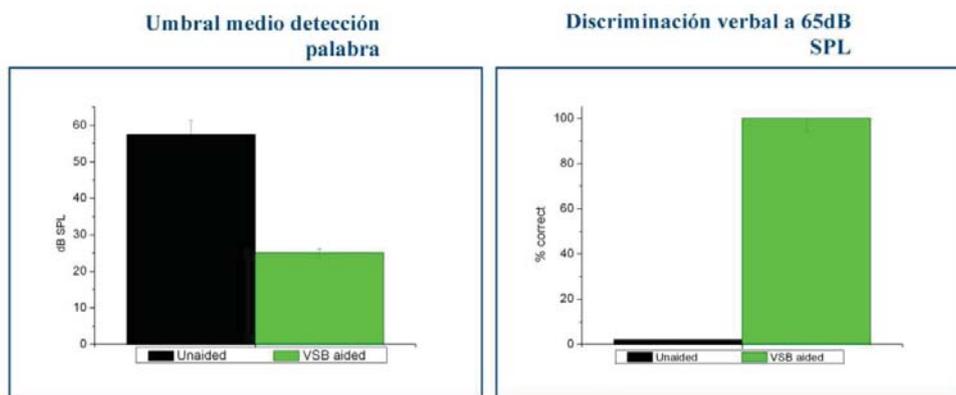


Fig.59. Ganancia media en las pruebas verbales para implantados en la ventana oval.

Vibroplastia en yunque (9 casos)

- Audiograma preoperatorio. El PTA preoperatorio medio de los 9 casos fue de 70 dB para vía aérea y ósea (fig. 60).

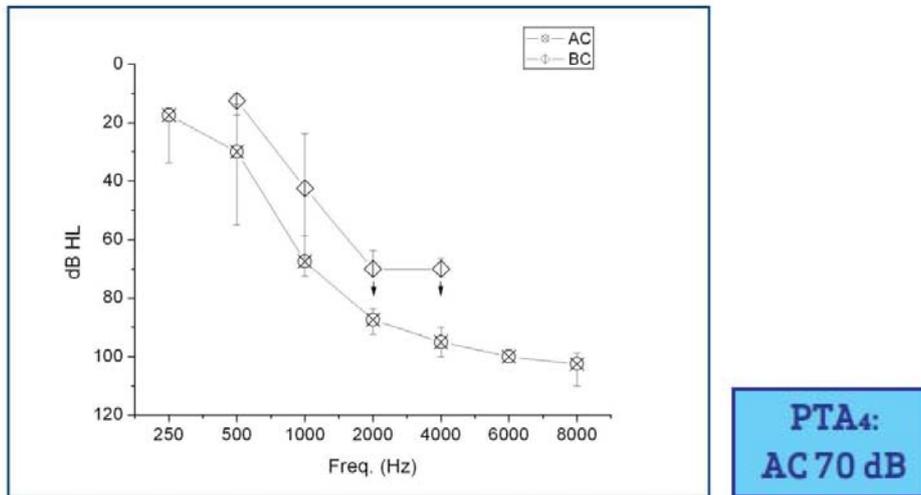


Fig.60. Umbrales auditivos preoperatorios medios para implantados en yunque

- Audiometría en campo libre sin y con audio-procesador. La ganancia media fue de 37 dB (fig. 61).

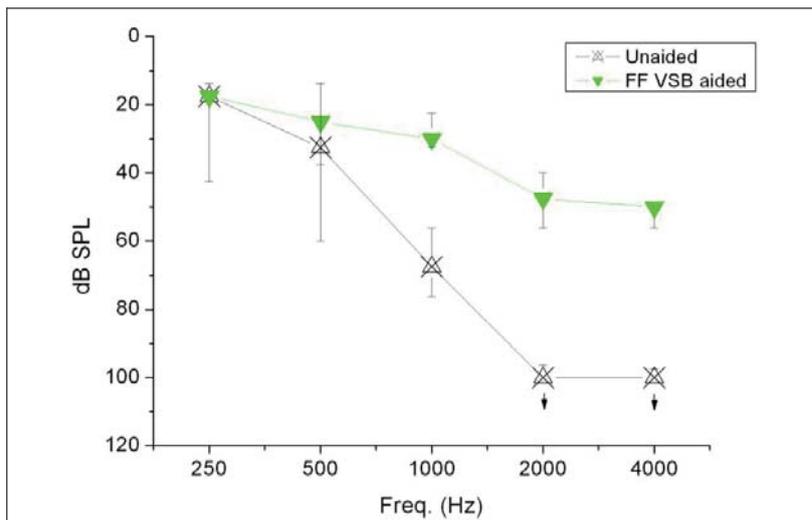


Fig.61. Audiometría en campo libre, sin y con el audio-procesador para implantados en yunque

- Audiometría verbal. Los resultados mostraron una ganancia media para el umbral de detección de la palabra de 17 dB y una ganancia media en el umbral de discriminación a 65 dB del 98% (fig. 62).

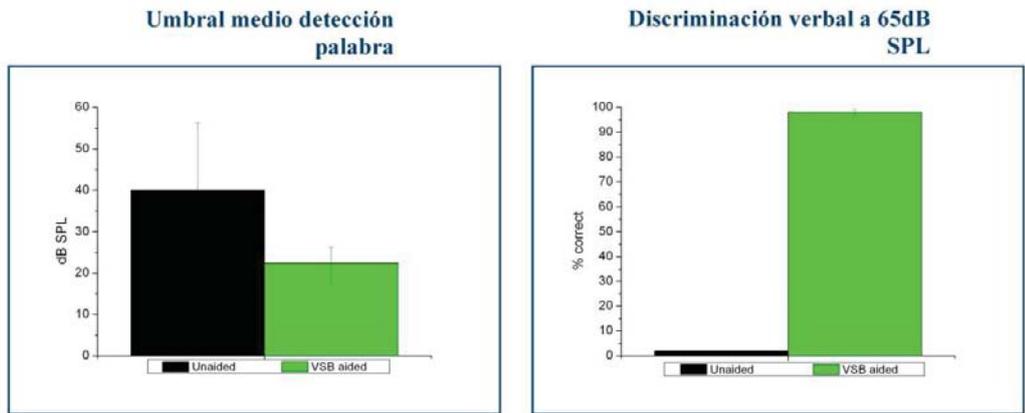


Fig.62. Ganancia media en las pruebas verbales para implantados en yunque

Vibroplastia en promontorio (3 casos)

- Audiograma preoperatorio. El PTA preoperatorio medio de los 3 casos fue de 56 dB para vía aérea, 28dB para vía ósea y por tanto un GAP medio de 28 dB (fig.63).

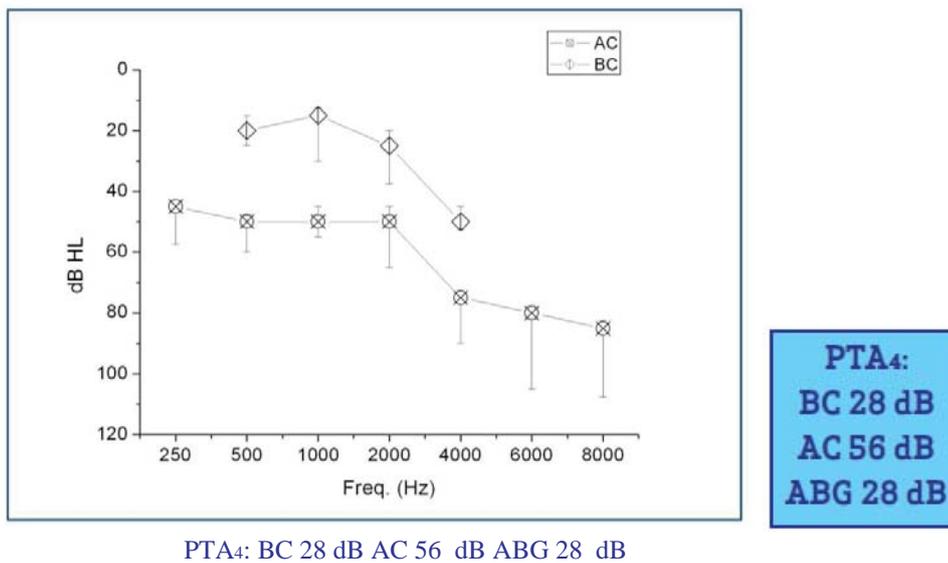


Fig.63. Umbrales auditivos preoperatorios medios para implantados en promontorio.

- Audiometría en campo libre sin y con audio-procesador. La ganancia media fue de 19 dB (fig.64).

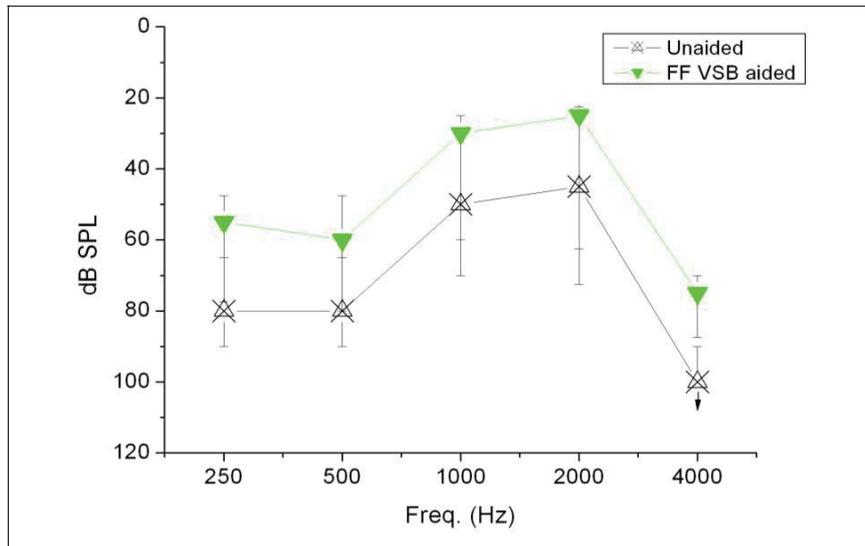


Fig. 64. Audiometría en campo libre, sin y con el audio-procesador para implantados en promontorio

- Audiometría verbal. Los resultados mostraron una ganancia media para el umbral de detección de la palabra de 30 dB y una ganancia media en el umbral de discriminación a 65 dB del 70% (fig.65).

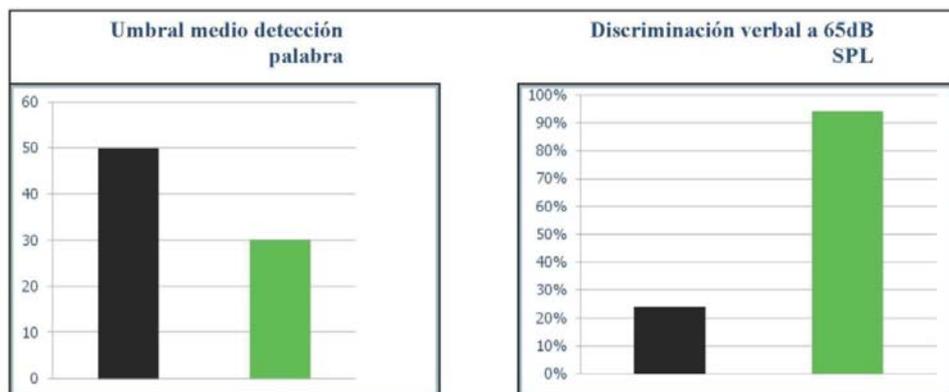


Fig. 65. Ganancia media en las pruebas verbales para implantados en promontorio

4.5.3. Consideraciones

1. Los implantes de oído medio tanto en el niño como en el adulto son mecanismos seguros y que proporcionan resultados de una gran mejora auditiva.
2. Pueden ser utilizados tanto en pacientes afectados de hipoacusia por secuelas de otitis media como de malformaciones de oído medio.
3. Las localizaciones del transductor (ventana redonda versus ventana oval) no difieren mucho en los resultados obtenidos.
4. El nivel de la conducción ósea y conducción aérea tanto en el pre-operatorio como en el post-operatorio no han variado en el grupo de pacientes estudiados.
5. Los resultados funcionales son independientes de la etiología de la pérdida auditiva y de la localización del transductor.

4.6. Implantes de conducción ósea tipo Bonebridge® para el tratamiento de las hipoacusias de tipo de conducción

El implante Bonebridge® es un nuevo sistema de implante de conducción ósea que se sitúa debajo de la piel y permite que el sonido llegue directamente al oído interno a través de la conducción ósea (64).

La utilización de los sistemas de vibradores de conducción ósea permite que los pacientes con una pérdida auditiva de conducción puedan oír estimulando la cóclea a través de la vía ósea y así los sonidos puedan llegar al oído interno.

Bonebridge® está indicado para los pacientes adultos y niños a partir de 5 años de edad. Los tipos de sordera que se pueden beneficiar son pérdidas de tipo conductivos o hipoacusias mixtas (Fig.66).

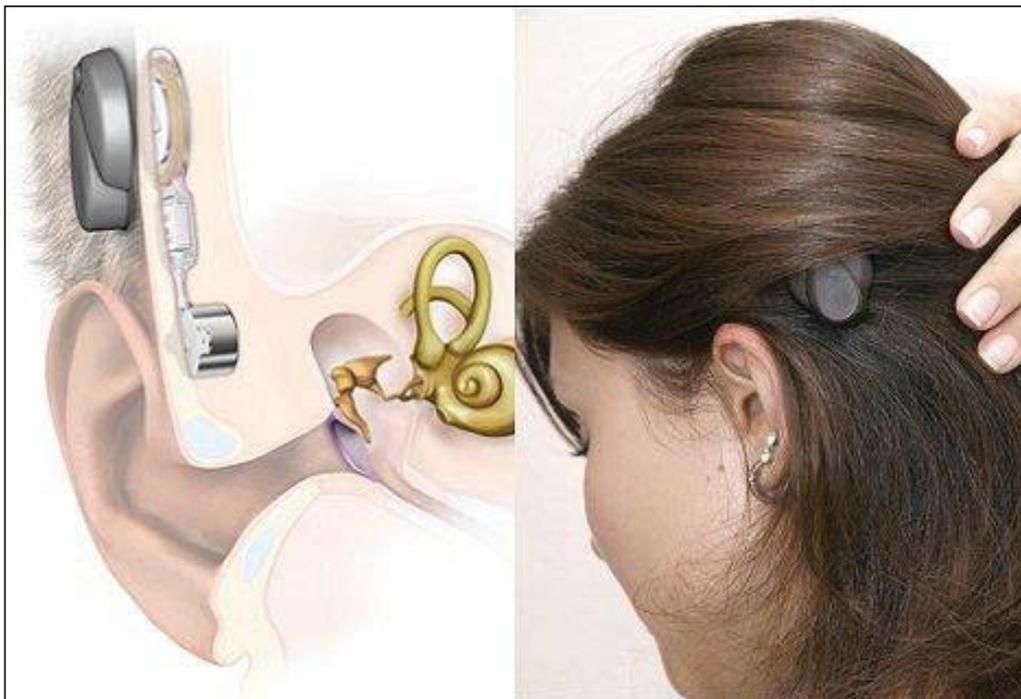


Fig. 66. Implante de conducción ósea tipo Bonebridge®.

4.6.1. Características del implante Bonebridge®

El sistema de implantación por vía ósea, tipo Bonebridge®, proporciona una evaluación auditiva estable y positiva para los pacientes que sufren de hipoacusia conductiva o mixta. Las complicaciones son menores en los sistemas transcutáneos que en los percutáneos. La activación de estos sistemas percutáneos es más corta que en los otros.

Es un sistema implantable que tiene una parte interna, que se coloca debajo de la piel y un procesador externo, llamado audio-procesador, el cual se mantiene en conexión con la parte implantable gracias a una atracción magnética (fig. 67).



Fig. 67. Bonebridge®, parte implantable y disposición anatómica del equipo

Las ondas sonoras externas son recogidas por un micrófono en el audio-procesador, el cual las transforma en señales eléctricas. Dichas señales son transferidas a través de la piel a la parte implantada del sistema Bonebridge®, en forma de vibraciones mecánicas que se transmiten al hueso craneal. Esta es la razón por la que, a estos implantes se les llama de conducción ósea (64).

En el oído interno, las vibraciones mecánicas son convertidas en señales nerviosas y transmitidas al cerebro a través del nervio auditivo donde se perciben como sonidos.

Dado que las señales son mandadas directamente al oído interno por vía ósea, las patologías del oído externo y medio no van a afectar a la calidad de la audición.

Beneficios de este sistema

Las innovaciones en este sistema de conducción ósea proporcionan numerosos beneficios a los usuarios:

Piel intacta

- Cosméticamente inapreciable.
- Implante posicionado debajo la piel e invisible. El audio-procesador puede, también, esconderse debajo del cabello y ser casi invisible.
- En comparación con otros sistemas de implantes de conducción ósea, producen escasas reacciones cutáneas.
- No ocluyen el conducto auditivo externo.

Acto quirúrgico

La cirugía del Bonebridge® es un procedimiento relativamente sencillo, de corta duración y escasas complicaciones. En nuestra experiencia con los casos intervenidos, no podemos describir ninguna complicación (60).

El audio-procesador puede reemplazarse cuando sea necesario.

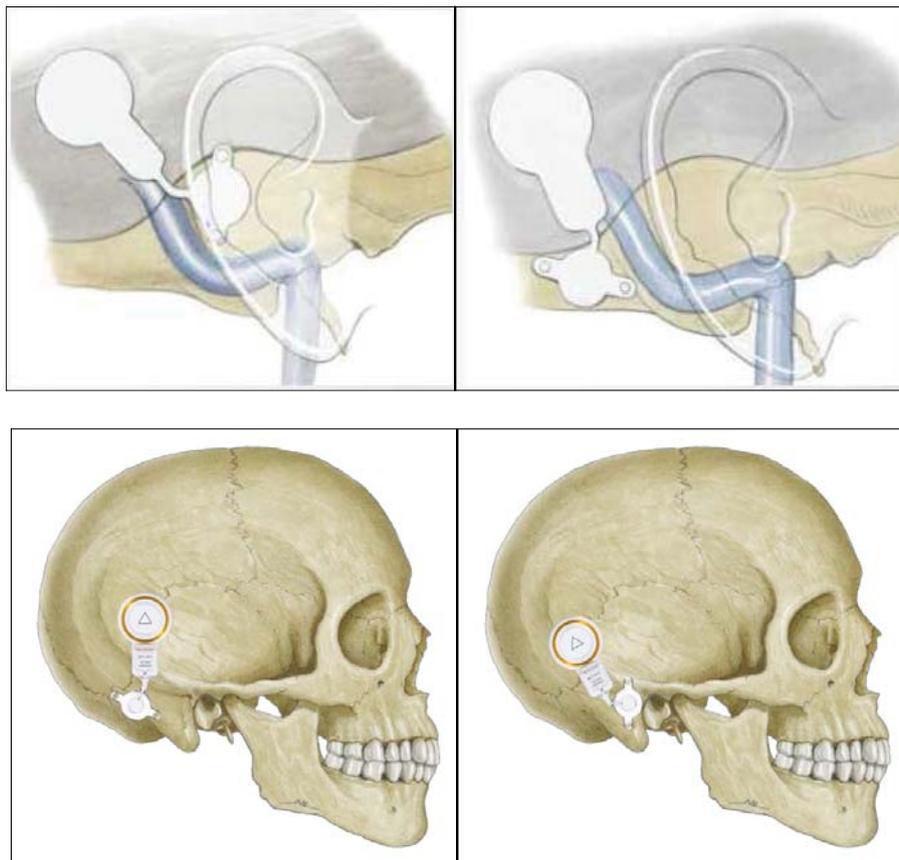


Fig. 68. Posición del Bonebridge® en el ángulo sinudural y posición retrosigmoidea

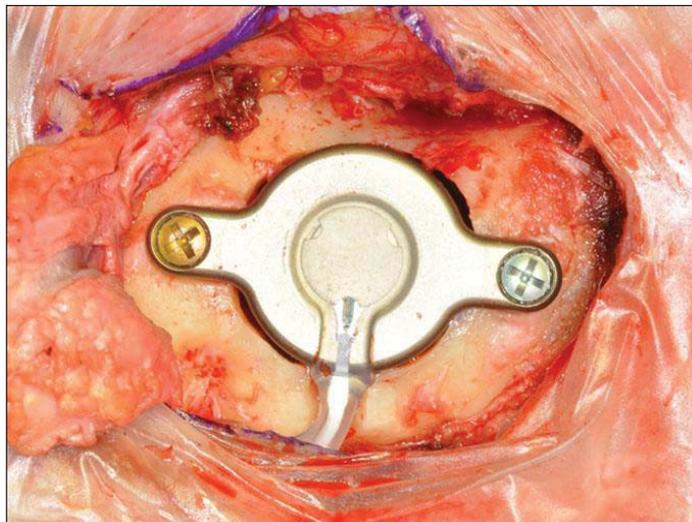


Fig. 69. Posición del Bonebridge® en la mastoides (Clínica Clarós)

El implante Bonebridge® se coloca en la mastoides y región temporal del cráneo. Cuando el implante está situado en su posición y es estimulado por el procesador externo, las vibraciones llegan y estimulan el oído interno (64).

La selección de los pacientes se hace antes de operar por el cirujano y el audiólogo. Para la elección de su lugar en el cráneo y saber si es más conveniente hacerlo presinusal o retrosinusalmente, la valoración se hace peroperatoriamente con un TAC de oído. Así mismo, se valorara el grosor del cráneo y la disposición anatómica de la duramadre y del seno lateral (Fig. 68).

El mecanismo de sujeción se hace con dos tornillos que deberán integrarse. Una vez hecho este proceso, se procede a la programación del procesador externo, tan pronto el edema cutáneo haya desaparecido (Fig. 69).

Activación del implante

De dos a cuatro semanas después de la cirugía puede activarse el sistema mediante la conexión a un ordenador y adecuarlo a las necesidades auditivas del usuario.

Manejo del audio-procesador

Es fácil y el propio paciente puede hacerlo. Las baterías duran de 5 a 7 días. La ventaja es que el paciente puede sustituir el audio-procesador cada vez que hay una innovación del fabricante.

Diferentes mecanismos de conducción ósea

Actualmente debemos distinguir entre dos sistemas: el activo y el pasivo. Se trata de dos sistemas completamente diferentes. Los activos, como el Bonebridge®, estimulan directamente al hueso, son más activos y llegan a tener mejores resultados. Los pasivos, como las gafas vibratorias, pierden energía al tener que transmitir las vibraciones a través de la piel y su resultado es inferior.

El sistema al que nos referimos es la evolución del anteriormente descrito, llamado Vibrant Soundbridge®, que utiliza una masa flotante que se aplica directamente a la cadena osicular o bien a las ventanas oval o redonda, como hemos visto en el apartado anterior.

Audio-procesador Samba

SAMBA es la nueva generación de audio-procesadores que se utilizan tanto para el Vibrant Soundbridge® como para el Bonebridge® (Fig. 70).

Como características tiene una conexión sin cables, control remoto, micrófono multidireccional y sistema inteligente para el sonido.

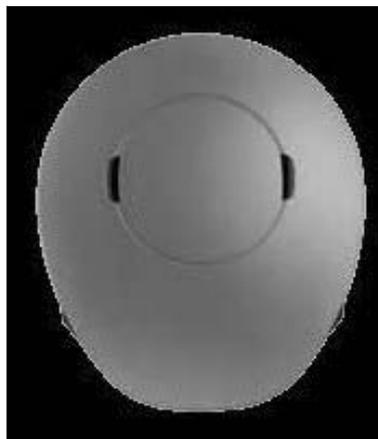


Fig.70. Audio-procesador Samba

Criterios de selección de los candidatos

Se trata de pacientes con hipoacusia conductiva o mixta moderada que puedan beneficiarse de un sistema de amplificación del sonido, con un promedio de tono puro (PTA) en conducción ósea igual o mejor de 45 dB HL en las frecuencias de 0.5, 1, 2, 3 and 4 kHz. (Fig.71).

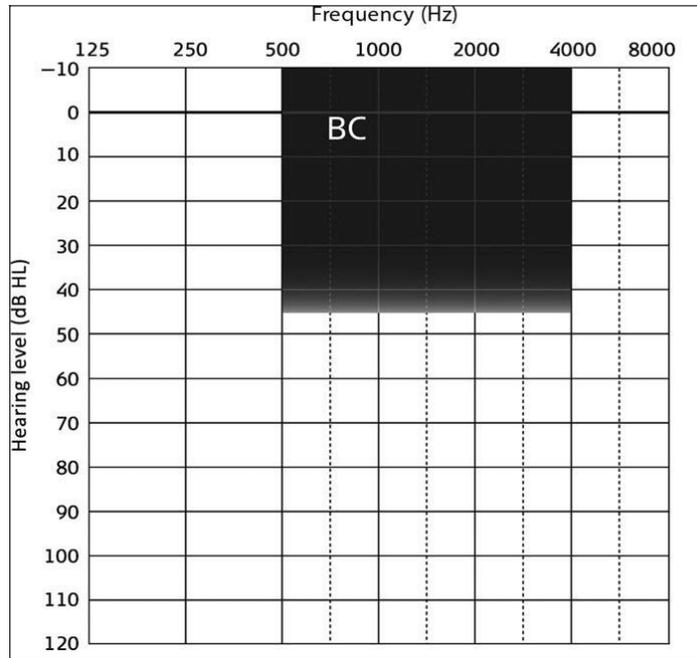


Fig. 71. Rango de indicaciones para el Bonebridge® en hipoacusias conductivas o mixtas

Pacientes con una hipoacusia neurosensorial severa o profunda en un oído y el contralateral normal, igual o mejor que 20 dB.HL. en las frecuencias 0.5, 1, 2 and 3 kHz (fig. 72).

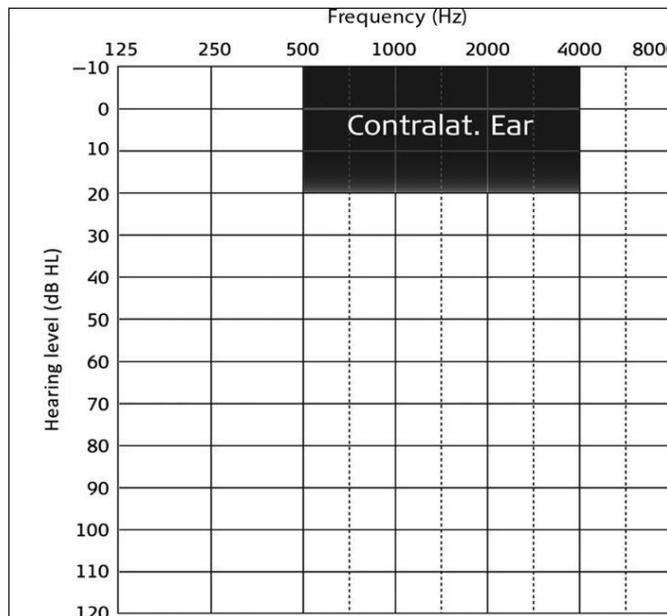


Figura 4b. Rango para las sorderas unilaterales

En cuanto a las patologías de las hipoacusias tributarias de este tipo de tratamiento hay que incluir:

1. Revisión de timpanoplastia con estenosis del conducto auditivo externo o con supuración crónica que no permitan utilizar de forma sistemática un audífono convencional.
2. Otosclerosis o timpanosclerosis que no puedan ser intervenidas quirúrgicamente o no aceptan un audífono convencional.
3. Malformaciones congénitas de oído del canal que no puedan ser reconstruidas quirúrgicamente de forma convencional.
4. Sorderas unilaterales que deseen tener un efecto de pseudo-estereofonia.

Consideraciones importantes

- Conocer perfectamente la anatomía del hueso temporal y en especial la posición del seno lateral, medido con el TAC craneal.
- Ausencia de patología retrococlear y sordera central.
- Los pacientes con problemas emocionales o con inestabilidad emocional son un límite para estas terapéuticas.

4.6.2 Consideraciones

En este estudio hemos incluido un total de 11 pacientes que presentaban una hipoacusia conductiva o mixta, todos ellos adultos, con una pérdida de rango 24 a 37 dB implantados con Bonebridge® entre 2015 y 2017 con resultados de una mayor ganancia en reconocimiento de palabras disilábicas a 65 dB SPL con una ganancia de 93%. Cuatro de ellos con una pérdida de 19-36 dB después de ser implantados con Bonebridge® demostraron una ganancia del 97%. (Fig. 73.)

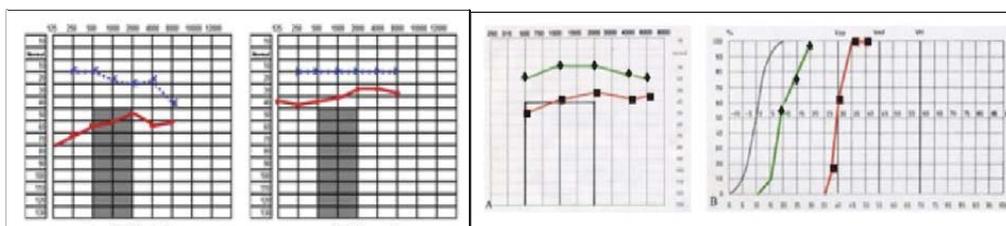


Fig. 73. Gráfica audiometría preoperatoria tonal y vocal y ganancia protésica (en verde) con Bonebridge de uno de nuestros pacientes (Clínica Clarós).



Fig. 74. Imagen de la implantación (A) de la cavidad quirúrgica de Mastoidectomía en técnica abierta (B) amplia meatoplastia (C) Audio-procesador colocado en el paciente de nuestra casuística. (Clínica Clarós).

El reconocimiento del sonido en ambiente ruidoso utilizando el sistema OLSA u OLKISA en la totalidad de los individuos fue casi tan bueno como en silencio ambiental (Fig. 74).

No se han apreciado diferencias significativas en estos pacientes después de los tres meses de intervención y hasta la actualidad, lo que significa que los resultados son buenos desde el inicio y son estables. En un cuestionario de los resultados subjetivos de los beneficios entregado a los pacientes se demostró que a los 3 meses el grado de beneficio era del 79 % y que a los 12-18 meses era del 80%.

La rehabilitación auditiva de una hipoacusia bilateral de transmisión después de una mastoidectomía radical bilateral, permite mejorar la calidad de vida de estos pacientes. En los que las prótesis convencionales no están indicadas ya que al obstruir el conducto auditivo externo pueden ocasionar infecciones importantes. Las opciones de las que disponemos son el uso de las prótesis de conducción ósea. El Bonebridge® ofrece ventajas acústicas y estéticas en este nuevo formato. Vibrant Soundbridge®, Bonebridge® y Baha Attack ® son sistemas de conducción ósea muy parecidos y de prestaciones parecidas (61) (62).

El procedimiento quirúrgico que se ha efectuado en todos nuestros pacientes ha consistido en realizar un fresado sobre la mastoides creando un lecho de soporte en

el ángulo sinuso-dural para colocar el vibrador BC FMT y se ha fijado con tornillos de titanio en la cortical ósea. Es una cirugía de unos 40 minutos de duración y se realiza en régimen ambulatorio. La activación del audio-procesador externo, en todos los pacientes se ha efectuado a los 30 días, de media, después de la cirugía. Todos los pacientes han utilizado, como audio-procesador, un modelo Amadé® BB que cubre todas las frecuencias auditivas hasta la de 8000Hz.

Contrariamente a los otros sistemas de conducción ósea tipo Baha Classic® o Ponto® que disponen de un pilar transcutáneo y que con frecuencia desarrollan cuadros infecciosos, en los casos en que se ha utilizado el Bonebridge® no se ha presentado ninguna de ellas (63) (64).

5. Discusión

5.1 Sordera súbita

La sordera súbita se define como la aparición repentina de una sordera neurosensorial en uno de los oídos en un periodo corto de tiempo, máximo de 24 horas sin ninguna causa evidente con la disminución de por lo menos 30 dB sobre tres frecuencias audiométricas consecutivas (78).

La HNS súbita es la pérdida brusca o de instalación rápida (horas) de la audición, acompañada o no, por síntomas vestibulares. Típicamente, aparece en pacientes sin ninguna patología auditiva previa.

Pero cada vez nos preguntamos ¿Qué hacer en caso de fallo del tratamiento con corticosteroides en la sordera súbita? La respuesta la veremos con nuestra investigación sobre el uso de los antivirales.

Su incidencia es de 1 caso por cada 10.000 personas, el 90% de los casos es de afectación unilateral. Afecta igual a hombres y mujeres, sin embargo hay una prevalencia mayor en el grupo etario que va de los 30 a los 60 años.

La sordera súbita idiopática representa cerca el 2,2 % de las consultas de otorrinolaringología (79). Su incidencia está en torno a 5-20 personas por cada 100000 habitantes al año (75, 76). Desde que De Klein la describió por primera vez en 1944, aún persisten dudas sobre el verdadero origen de esta patología. Los mecanismos fisiopatológicos para explicar su aparición no están claros. Algunas de las hipótesis más discutidas incluyen la hipoxia causada por un espasmo vascular o a una oclusión arteriolar permanente (77), pasando por un mecanismo autoinmune (78), o la reactivación de una infección viral del herpes Simplex de tipo I correspondiente a una neuritis herpética del nervio coclear (78,79).

La sordera súbita es uno de los temas más debatidos en otología. Su diagnóstico se basa en el examen clínico y audiométrico. Hasta ahora ningún tratamiento ha demostrado su eficacia plena. Sólo la corticoterapia a altas dosis sigue siendo el menos discutido en el manejo de la sordera súbita.

Los tratamientos propuestos se basan en la probabilidad de sus supuestos mecanismos fisio-patológicos. A excepción de la corticoterapia, no se ha confirmado ningún otro tratamiento efectivo del tipo de los vasodilatadores, anti-coagulantes, macromoléculas, oxigenoterapia hiperbárica o antivirales (74). Para la mayoría de los autores, la edad del paciente es un factor imprescindible de pronóstico. En efecto, Zade (80) y Chang (81) constataron que una edad inferior a los 40 constituye un buen pronóstico para la recuperación de la audición. Esto podría explicar la buena tasa de recuperación auditiva en nuestro programa de pacientes con edad promedio de 23 años. Tran Ba Huy, considera la edad avanzada como un factor de mal pronóstico, en el 80 % de los casos. (82)

Otros estudios indican que la edad no es un factor pronóstico (83, 84). Esto demuestra la ausencia de consenso y la diversidad de los resultados dependiendo de los programas y protocolos efectuados

Las curvas ascendentes según Baujat (85) mostrarían mejor pronóstico, pudiendo explicar la recuperación casi total observada en nuestra serie.

Otros autores, en cambio, no encuentran ninguna correlación entre el tipo de curva y su recuperación auditiva (74).

Los intervalos de la administración de la corticoterapia fueron de 10 días por término medio, y no observamos modificaciones de las curvas de audiometría tonal durante este tratamiento según el consenso en España en 2011 establecido por Plaza (86).

Aunque los recientes estudios meta-analíticos no muestran pruebas que permitan respaldar la administración de antivirales en el tratamiento de la sordera súbita, nuestros pacientes recibieron un tratamiento con Valaciclovir según el protocolo detallado en la metodología. Las respuestas obtenidas se encuentran ilustradas en las figuras 2 a 5. Los antivirales se administraron durante 25 días, de media, desde la aparición de la sordera hasta o su recuperación o la falta de respuesta en el plazo considerado como suficiente.

La recuperación auditiva en caso de sordera súbita no parece tener correlación con la implantación precoz de un tratamiento médico, lo que vuelve a poner en tela de juicio la noción de urgencia terapéutica que se define convencionalmente en la sordera súbita tal como la demuestra Baujat y Tran Ba Huy (85, 87). Algunos autores, como Nosrati-Zarenoe, no encuentran ninguna diferencia entre los pacientes que han recibido una corticoterapia y aquellos que no recibieron tratamiento; ni correlación con el tipo de curva audiométrica obtenida (74). La oxigenoterapia hiperbárica es la opción terapéutica más reciente, cuya prescripción queda reservada a la apreciación de cada médico especialista según las recomendaciones del AA OHMIOS 2013 (88). Es difícil probar, pues, la eficacia de un tratamiento debido a las regresiones espontáneas precoces que se muestra en el 65 a 70 % de los pacientes en los 15 días posteriores a la aparición de la sordera súbita (78).

El estrés se ha descrito como una causa que puede reducir la inmunidad sin modificar los valores biológicos (89). Esto podría explicar el efecto positivo de los antivirales en nuestro programa. Además, la administración anterior de corticoides seguida de antivíricos puede considerarse como una asociación terapéutica que, según algunos autores, muestran mejores resultados que los corticoides aislados (90).

En nuestra serie de estudio, la ausencia de mejora de las curvas audiométricas tonales durante la corticoterapia podría explicarse por la insensibilidad de estos pacientes a los corticoides. En cambio, hemos observado una respuesta positiva con mejora de las curvas de la audiometría tonal desde el inicio de la prescripción de los antivirales en los mismos pacientes.

No obstante, la causa por la que algunos virus neurotropos herpétiformes, reaccionan con eficacia a los distintos protocolos de tratamiento con una recuperación auditiva en la asociación de la corticoterapia y los vasodilatadores, no muestran diferencia significativa con los diferentes tratamientos empleados (91).

Algunos autores consideran los corticoides como antiinflamatorios específicos y los antivirales como antiinflamatorios específicos (78), dando preferencia a estos últimos.

Aunque algunos autores puedan considerar que nuestro estudio no permite respaldar la posición de los antivirales en el tratamiento de la sordera súbita, nuestra experiencia en la práctica diaria nos ha permitido obtener una recuperación auditiva mayor con la administración de los antivirales tras una ausencia de mejora con una corticoterapia correctamente aplicada.

La sordera súbita es una patología cuya etiología y tratamiento aún se debaten en la actualidad. El fenómeno inflamatorio de origen viral es la etiología que se presenta con mayor frecuencia.

Aunque la corticoterapia sea el único tratamiento admitido por todos los autores, el hecho de añadir un antiviral como el Valaciclovir a los esteroides aumenta las posibilidades de recuperación, sobre todo cuando el tratamiento se inicia precozmente.

En nuestro caso, consideramos interesante y útil la administración de antivirales a una corticoterapia correctamente aplicada en caso de no encontrar mejora en las curvas audiométricas. En nuestro protocolo recomendamos asociar los antivirales a los corticoides de forma sistemática para obtener más eficacia terapéutica.

La acción de los antivirales en el tratamiento de la sordera súbita, en caso de fallo de los corticosteroides, ha demostrado ser útil en nuestra experiencia. Sin embargo, hace falta tener series más extensas para poder concluir esta afirmación.

En la actualidad frente a una sordera brusca en un paciente, hemos de ofrecerle todos los tratamientos posibles actuales. La terapia corticoidea, la cámara hiperbárica y los tratamientos con antivirales.

El tratamiento con Valaciclovir, según nuestro estudio, está dando resultados exitosos y está indicado en el tratamiento médico de la sordera brusca.

Las lesiones cocleares son habituales, aunque también puede tratarse de otras lesiones retrococleares como es un tumor del ángulo ponto-cerebeloso, lesiones degenerativas o isquémicas del sistema nervioso central. El tratamiento médico de esta entidad consiste en identificar la causa responsable y establecer un tratamiento cuya urgencia es fundamental (78, 82). Una vez descartadas las otras patologías responsables, entonces se establece el diagnóstico de sordera súbita idiopática. La sordera súbita (SB) sigue siendo un enigma fisiopatológico y terapéutico.

Se han planteado varias teorías que coinciden en la afectación súbita del órgano de Corti. Entre las causas frecuentemente expuestas encontramos la reactivación de los virus neurotrofos o la isquemia coclear (78, 87,79). Independientemente de su causa, el tratamiento debe iniciarse «con urgencia» e incluir una corticoterapia a dosis elevadas, siendo, a día de hoy, el único tratamiento con eficacia probada (78). La mayoría de los otros tratamientos que se utilizan para tratar la sordera súbita carecen de eficacia demostrada, ya que no existe ninguna diferencia, estadísticamente significativa, entre los pacientes que recibieron un tratamiento variado y los que fueron tratados solo con corticoides (74), o con fármacos que mejoran la reología sanguínea (83). Pero, ante la ausencia de una respuesta favorable a la corticoterapia, nos cuestionamos que hacer y en especial. ¿Cuál sería la función de los antivirales en su tratamiento.

Ante esta duda que aparece con frecuencia en el clínico hemos querido dar una contestación razonable. Por este motivo hemos investigado con los antivirales como tratamiento complementario.

5.2. Síndrome de la dilatación del acueducto del vestíbulo.

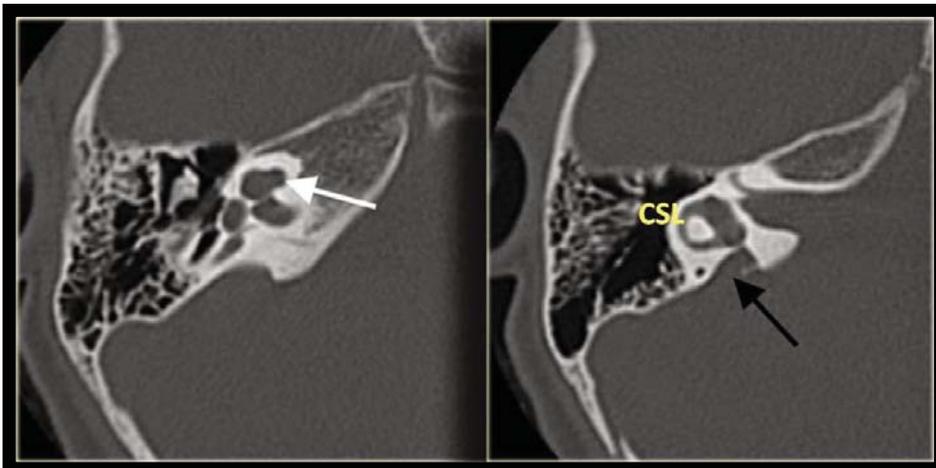


Fig. 75 .TAC de oído con dilatación del acueducto del vestíbulo. Marcado con la flecha se observa esta anomalía.

El acueducto del vestíbulo es un pequeño canal que va desde el vestíbulo a la fosa posterior y contiene en su interior el conducto y el saco endolinfático (Gopen et al., 2011). Cuando una noxa externa interfiere durante la 7ª semana de la gestación, ocasiona que el acueducto se mantenga con las dimensiones que tenía en la fase embrionaria (Gopen et al., 2011; Jackler and De La Cruz, 1989). Es un canal en forma de “J” que tiene 10 mm de longitud con un diámetro que va desde 0.4 a 1 mm según Wibrand según los hallazgos en las disecciones del hueso temporal (Clarós et al., 2005; Wilbrand et al., 1974).

La dilatación del acueducto del vestíbulo es una causa frecuente de sordera en la población de pacientes sordos sin que se hallen otras causas. Su pérdida auditiva es, normalmente, progresiva hasta llegar a ser una sordera profunda (110).

El síndrome de la dilatación del acueducto del vestíbulo fue descrito por primera vez en 1978, por Valvassori y Clemis (Valvassori y Clemis, 1978), definiéndole como un canal de un diámetro mayor de 1,5 mm en su parte media entre el vestíbulo y su apertura en la fosa posterior. Los niños afectados de esta anomalía sufren una pérdida fluctuante de su audición en el periodo postlingual (Bent ,1999; Madden, 2003).

El deterioro progresivo de su audición hacen que estos pacientes no puedan usar un audifono y con los años le convierte en candidato a un implante coclear para poder recuperar la audición (John; Bent, 1999). En este apartado se presenta un

estudio retrospectivo de pacientes afectados por el síndrome de la dilatación del acueducto del vestíbulo (Enlarged Vestibular Aqueduct, EVA) y su tratamiento mediante la colocación de un implante coclear.

Desde que se describió en 1978 por Valvassori y Clemis, se ha mencionado en la literatura a menudo. Sin embargo, aún hay muchas controversias sobre su etiología y la causa de la pérdida auditiva, su mecanismo, evolución y tratamiento (Gopen, 2011).

En éste apartado demostramos la seguridad de la técnica quirúrgica y la eficacia de la implantación coclear que proporciona una audición útil en el 100% sin que se hayan encontrado complicaciones postoperatorias.

Para algunos autores el síndrome de la dilatación del acueducto del vestíbulo es un término que solo debería ser usado en aquellos en los que ésta anomalía se encuentra de forma aislada (Jackler, 1987; Jackler y De La Cruz, 1989; Levenson, 1989). Sin embargo se usa este término cuando se asocian a otras malformaciones.

Las medidas que definirían la dilatación del acueducto del vestíbulo es también una controversia. Valvassori y Clemis, lo cifran con un diámetro de 1.5 mm en la parte media. (Valvassori and Clemis, 1978, Clarós, 2005). Pero Jackler (Jackler y De La Cruz, 1989), Arcand. (Arcand., 1991) y Levenson (Levenson, 1989) consideran que el diámetro sería de 2 mm. Okumura considera que debía ser de 4mm (Okumura 1995).

Más recientemente, Boston, disminuyó el umbral de 1 a 2 mm. en el opérculo, tras estudiar una larga serie de casos sin otra causa de pérdida auditiva (Boston, 2007). Esta heterogeneidad de datos dificulta poder hacer un estudio uniforme. Sin embargo el EVA es la anomalía más frecuente que se observa en el oído interno en los pacientes afectados de una hipoacusia neurosensorial sin otra causa. (Campbell, 2011).

En la serie que presentamos la incidencia de esta afectación es de 1.3%, mientras que en la de Loundon es de 2.3% (Loundon et al., 2005). Campbell la cifra entre el 0.64 al 13% (Campbell, 2011).

La relación varón/hembra, en nuestra serie es de 0.84, difiriendo de las otras estadísticas como las de (Jackler y De La Cruz, 1989; Nakashima., 2000). Quizás esto se deba a que la muestra que hemos analizado es limitada.

La cirugía y la rehabilitación con el implante coclear ha demostrado ser útil, en todos los casos en los que hemos realizado el implante.

En el 91 % de los casos de nuestra serie la alteración es bilateral. Esto contrasta con otras estadísticas como la de Valvassori y Clemis que es un 66%, pero es similar al 94% que encontró Jackler (Jackler y De La Cruz, 1989).

Para nosotros se asocia a otras malformaciones del oído interno en un 36.4%, siendo la más frecuente con las malformaciones tipo Mondini. Pero es muy baja si la comparamos con la encontrada por Valvassori and Clemis que es del 60%(Valvassori and Clemis, 1978). Estas diferencias se explican según se analicen con más o menos rigor las imágenes radiográficas.

Clínicamente se manifiesta con una hipoacusia neurosensorial progresiva en todos los pacientes, excepto en dos de nuestros casos, (los pacientes 4 y 6) que no fue así. Algunos autores como Gopen 2011; Miyamoto., 2002, la sordera es una controversia. En uno de nuestros pacientes se desencadenó su sordera después de haber sufrido un traumatismo craneal. Se ha descrito esta causa así como la de un barotrauma, fiebre elevada, ejercicio físico o un catarro del tracto respiratorio superior (Gopen, 2011)

Las mutaciones en el gen SLC26a4 (PDS) se asoció a otro non-sindrómico (DFNB4) y otro síndrómico (Síndrome de Pendred) (Gopen, 2011; Usami, 1999).

En uno de nuestros pacientes y en su madre encontramos dos mutaciones en este gen. En el padre no se detectó. Una tercera mutación se detectó en el gen USH2A asociado con el tipo 2 del síndrome de Usher. Sin embargo, el paciente, no tenía ninguna evidencia clínica o biológica del síndrome de Pendred o de una retinitis pigmentaria.

Este paciente hace un seguimiento endocrino y oftalmológico para controlar su función tiroidea y el campo visual. En este paciente no existía ningún antecedente familiar de sordera, siendo el primero en sufrirla.

El implante coclear en los pacientes con esta anomalía anatómica funciona igual que en los que la anatomía del oído interno es normal. Durante la cirugía hay que prever la posibilidad de fuga de líquido intracoclear debido a esta malformación. Para evitar una fuga futura, se tiene que sellar bien la cocleostomía.

Todos nuestros pacientes, tuvieron una buena evolución y alcanzaron un nivel CAP normal, asistiendo a escuela convencional e integrándose con sus compañeros. La mejor evolución es la que se obtiene cuando la cirugía se realiza antes de los 2 años de edad (Govaerts). Uno de nuestros pacientes se implanto a los 4 años y su nivel de CAP fue menor. Los demás pacientes, aunque fueron implantados a edades superiores, el resultado del CAP fue bueno, ya que se trataba de una sordera postlocutiva. Otro de nuestros pacientes llegó, incluso, a alcanzar un CAP de 7.

La implantación bilateral es beneficiosa tal como se demuestra en algunos artículos (Brown y Balkany, 2007). Se podría pensar que la asociación de EVA con una malformación de cóclea tipo Mondini produciría un menor resultado del implante, pero parece que no es así (Okumura., 1995).

5.3 El síndrome de Jervell y Langen-Nielsen.

El síndrome de Jervell y Lange-Nielsen es una enfermedad hereditaria, rara, que asocia anomalías cardíacas con sordera profunda bilateral.

El síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (JLNS) es una variante autosómica recesiva del síndrome QT largo familiar (SQTL), caracterizado por una pérdida auditiva neurosensorial bilateral profunda congénita, un intervalo QT largo en el electrocardiograma y taquiarritmias ventriculares (115,116) (Fig. 76).

Se trata de una enfermedad muy rara. La prevalencia es desconocida y varía en función de la población estudiada (1:200.000 – 1:1.000.000), pero es más común en países en los que son más frecuentes los matrimonios consanguíneos. Prácticamente el 50% de los pacientes se vuelve sintomático antes de cumplir los 3 años. La presentación típica del JLNS en un niño sordo que presenta episodios sincopales en periodos de estrés, de ejercicio o de miedo. La sordera es congénita, bilateral, profunda y neurosensorial.

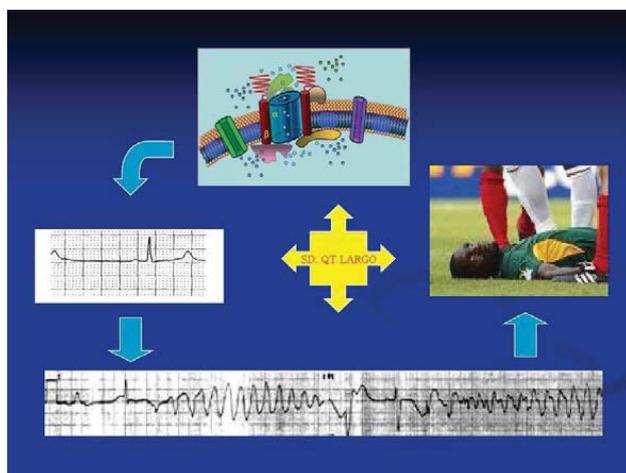


Fig. 76. Esquema que resume el síndrome JLN y sus consecuencias.

Es una enfermedad genética autosómica recesiva caracterizada por una afectación cardíaco-otológica ligada a una anomalía de los canales de potasio que intervienen a la vez a la repolarización ventricular y en la transducción de la información acústica en el flujo nervioso.

Descrita en 1957 por Jervell y su asociado Lange-Nielsen. Esta síndrome y el de Romano-Ward son variantes de un mismo síndrome llamados del QT largo congénito (65).

La incidencia de este síndrome varía entre 0-2,6% entre los implantados según la literatura (66). Nuestros resultados son de 0,77%, esto se explica porque su componente recesivo no se manifiesta más que en el 25 % de los casos de los hijos en matrimonios portadores del heterocigoto por lo que los matrimonios consanguíneos en la población española actual no se encuentran en nuestra población.

El hecho de que nuestros pacientes sean varones se podría explicar por la teoría de Lahtinen (117), según la cual ciertas mutaciones en el síndrome de JLN afectarían preferentemente al sexo masculino (70). El síndrome JLN es la variedad más severa de todas las formas del QYT largo congénito (118).

El diagnóstico del síndrome JLN se hace delante la asociación de varios criterios clínicos y paraclínicos reagrupados en la valoración propuesta por Schwartz en 1985 y revisado en 1993 (67). El diagnóstico de síndrome de QT alargado se hace con dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores (Tabla X); o calculando la puntuación obtenida de acuerdo con los nuevos criterios propuestos (Tabla XI).

Tabla X: 1985 LQTS Criterios de diagnóstico (67).

Major	Minor
Prolonged QT interval (>440msec)	Congenital deafness
Stress-induced syncope	Episodes of T-wave alternans
Family members with LQTS	Low heart rate (in children)
	Abnormal ventricular repolaritation

Tabla XI: 1993 LQTS Criterios de diagnóstico (67).

		Points
ECG Findings(in absence of any medication)		
A.	QTc	3
	≥480msec	2
	460-470 msec.(in males)	1
B.	Torsades de pointes	3
C.	T-waves alternans	2
D.	Notched T wave in three leads	1
E.	Low heart rate for age	0.5
Clinical History		
A.	Syncope	
	With stress	2
	Without stress	1
B.	Congenital deafness	0.5
Family history		
A.	Family members with definite LQTS	1
B.	Unexplained sudden cardiac death below age 30 among immediate family members	0.5

Interpretation of score: Low probability of LQTS: score ≤1points; Intermediate probability: score 2 to 3 points; High probability: score≥4

Nuestros casos estudiados presenta mayoritariamente los niveles del score ≥3, especialmente aquellos que murieron antes de efectuar la intervención (118).

El diagnóstico se confirma mediante los test genéticos que permiten la detección de las mutaciones homocigóticas sobre uno de los genes incriminados en el síndrome de JLN que son el KCNQ1 et le KCNE1 (70).

Las bases genéticas están en constante evolución, hasta hoy la mayoría de los pacientes afectados de este síndrome presentan una mutación en el gen KCNQ1 mientras que los portadores del síndrome de forma asintomática llevan una mutación en el KCNE1 (68). Esto nos explicaría la ausencia casi total de manifestaciones cardíacas en los pacientes que hemos implantado y que en los estudios genéticos se hallaron mutaciones en los genes KCNQ1 et KCNE1 (71).

La implantación coclear ha permitido a los sordos profundos disponer de una audición de la que estaban privados con lo que en este síndrome hay excelentes candidatos. (69) El riesgo que supone la intervención quirúrgica es menor que los beneficios obtenidos con el implante si se toman las medidas de prevención cardíaca comentadas (70,71). Ninguno de nuestros pacientes en este estudio han fallecido durante el acto quirúrgico, dos de ellos sus padres no autorizaron su implantación por miedo a el fallecimiento por causa cardíaca, aunque les explicamos los

protocolos que utilizamos durante el acto quirúrgico.

La administración de beta bloqueantes a los pacientes asintomáticos en el síndrome JLN nos garantiza un excelente control cardiaco durante la cirugía [69]. Esta terapia farmacológica sencilla garantiza nuestra actuación terapéutica sobre la audición evitando la lesión cardiaca. Nosotros no hemos tenido ningún problema durante la cirugía.

Cerca del 90% de los pacientes tienen síntomas y la muerte súbita sobrepasa el 25% a pesar del tratamiento médico. Durante el primer año de vida el 15% de los pacientes tienen una crisis cardiaca, a la edad de 3 años un 50% y a la edad de 18 años, el 90% de los pacientes presentan síntomas (72).

Nuestra experiencia con 14 años de seguimiento de estos pacientes afectados de JLN implantados confirmamos los beneficios que hemos aportado con el implante y mejora de su calidad de vida y sobretodo asociando los tratamientos con betabloqueantes que les permiten una vida activa que podríamos considerar normal.

Podríamos decir que la mortalidad súbita gracias a la administración de betabloqueantes, en los últimos 10 años ha pasado del 75% al 5%. Y la hipoacusia profunda bilateral se ha podido recupera la audición mediante el implante (73).

El síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (JLN) es una afección hereditaria rara 1/200000 (68) que se asocia a una anomalía de la repolarización ventricular tras mural y a una sordera neurosensorial profunda bilateral. Este proceso hereditario fue descrito la primera vez por Antón Jervell en 1957 y Fred Lange-Nielsen (67). Es la forma más severa del síndrome del QT largo congénito (SQTL) que es una enfermedad congénita de transmisión familiar constituida por dos entidades: el síndrome de Romano-Ward, autosómico dominante y el síndrome de JLN, autosómico recesivo (111). Se caracteriza por un alargamiento del intervalo QT en el electrocardiograma que se traduce por un problema de conducción cardiaca causa de pérdida de consciencia o de muerte súbita que puede sobrevenir sin circunstancias detonantes o como consecuencia de un estrés por exceso de deporte, emocional u otro.

El diagnóstico del síndrome de JLN es clínico con la ayuda de los criterios diagnósticos propuestos por Schwartz en 1985 revisados en 1993 (69) con genética molécula con el aislamiento de mutaciones homocigóticas o heterocigóticas en los genes KCNQ1 et KCNE1

El implante coclear es la solución a este problema (69), sin embargo este estrés quirúrgico que representa la cirugía puede comportar un riesgo importante de paro cardiaco y muerte (70). En nuestro estudio revisamos y exponemos nuestra experiencia en este síndrome y los resultados obtenidos a largo plazo.

5.4. Integración social de los pacientes sordos profundos bilaterales, 15 años después de su implantación coclear.

La integración social de los sordos implantados de nuestro CIC ya se estudió a los diez años de evolución, Clarós (92). En 2007 los principales elementos estudiados en aquel primer estudio fueron la evaluación del lenguaje oral en un medio ambiente sonoro, el nivel del habla, la autonomía de los pacientes con sus habilidades auditivas, la comunicación oral y el grado de satisfacción de sus padres y familiares.

En este nuevo estudio, evaluamos al final de los 15 años de implantado centrándose en la calidad de vida, el tipo de escolarización, la actividad laboral alcanzada, el aprendizaje de una segunda lengua y las características de su entorno familiar.

La sordera es un problema importante debido a sus implicaciones a nivel de las funciones de comunicación y los efectos que una mala adquisición del lenguaje puede producir a nivel educativo, emocional y social en el paciente (93).

Durante la última década, varios estudios han demostrado la importancia de la implantación coclear precoz en los niños. Para Borkoski y cols. (94), la implantación coclear a una edad temprana es la base de los resultados en el comportamiento y desarrollo lingüístico. Esto sugiere que la implantación coclear precoz es mucho mejor para la adquisición del lenguaje en los niños. Del mismo modo, Govaerts y cols. (95) en su estudio demostró que los niños implantados antes de los dos años tienen una mejor integración en el sistema escolar. Estos resultados son similares a los de Kirk y cols. (96) que pone de manifiesto que las implantaciones cocleares antes de los 3 años de edad alcanzan una tasa de desarrollo lingüístico mucho mayor que si se hace a edades tardías.

Esto podría explicar los buenos resultados audiofonatorias observados en los niños implantados entre 0-3 años en nuestra serie de los cuales el 92% se integraron en un sistema escolar ordinario. Estos resultados son similares a los de Razafimahefa-Raelina y cols. (97) que mostró que la implantación coclear en los 3 primeros años de la vida de los niños sordos pre-linguales favorece el desarrollo de una calidad de vida similar a la de la población general. Niparko y cols. (98) constataron que la mayoría de los niños implantados antes de los 18 meses se desarrollan con las mismas facilidades lingüísticas que las de los niños con audición normal de la misma edad. Como consecuencia cuanto más tardía sea la implantación coclear menor serán los resultados alcanzados.

Los pacientes implantados de nuestro estudio entre las edades de 8-17 años representan el mayor número de pacientes que no utilizan sus implantes. También hay que destacar que el número de usuarios parciales y de no usuarios aumenta con la edad del paciente en el momento de la implantación.

Niparko y cols. (98) sugieren que retrasar la implantación coclear de los niños con

pérdida auditiva de severa a profunda argumentando el supuesto beneficio que aporta el uso de los audífonos antes de implantar puede interferir con el desarrollo del lenguaje después de su implantación coclear. Del mismo modo que la comprensión y expresión del lenguaje se ve influida por las interacciones entre padres e hijos en la vía bidireccional (98). En nuestro estudio, el 8,2% de pacientes de este grupo de edad no son usuarios del implante y la mayoría de ellos proceden de una familia de sordos que usan, habitualmente, el lenguaje de signos.

Respecto a la importancia que ejercen sus amistades, vemos que la mayoría de nuestros pacientes se frecuentan con amigos con audición normal. Bat-Chavat y cols. (99) en su estudio mostró que la implantación coclear les da la oportunidad de mejorar sus relaciones entre los sordos implantados y los amigos normo-oyentes. Magierska-Krzyszton y cols. (100) observaron que la asistencia a la escuela ordinaria de un niño sordo implantado, influye positivamente a los otros niños con audición normal, los hace más sensibles y menos egoístas. Sin embargo, los niños sordos implantados aún se enfrentan a barreras de comunicación, especialmente sus relaciones sociales con niños de audición normal sean difíciles (99).

Punch (101) en su estudio, señaló que la adolescencia es un momento particularmente difícil para algunos, pues son conscientes que el usar un implante con su procesador externo les dificulta sus relaciones con los demás compañeros.

Spencer (102) mostró que en su serie de pacientes implantados, más del 50% fueron admitidos en la universidad en la edad requerida. En este grupo, la tasa de los no- usuarios del implante coclear fue del 11% durante los primeros 3 años, el 99% de los usuarios han mantenido un uso a tiempo completo durante 7 años. Este grupo ha mostrado resultados académicos satisfactorios similares a los de sus compañeros con audición normal. Estos niños tienden a seguir el asesoramiento educativo y profesional de sus padres.

La puntuación más alta de la clasificación CITE-97 en los pacientes de nuestro estudio fue de 3,5 y concretamente en los pacientes implantados entre 0-3 años. Esto es similar a los resultados de Illg y cols. (103) en su estudio de una población de 174 pacientes implantados en Alemania. Según este autor, los adultos y adolescentes implantados en la infancia tienen un nivel de educación menor que sus compañeros de la misma edad con audición normal. Huber y cols. en Australia demostraron que el nivel de educación de 52 estudiantes implantados es la misma que para los estudiantes normo-oyente. Estos implantados están integrados en un entorno normo-oyente en sus estudios y pueden seguir grados post-universitarios similares. Sin embargo, sus perspectivas profesionales finales pueden ofrecer dudas.

Está demostrado que los niños sordos profundos con implantes cocleares obtienen mejores resultados fono-auditivos que los sordos que usan solo audífonos.

En los pacientes jóvenes, la forma de evaluar la eficacia de los implantes cocleares

se hace, principalmente midiendo la percepción del lenguaje, la comunicación oral, la autonomía del lenguaje en situaciones nuevas y el nivel académico tales como frases en listas abiertas, la escala de vocabulario Peabody (test de vocabulario en imágenes), o el nivel de inteligibilidad del habla según la edad.

En nuestra serie de 220 pacientes, el 83% de ellos tienen un nivel de adquisición del lenguaje aceptable. Esto se explica por el hecho de que la mayoría (60,5%) de nuestros pacientes eran menores de 5 años en el momento de la implantación y por otro lado que nuestro grupo de adolescentes de 8-17 (27,7%) tenían una audición residual útil.

En este grupo de 8-17 años más del 50% de ellos tienen un trabajo estable con un buen nivel social, lo que demuestra su buena integración social. Del mismo modo, Beadle y cols. (105) en su serie de 30 pacientes mostraron que después de 10 a 14 años de la implantación coclear todos los niños que estudian o trabajan participan activamente en sus comunidades. El implante coclear se asocia a una mejor oportunidad de encontrar un empleo. Esto también ayuda a mejorar su autoestima, la situación laboral y la percepción de que están más integrados (106).

Por contra, Peixoto y cols. (107) argumentan que factores tales como la edad en el momento de la implantación o la duración de la sordera no parecen influir en el nivel del lenguaje después de un largo período de rehabilitación. En su estudio de 132 pacientes, los test de discriminación verbal, la tasa de reconocimiento de palabras y de frases fueron de 84,6% y 65,1%, respectivamente.

La integración social de los pacientes afectados de hipoacusia neurosensorial profunda bilateral, tras su implantación coclear, es mayor y proporciona una mejor integración social. La implantación coclear es, actualmente, una práctica común y la terapia mejor y más utilizada ante la pérdida auditiva neurosensorial bilateral de severa a profunda tanto en los niños como en los adultos.

Las causas de la pérdida auditiva neurosensorial son en su mayoría de causa congénita y por lo general están relacionados con procesos malformativos (108). El implante coclear es una herramienta muy útil para la rehabilitación auditiva en los niños pero, requiere, para ser eficaz, conocer sus indicaciones y limitaciones. Las indicaciones quirúrgicas del implante coclear, hoy en día, están bien definidas (110-111).

Los mecanismos para evaluar los resultados a largo plazo de los implantes cocleares, son útiles para definir su verdadera eficacia. En el 2007 hicimos una valoración en nuestro centro de implantes cocleares (CIC) de la población nuestra población infantil a los diez años de su implantación con resultados prometedores (92). Nuestro Centro comenzó la implantación coclear en niños en 1993, lo que significa 25 años de experiencia en este campo. En este nuevo artículo de revisión el objetivo es hacer una evaluación del desarrollo audio-fonético y especialmente valorar la integración social de los pacientes implantados cocleares seguidos en nuestro centro, un mínimo de 15 años.

6. Conclusiones

6.1. Tratamiento farmacológico de la sordera súbita.

- Se ha demostrado que la acción de los antivirales del tipo *Valaciclovir*, en caso de fallo de los corticosteroides o asociados a ellos, según nuestra experiencia, es útil en el tratamiento de la sordera súbita de acuerdo con nuestros estudios clínicos realizados.
- Ello se debe a que existe una asociación entre la administración de corticoides y la inducción del herpesvirus. Al administrar corticoides es posible que se potencie la reactivación del virus del herpes. El tratamiento con Valaciclovir puede reducir la infección de los herpes reactivados por la corticoterapia.
- Valaciclovir es una sustancia que inhibe la síntesis del ADN viral y se muestra activa frente al virus del herpes simple tipo I y II, virus de la varicela, virus del zoster, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr.
- En la actualidad frente a una sordera brusca en un paciente, hemos de ofrecerle las máximas garantías para poder recuperarla, por ello esta asociación de diversos fármacos debe ser considerada en las pautas protocolarias en el tratamiento de la denominada sordera súbita.

6.2. El implante coclear en pacientes con hipoacusia profunda debida a la dilatación del acueducto del vestíbulo (EVA).

- La dilatación del acueducto del vestíbulo es una causa frecuente de sordera en la población de hipoacúsicos en los que no se encuentran otras etiologías.
- La dilatación del acueducto del vestíbulo es la anomalía radiológica más frecuente en los pacientes con hipoacusia neurosensorial sin otra causa conocida. La pérdida auditiva que se produce es progresiva y en ocasiones se presenta después de un esfuerzo físico o un pequeño trauma craneal.
- La sordera es una discapacidad que puede ser tratada con seguridad, eficacia y buenos resultados con la aplicación de un implante coclear.
- Aún nos falta conocer más detalles sobre su etiología completa.
- La pérdida auditiva se inicia en edades tempranas y, normalmente, es progresiva hasta llegar a la sordera profunda.

- Es frecuente que la sordera se acelere con los traumatismos craneales o los esfuerzo físicos.
- La hipoacusia neurosensorial bilateral se debe a que estos pacientes son portadores de una malformación de oído interno que produce una hipertensión endococlear con destrucción de las células ciliadas.
- Estos pacientes cuando se implantan y se rehabilitan correctamente siguen un desarrollo auditivo normal en su adquisición del lenguaje y una vida equivalente al normo-oyente, siempre que la implantación se haga lo antes posible o cuando la pérdida auditiva progresiva deja de ser útil.
- La exploración meticulosa mediante TAC y RNM nos dará el diagnóstico exacto de la enfermedad.

6.3. Tratamiento farmacológico y quirúrgico de la hipoacusia neurosensorial bilateral profunda en los pacientes afectos del síndrome de Jervell y Lange-Nielsen.

- La incidencia de los pacientes afectados por el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen, en nuestra casuística, representa el 0,33% de todos nuestros pacientes sordos profundos implantados.
- La asociación de síntomas cardíacos mortales y auditivos incapacitantes se deben al fallo en las bombas de potasio, que afecta tanto a la repolarización ventricular y como al flujo de la transmisión nerviosa en el oído interno.
- El diagnóstico genético precoz nos permite salvar la vida a estos pacientes que morirían, con alta probabilidad de paro cardíaco y además ofrecerles la posibilidad de poder oír.
- La asociación de un tratamiento multidisciplinario, de un lado farmacológico, como es la administración de betabloqueantes y de otro el quirúrgico, como es el implante coclear, dan vida y audición a estos pacientes. Su pronóstico ha cambiado radicalmente en los últimos 10 años, pasando de una alta incidencia de mortalidad a otra escasa.
- En los estudios genéticos efectuados las mutaciones encontradas se localizan en los genes KCNQ1 y KCEN1.
- El tratamiento con el implante coclear está recomendado en estos pacientes que asocian una sordera profunda a un síndrome cardíaco.

- El tratamiento con el implante coclear es posible y recomendado en los pacientes sordos profundos afectados del síndrome Jervell y Lange-Nielsen.
- Es fundamental su diagnóstico precoz. La administración mediante betabloqueantes combate la mortalidad por paro cardíaco.
- Los diagnósticos prenatal y genético deben estar disponibles para las familias en las que se conoce que son portadoras de la mutación responsable de la enfermedad.
- El diagnóstico diferencial para la pérdida auditiva incluye otras formas de trastornos adquiridos o congénitos, sindrómicos o no sindrómicos asociados a una hipoacusia.
- En nuestra experiencia, podemos concluir, que asociando un tratamiento farmacológico con betabloqueantes, y otro quirúrgico mediante el implante coclear, hemos logrado evitar el fallecimiento, casi seguro, de estos paciente a la vez que darles una calidad de vida normal.
- El principal objetivo en el manejo del JLNS es la prevención del síncope, del paro cardíaco y de la muerte súbita. El tratamiento es complicado por la temprana edad a la que muchos de los pacientes devienen sintomáticos.
- Una vez más la asociación del tratamiento farmacológico y quirúrgico, nos da el éxito en el tratamiento multidisciplinario en una enfermedad grave que cursa con sordera profunda y muerte súbita por fallo cardíaco.

6.4. Integración social de los pacientes sordos bilaterales, 15 años después de su implantación coclear.

- La tecnología que representa el implante coclear es la mejor aportación de todos los tiempos a la audiología y en consecuencia a la sociedad de sordos profundos, en otros tiempos, condenada a permanecer aislada.
- Los resultados presentados confirman que la edad de implantación coclear, el nivel del lenguaje oral y el modo de comunicación en el ambiente familiar tienen mucha importancia para la integración social de los sordos rehabilitados con el implante coclear, a largo término.
- La estimulación oralista de la familia, los amigos, la escuela oralista y el ambiente son muy importantes para los resultados obtenidos.

- En el grupo de nuestros pacientes intervenidos a la edad de 0 a 3 años los resultados son excelentes. Estos niños se integran en un colegio normal del mismo modo que los niños sin trastorno auditivo.
- En el grupo de pacientes implantados de 4 a 6 años, los resultados son inferiores a los obtenidos en el primer grupo de niños. Lo mismo ocurre en el grupo de pacientes de 7 a 8 años. No obstante, la implantación siempre es útil.
- Los sordos profundos implantados después de un mínimo de 15 años demuestran una integración social, laboral y académica muy superior a los no implantados o a los portadores de un sistema convencional de audífonos.
- Para terminar, podemos concluir que la edad de implantación, el nivel del lenguaje oral y el modo de comunicación en el entorno familiar influye en la integración social de los implantados.
- La constante estimulación del sordo implantado por la familia, los amigos, la escuela y su entorno oralista es fundamental para obtener buenos resultados.
- El interés demostrado por la música y/o tocar un instrumento musical también tiene un efecto positivo.
- Los niños implantados precozmente necesitan menos tiempo para una buena adquisición del lenguaje.
- En las familias donde se hablan varios idiomas extranjeros es ventajoso hacerlo con sus miembros implantados.
- Los beneficios de los implantes cocleares son evidentes en la mayoría de nuestra población estudiada.

7. Bibliografía

1. Dauman R., Dulon D. Ototoxicité médicamenteuse. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Otorhinolaryngologie, 1995, 20-184-B-10.
2. Walksman S. A.: Streptomycin: background, insolation, properties and utilization. *Science* 1953; 118: 259-66.
3. Bonnie W. Management of Pulmonary Disease in Patients with Cystic Fibrosis. *N Engl.J Med* 1996; 335:179-87.
4. Lacy MK, Nicolau DP, Nightingale CH, Quintiliani R: The pharmacodynamics of aminoglycosides. *Clin Infect Dis.* 1998; 27:23-7.
5. Gerónimo M., Mateos F., Blanch JJ., Martínez E. Aminoglucósidos. *Medicine J.* 2002; 8 (65): 3470-9.
6. Patrick J. Genetic Causes of Hearing Loss. *N. Engl J Med* 2000; 342:1101-9.
7. Morton C., Nance W. E. Newborn Hearing Screening. A Silent Revolution. *N. Engl J Med.* 2006; 354: 2151-64.
8. Sun X.C., Sun L.X., Shi X.J., Kang S.J. Ligustrazine fought gainst cisplatin induced ototoxicity in Guinea pigs. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2014; 34: 982–986.
9. Cui C., Liu D., Qin X. Attenuation of streptomycin ototoxicity by tetramethylpyrazine in Guinea pig cochlea. *Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 2015; 152: 904–911.
10. Palomar V, Abdulghani F., Bodget E. Andreu L. Palomar-Asenjo V. Ototoxicidad producida por medicamentos: Estado actual. *ORL-DIPS* 2001; 28 (1): 7-11.
11. Guan MX. Mitochondrial 12S rRNA mutations associated with aminoglycoside ototoxicity. *Mitochondrion.*2011; 11(2):237–245.
12. Harris T, Peer S, Fagan JJ. Audiological monitoring for ototoxic tuberculosis, human immunodeficiency virus and cancer therapies in a developing world setting. *J. Laryngol Otol.* 2012; 126:548–551.

13. Men M, Jiang L, Wang H, Liu Y, Hu Z, He C, Feng Y. Unique penetrance of hearing loss in a five-generation Chinese family with the mitochondrial 12S rRNA 1555A>G mutation. *Acta Otolaryngol.* 2011; 131(9):970–975.
14. Scrimshaw BJ, Faed JM, Tate WP, Yun K. Rapid identification of an A1555G mutation in human mitochondrial DNA implicated in aminoglycoside-induced ototoxicity. *J Hum Genet.* 1999; 44 (6):388–390.
15. Xie J, Talaska AE, Schacht J. New developments in aminoglycoside therapy and ototoxicity. *Hear Res.* 2011; 281:28–37.
16. Hinrich S. CGF166. RAC Meeting December 4, 2013.
17. Rena Cohen (240) 632-5501 ir@genvec.com.
18. About GenVec: www.genvec.com and in the company's various filings with the Securities and Exchange Commission.
19. Plontke SK. Otology Jubilee: 150 years of the Archiv für Ohrenheilkunde “Where do we come from? Where are we? Where are we going?” *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015; 272(6):1301-3. Doi: 10.1007/s00405-015-3538-4. Epub 2015 Feb 18.
20. Plontke SK Safety, Tolerability and Efficacy for CGF166 in Patients with bilateral Severe-to-profound Hearing Loss Clinical Trials. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015; 272 (6):1301-3. Doi: 10.1007/s00405-015-3538-4. Epub 2015 Feb 18.
21. Hinrich S., Study Contact cgf166-participants@kumc.edu, 913-588-7770.
22. A.M. Robbins, J.J. Renshaw, S.W. Berry. Evaluating meaningful auditory integration in profoundly hearing impaired children, *Am. J. Otolaryngol* 1991, .2, 144-150.
23. Nottingham Early Assessment Package - The Ear Foundation, 2004.
24. Black, R.C., Clark G.M. Differential electrical excitation of the auditory nerve. *Journal of the Acoustical Society of America.* 1980; 67(3): 868-874.
25. Blamey, P.J., Pyman B.C., Gordon M. et al. Factors predicting postoperative sentence scores in post linguistically deaf adult cochlear implant patients. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology.* 1992; 101: 342-348.
26. Brown, M., Shepherd R., Webster W., Martin R. and Clark G. Cochleotopic selectivity of a multi-channel scala tympani electrode array using the 2-deoxyglucose technique. *Hearing Research.* 1992; 59: 224-240.

27. Bruce, I.C., White M.W., Irlicht L., et al. A stochastic model of the electrically stimulated auditory nerve: single-pulse response. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1999; 46: 617-629.
28. Cajal, S.R. *Histology of the nervous system of man and vertebrates* 1909; (translated by N. Swanson and L.W. Swanson). New York, Oxford University Press, 1995.
29. Chouard, C.H., Meyer B., Josset P., Buche J.F. The effect of the acoustic nerve chronic electric stimulation upon the Guinea pig cochlear nucleus development. *Acta Otolaringologica*. 1983; 95: 639-645.
30. Chouard, C.H., MacLeod MN. Implantation of multiple intracochlear electrodes for rehabilitation of total deafness: preliminary report. *Laryngoscope*. 1976; 86: 1743-1751.
31. Clark G.M., Hallworth R.J., Zdanius K. A cochlear implant electrode. *Journal of Laryngology and Otology*. 1975; 89: 787-792.
32. Clark G.M. Hearing due to electrical stimulation of the auditory system. *Medical Journal of Australia*. 1969; 1:1346-1348.
33. Clark G.M. Responses of cells in the superior olivary complex of the cat to electrical stimulation of the auditory nerve. *Experimental Neurology*. 1969; 24:124-136.
34. Clarós P., Pujol M^a C.: Nuestra experiencia con las nuevas indicaciones del implante de oído medio. *Integración*. 2009; 7-9.
35. Clarós P, Antich J., Clarós Jr. A, Clarós D, A. Valoración genética del sordo profundo previo al implante coclear. *Revista ORL de Ecuador*. 1997
36. Clarós P. La nueva generación de implantes cocleares. *Revista Fiapas, Federación Española de Asociaciones de Padres y Amigos de los Sordos*. 1995; 45: 54-56.
37. Clarós P., Pujol M^a C, Clarós A., Clarós Jr. A, Clarós, A. Consideraciones sobre el implante coclear basadas en una experiencia de 200 casos. *Orl-Dips*. 2001; 28: 175-188.
38. Clarós P., Sanz J J, Clavería M.A., Costa C, Clarós A. Implante coclear en paciente con dilatación del saco endolinfático y del acueducto del vestíbulo. *Acta Otorrinolaringológica Esp*. 2005; 56; 132-134
39. Lawrence M. Direct stimulation of auditory nerve fibres. *Archives of Otolaryngology* 1964; 80: 367-368.

40. Genin J., Charachon R. Electrical characteristics of a set of electrodes. *Acta Oto-Laryngologica Supplement*, 1984, 411: 124-130.
41. Clarós P. "El Implante Coclear. El oído Biónico". ISBN 978-84-606-6620-2. 2015
42. Djourno A., Eyriès C. Prosthèse auditive par excitation électrique à distance du nerf sensoriel à l'aide d'un bobinage incluse à demeurer. *Presse Médicale*. 1957; 35: 14-17.
43. Clark G.M. Experimental studies on the surgical treatment of perceptive deafness. *Journal Oto. Laryngological Society of Australia*.1973; 3: 571-573.
44. Clark G.M., Blamey P.J., Busby P.B. et al. A multiple-electrode intracochlear implant for children. *Archives of Otolaryngology*. 1987; 113: 825-828.
45. Evans, E.F. Place and time coding of frequency in the peripheral auditory system: some physiological pros and cons. *Audiology*. 1978; 17: 369-420.
46. Clarós P., Pujol M^a C, Clarós A., Clarós Jr. A. Indicacions i resultats dels implants coclears en el tractament de la sordesa profunda. *Pediatría Catalana*. 2002; Volumen 62. Núm. 1
47. Eddington D.K. 1980. Speech discrimination in deaf subjects with cochlear implants. *Journal of the Acoustical Society of America*. 1980; 68: 885-891.
48. Govaerts PJ, De Beukelaer C, Daemers K, De Ceulaer G, Yperman M, Somers T, Schatterman I and Offeciens FE. Outcome of Cochlear Implantation at Different ages from 0 to 6 years. *Otol Neurotol* 2002; 23: 885-890.
49. Clarós P., Valor C. Two New Fixation Systems in Cochlear Implants: Titanium and Resorbable Mini-Plates. *Cochlear Implants International*. 2010; 11 1: 176-180.
50. Nadol J.B., Young Y.S., Glynn R.B. Survival of spiral ganglion cells in profound sensorineural hearing loss: implications for cochlear implantation. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology* 1989; 98:411-416.
51. Fredrickson JM, Tomlinson DR, Davis ER, Odkuist LM. Evaluation of an electromagnetic implantable hearing aid. *Can.J.Otolaryngol* 1973; 2: 53-62
52. Nunley JA, Agnew J, Smith GL. A new design for an implantable hearing aid. *ISA Transaction* 1976; 15(3): 242-245.
53. Goode RL; Rosenbaum ML, Maniglia AJ. The history and implantable hearing aids. *Otolaryngol Clin North Am* 1995; 28: 107-120.

54. Achleitner G., Pérez A. Bastarrica M. Aprobación de nuevas indicaciones del implante de oído medio Vibrant® Soundbridge® ® Departamento de Ingeniería Clínica. Med-El España. 2006
55. Junker, R., Gross, M., Todt, I., Ernst, A., Functional Gain of already implanted hearing devices in patients with sensorineural hearing loss of varied origin and extent: Berlin. 2007.
56. Garin. P. Thill. M.P. Gerard. J.M. Galle. C. Gersdorff M. Cliniques Universitaires UCL, Mont-Godinne, Cliniques universitaires Saint-Luc et Centre Hospitalier Universitaire Saint-Pierre, Bruxelles, Belgique. Speech Discrimination in Background Noise with the Vibrant Soundbridge® Middle Ear Implant. *Otorhinolaryngol Nova* 2004. 12:119-123.
57. Alexander M. Huber, Ball G, Veraguth D, Dillier N, Bodmer D, and Sequeira D. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, University Hospital of Zurich, Switzerland; and VIBRANT MED-EL Hearing Technology GmbH, Innsbruck, Austria. A New Implantable Middle Ear Hearing Device for Mixed Hearing Loss: A Feasibility Study in Human Temporal Bones. *Otology & Neurotology*, 2006 Dec; 27(8):1104-9.
58. Colletti V., Soli S. Carner M. Colletti L.. University of Verona, Italy. Treatment of mixed hearing loss via implantation of a vibratory transducer on the round window. *International Journal of Audiology* 2006 45: 600-608.
59. Clarós P., Pujol M C., Active middle ear implants: Vibroplasty in children and adolescents with acquired or congenital middle ear disorders. *Acta Oto-Laryngologica* 2013; 133:612-619. Stockholm.
60. Murugasu E. Recent advances in the treatment of sensorineural deafness. *Ann Acad med Singapore*. 2005 may; 34(4):313-21.
61. Dumon T, Gratacap B, Firmin F, Vincent R, Pialoux R, Casse B, Firmin B. Implant d'oreille moyenne Vibrant Soundbridge® dans les surdités mixtes. Indications, techniques, résultats. *Rev laryngol otol rhinol*. 2009; 130, 2:75-81.
62. Yu JK, Tsang WS, Wong TK, Tong MC. Outcome of vibrant Soundbridge® middle ear implant in Cantonese-speaking mixed hearing loss adults. *Clin exp otorhinolaryngol*. 2012 apr; 5 suppl 1:s82-8.
63. Schüpbach J, Kompis M, Häusler R. Bone anchored hearing aids (B.A.H.A). *Ther Umsch*. 2004 Jan; 61(1):41-46
64. Clarós P., Diouf MS., Clarós A., Mise en place de un Bonebridge®. *Rev, Laryngol Otol Rhinol*. 2012; 133,4:1-4.

65. Duggal P, Vesely MR, Wattanasirichaigoon D, VillafanE J, Kaushik V, Beggs AH. Mutation of the gene for IsK associated with both Jervell and Lange-Nielsen and Romano-Ward forms of Long-QT syndrome. *Circulation*. 1998; 97: 142-46.
66. Eftekharian A, Mahani MH. Jervell and Lange-Nielsen syndrome in cochlear implanted patients: Our experience and review of literature. *J Pediatr OtorhinolaryngoL*. 2015; Set; 79 (9): 1544-7.
67. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Clampton RS. Diagnostic criteria for the long QT Syndrome an update. *CIRC J*. 1993; 88 (2): 782-84.
68. Coto E, García-Fernández FJ, Calvo D, Salgado-Aranda R, Martín-González J, Alonso B, et al. An elderly Jervell and Lange-Nielsen patient heterozygous compound for two new KCNQ1 mutations. *AM J Med Genet A*. 2017 Mar; 173(3):749-752.
69. Broomfield SJ, Bruce IA, Henderson L, Ramsdenrt, Green KM. cochlear implantation in children with syndromic deafness. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013 Aug; 77 (8): 1312-6.
70. Yanmei F, Yaqin W, Haibo S, Huiqun Z, Zhengnong C, Dongzhen Y, et al. cochlear implantation in patients with Jervell and Lange-Nielsen Syndrome, and a review of literature. *Int J Pediatr Otholaryngol*, 2018 Nov; 72 (11): 1723-9.
71. Gaoy Y, Li C, Liu W, Wu R, Qiu X, Liang R, LI L, Zhang L, Hu D. Genotype-phenotype analysis of three Chinese families with Jervell and Lange- Nielsen syndrome. *J Cardiovasc Dis Res*. 2012 Apr; 3(2);67-75.
72. Daneshl A, Ghassemi MM, Talee M, Hassanzadeh S, Cochlear implantation in children with Jervell, Lange-Nielsen Syndrome. *J Laryngol Otol*. 2008 Mar; 122(3); 314-7.
73. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crottl L, Bathen J, Amlie JP, Timothy K, et al. The Jervell and Lange-Nielsen syndrome: Natural history molecular basic and clinical outcome. *Circulation*, 2016 Feb 14; 113 (6):783-90.
74. Nosrati-Zarenoe R, Arlinger S, Hultcrantz E. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Results drawn from the Swedish national database. *ACTA Otolaryngology*, 2007; 127(II): 1168-75.
75. Daisuke A. Evaluation of super high-dose steroid therapy for sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 2006; 134: 783-87.

76. Moalla J, Mnejja M, Hasnaoui M, Fakhfekh W, Chakroun A, Charfeddine I, et al. Surdités brusques idiopathiques: facteurs pronostiques. *J. TUN. ORL.* 2007; 18: 7-11.
77. Nagahara K. Perilymph oxygenation in sudden and progressive sensorineural loss. *Acta Otolaryngol.* 1994; 96: 57-68.
78. Pons Y, Maffert A, Raynal M, Ukkola-Pons, E, Lepage P, Kossowki M, : Surdités brusques. *EMC-Oto-Rhino-Laryngologie.* 2013;8 (1):20-183-A-10.
79. Pitkaranta A, Vasama J-P, Julkunen I. Sudden deafness and viral infections. *Oto –Rinno-Laryngologia.* 1999; 9 (5) 190-7.
80. Zadeh MH, Storper IS, Spitzer JB. Diagnosis and treatment of sudden-onset sensorineural hearing loss: A study of 51 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 128: 92-98.
81. Ning-Chia C, Kuen-Yo H, Wen-Rei K. Audiometric patterns and prognosis in sudden sensorineural hearing loss in southern Taiwan. *Otolaryngol. Head and Neck Surgery.* 2005; 133: 916-22.
82. Tran Ba Huy P, Sauvage E. La surdité brusque idiopathique n'est pas, aujourd'hui, une urgence sensorielle. *Annales Françaises d'oto-rhinolaryngologie et de pathologie cervico-faciale.* 2007; 124 (2): 66-71.
83. Pajor A, Durko T, Gryczynski M. Predictive value of factors influencing recovery from sudden sensorineural hearing loss. *International Congress Series.* 2003; 1240: 287-90.
84. Hajri H. Surdité brusque: facteurs pronostiques. *J. Tun. ORL.* 2004; 12: 14- 18.
85. Baujat B, De Minteguiaga C, Lecanu JB, Herman P, Tran Ba Hu P. Les surdités brusques sont-elles une urgence thérapeutique ? *Ann d'Oto Laryngologie Chir Cervico-Faciale.* 2002; 119 (1): 3-11.
86. Plaza G, Durio E, Herráiz C, Rivera T, García-BerrocaL JR. Consensus on diagnosis and treatment of sudden hearing loss. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2011; 62 (2): 144-157.
87. Mom T, Avan P, Gilain L. Les surdités brusques idiopathiques. *La Rev Médecine Interne.* 2002 Mar, 146(3): 215 YP-347.

88. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Barrs DM, et al. Clinical practice guideline: Sudden Hearing loss, *Otolaryngol head neck surg.* 2012 Mar, 146 (3 Suppl): S1-35.
89. Born W. Possible links between immune system and stress response: The role of gamma delta T lymphocytes *Semin. Immunol* 1991; 3: 43-8.
90. Park KH, Lee CK, Lee JD, Park MK, Lee BD. Combination therapy with systemic steroids, an antiviral agent, anticoagulants, and stellate ganglion block for treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Korean J Audiol.* 2012 Sep; 16(2):71-4.
91. Mosnier I, Bouccara D, Atassi-Dumont M, Sterkers O. Traitements des surdités brusques: étude rétrospective de 144 cas. *Rev Laryngol Otol Rhinol.* 1998; 119(2): 119-2.
92. Clarós P, Pujol C. Social integration of children 10 years after implantation. Proceeding on the 3rd meeting consensus on auditory implants; 2007 June 14-16th; Marseille, France.
93. Pérez-Jorge D, Rodríguez-Jiménez MC, Alegre de la Rosa OM, Marrero-Morales MS. Evaluation of effectiveness of cochlear Implant according to age of implantation. *Global Advanced Research Journal of Medicine and Medical Sciences.* 2016.; 5 (8): 237-42.
94. Borkoski-Barreiro SA et al. Resultados de un programa de detección precoz de la hipoacusia neurosensorial. *Acta Otorrinolaringológica Española.* 2013; 64 (2): 92-96.
95. Govaerts PJ, De Beukelaer C, Daemers K, Geert De Ceulaer, Yperman M, Somers T, Schatteman I, Offeciers FE. Outcome of cochlear implantation at different ages from 0 to 6 years. *Otol Neurotol* 2002; 23: 885–890.
96. Kirk KI, Miyamoto RT, Lento CL, Ying E, O'Neill T, Fears B. Effects of age at implantation in young children. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2002 May; 189: 69-73.
97. Razafimahefa-Raoelina T, Farinetti A, Nicollas R, Triglia JM, Roman S, Anderson L. Auto et hétéroévaluation de la qualité de vie des enfants implantés cochléaires. *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale.* Volume 133, Issue 1, February 2016, Pages 29-33.
98. Niparko JK, Tobey EA, Thal DJ, Eisenberg LS, Wang NY, Quittner AL et al. Spoken language Development in children Following Cochlear Implantation. *Jama.* 2010; 303 (15): 1498-1506.

99. Bat-Chava Y, Deignan E. Peer relationships of children with cochlear implants. *J Deaf Stud Deaf Educ.* 2001; 6 (3): 186-99.
100. Magierska-Krzysztoń M, Szyfter W. Social integration of children with multichannel cochlear implant in the mainstream education system. *Otolaryngol Pol.* 2002; 56 (2): 199-205.
101. Punch R, Hyde M. Social participation of children and adolescents with cochlear implants: a qualitative analysis of parent, teacher, and child interviews. *J Deaf Stud Deaf Educ.* 2011 .16 (4): 474-93.
102. Spencer LJ, Gantz BJ, Knutson JF. Outcomes and achievement of students who grew up with access to cochlear implants. *Laryngoscope.* 2004, 114 (9): 1576-81.
103. Illg A, Haack M, Lesinski-Schiedat A, Büchner A, Lenarz T. *Ear Hear.* 2017, 31.
104. Huber M, Wolfgang H, Klaus A. Education and training of young people who grew up with cochlear implants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008; 72 (9): 1393-403.
105. Beadle EA, McKinley DJ, Nikolopoulos TP, Brough J, O'Donoghue GM, Archbold SM. Long-term functional outcomes and academic-occupational status in implanted children after 10 to 14 years of cochlear implant use. *Otol Neurotol.* 2005 Nov; 26(6):1152-60.
106. Fazel MZ., Gray RF. Patient employment status and satisfaction following cochlear implantation. *Cochlear Implants Int.* 2007; 8 (2): 87-91.
107. Peixoto MC, Spratley J, Oliveira G, Martins J, Bastos J, Ribeiro C. Effectiveness of Implants in children: Long term results. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013; 77 (4): 462-8.
108. Lupoglazoff JM, Denjoy I, Guicheney P, Casasoprana A, Coumel P. Congenital Long QT syndrome. *Arch Pediatr.* 2001 May;8(5):525-34.
109. Cremers CW, O'Connor AF, Helms J, Roberson J, Clarós P, Frenzel H, Profant M, Schmerber S, Streitberger C, Baumgartner WD, Orfila D, Pringle M, Cenjor C, Giarbini N, Jiang D, Snik AF: International consensus on Vibrant Soundbridge® implantation in children and adolescents. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* .15 Sep 2010, 74(11):1267-1269
110. Blanchard M, Célerier C, Parodi M, Sabban D, Prang I, et al. Long term results after cochlear implantation: Schooling and social insertion of teenagers and young adults. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2016 Jun; 133 Suppl. 1:S40-3.

111. Garabédian EN, Loundon N. L'implant cochléaire chez l'enfant. *Mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie*, 2010;9(3):47-5.
112. Robbins AM, Renshaw JJ, Berry Sw. Evaluating meaningful auditory integration in profoundly hearing-impaired children. *AM J Otol*. 1991; 12 Suppl: 144-50.
113. Nottingham Early Assessment Package – The Ear Foundation. 2004.
114. Winbo A, Stattin EL, Diamant UB, Persson J, Jensen SM, Rydberg A. Prevalence, mutation spectrum, and cardiac phenotype of the Jervell and Lange-Nielsen syndrome in Sweden. *Europace* 2012; 14:1799-1806.
115. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *AM Heart J*. 1957;54: 59-68.
116. Denoyelle F, Marlin S. *Surdité de perception d'origine génétique*. EMC. Elsevier SAS. 2005:20-191-A-10.
117. Lahtinen AM, Marjamaa A, Swan H, Kontula K. KCNE1 D85N polymorphis-a sex-specific modifier in type 1 long QT syndrome? *BMC Med Genet*. 2011 Jan 18; 12:11.
118. Clarós P, Clavería MA, Pujol MC, Coll N. Jervell Lange-Nielsen syndrome in cochlear implants. EPSCI 2009: Proceeding of the 9th European Symposium on Pediatric Cochlear Implantation, Warsaw, Poland. 2009 May 14-17.

Anexo

Publicaciones

- **Tratamiento farmacológico más adecuado en la sordera brusca con antivirales**
-

Artículo original:

Clarós P., Nyada F., Clarós A., Carmona A., Calvo MA.: Surdité brusque, place des antiviraux en complément   la corticothérapie. Revue Laryngol., Rhinol. Otol. 2017; 138.1:1-5.

- **El implante coclear en pacientes con hipoacusia profunda debida a dilatación del acueducto del v stibulo (EVA).**
-

Artículo original:

Clarós P, Fokouo J.V, Clarós, A. Cochlear implant International. 2017, <http://dx.doi.org/10.1080/14670100.2016.268754>. Published on line: Jan 2017

- **Tratamiento farmacológico y quirúrgico de la hipoacusia neurosensorial bilateral profunda en los pacientes afectos del síndrome de Jervell y Lange-Nielsen**
-

Artículo original:

Clarós P, Nyada F, Pujol C, Clarós A., Clarós-Pujol A., Carmona A., Calvo MA. Implantation cochléaire chez patients avec syndrome de Jervell and Lange-Nielsen: notre expérience. Revue Laryngol. Otol. Rhinol. 2017; 138, (1):3-7.

- **Integración social de los pacientes sordos profundos, 15 años después de su implantación.**
-

Artículo original:

Clarós P., Abenkou M., Kulfo C., Nyada F., Pujol C., Clarós-Pujol A., Clarós A. Integration sociale 15 ans après implantation cochlear. Revue Laryngol. Otol. Rhinol. 2017. 138 (3): 87-92.

Artículo original: Surdité brusque, place des antiviraux en complément à la corticothérapie

Clarós P., Clarós A., Carmona A., Calvo MA. .

Rev. Laryngol, Otol, Rhinol. 2017; 138;(1): 1-5.

REV LARYNGOL OTOL RHINOL.
Accepté 2017. Publication 2018

O T O L O G I E

ARTICLE ORIGINAL

Surdité brusque : place des antiviraux en complément à la corticothérapie

Sudden deafness:

Place of antivirals in addition to corticotherapy

Clarós P.²
Clarós A.¹
Carmona A.³
Calvo MA.³
(Barcelona)

Résumé

Introduction : la surdité brusque est un sujet de controverse en otologie notamment sa prise en charge. Le diagnostic est posé à l'examen clinique (examen physique et Audiométrie tonale liminaire PTA). Seule la corticothérapie a prouvé son efficacité soudaine. Cependant que faire en cas de réponse non favorable ? **Objectif :** rapporter notre expérience dans le traitement de la surdité brusque par les antiviraux en association à la corticothérapie habituelle avec réponse lente. **Patients et méthode :** les dossiers des patients traités pour une surdité brusque ont été recensés. Ceux des patients ayant reçu une thérapie virale devant la réponse à la corticothérapie mitigée ont été inclus. Les données épidémiologiques et cliniques ont été étudiées à la lumière de la littérature. **Résultats :** sur 106 patients traités pour surdité soudaine, seulement 50 (47,16 %) ont présenté une réponse non favorable à la corticothérapie. L'âge moyen était de 23 ans, le sex-ratio de 0,56. Les courbes à l'audiométrie étaient de type A et B. Une amélioration des courbes à l'audiométrie tonale a été notée à l'introduction des antiviraux. **Conclusion :** bien que la corticothérapie soit le seul traitement admis par tous, l'ajout d'un antiviral tel le Valacyclovir aux stéroïdes augmente les chances de récupération, en particulier lorsque le traitement est précoce. L'administration d'antiviraux en cas de non amélioration des courbes audiométriques avec une corticothérapie bien conduite dans notre cas s'est révélée intéressante.

Mots-clés : Surdité brusque, réponse lente des corticostéroïdes, antiviraux.

Summary

Introduction: Sudden deafness is one of the most debated topics in otology. Its diagnosis is based on clinical examination. No treatment has proved its effectiveness. Only corticosteroid treatment remains the least discussed in the management of sudden deafness but more and more voices to the challenge "What to do in case of failure of corticosteroids in sudden deafness"? The objective of the work was to report our experience in the treatment of sudden deafness with no favorable response to usual corticosteroids therapy. **Patients and method:** The records of patients treated for sudden deafness were identified. Those who have no improvement in audiometric curves after a course of steroids and having the benefit of antiviral treatment with Acyclovir or Valaciclovir have been included. Epidemiological and clinical parameters were studied in the light of literature. **Results:** Of 106 patients treated for sudden deafness only 50 (47.16%) showed a failure to corticosteroids. The average age was 23 years, the sex ratio of 0.56. We observed mainly type curves A and B. Improved audiometric curves were observed under antiviral therapy in all patients without laboratory evidence of viral infection. **Conclusion:** The action of antiviral treatment in case of failure of corticosteroids in the sudden deafness proved interesting in our experience.

Key-words: Sudden deafness, failure of corticosteroids, antiviral.

INTRODUCTION

La surdité brusque est définie comme la survenue dans les 24 heures d'une surdité neurosensorielle sans aucune cause évidente d'au moins 30 dB sur trois fréquences audiométriques consécutives [1]. Les lésions cochléaires sont habituelles, mais d'autres lésions rétro cochléaires peuvent être retrouvées (tumeur de l'angle

ponto cérébelleux, lésions dégénératives ou ischémiques du système nerveux central). La prise en charge consiste à identifier une cause et à établir un traitement dont l'urgence est de plus en plus remise en cause [1-4]. Si aucune cause n'est retrouvée, le diagnostic de surdité brusque idiopathique est posé. La surdité brusque (SB) reste une énigme physiopathologique et thérapeutique. Plusieurs théories ont été évoquées ayant toutes en commun l'altération de l'organe de Corti. Parmi les causes fréquemment exposées on retrouve la réactivation des virus neurotropes et/ou l'ischémie cochléaire [1, 2, 5]. Quelle que soit la cause, le traitement doit être initié «en urgence» et inclure une corticothérapie à forte dose qui reste jusqu'à présent le seul traitement dont l'efficacité a

1. MD PhD Otorhinolaryngology Specialist, Cochlear Implant, Clarós Clinic, C. Los Vergós 31, CP 08017 Barcelona, Espagne.
2. MD, Pediatric Otorhinolaryngology specialist, Clarós Clinic, C. Los Vergós 31, CP 08017 Barcelona, Espagne. .
E-mail: clinica@clinicclaros.com
3. Faculté de Pharmacie. Université de Barcelone. Espagne.

article reçu : 19/06/17

accepté : 25/06/17

Surdité brusque : place des antiviraux en complément à la corticothérapie, Clarós P, Clarós A, Carmona A, Calvo MA.

1

été prouvée [1]. La plupart des traitements utilisés pour traiter la surdité brusque sont inefficaces, car il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les patients qui ont reçu un traitement et ceux non traités notamment par les corticoïdes [6, 7] et pour tous les médicaments améliorant la rhéologie sanguine [8]. Mais devant une absence de réponse favorable à la corticothérapie, quel sera le rôle des antiviraux dans le traitement ? Le présent travail a pour but de présenter notre expérience dans la prise en charge de la surdité brusque par un traitement antiviral face aux patients ayant une réponse défavorable à la corticothérapie.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive, sur une durée de 5 ans allant de 2011 à 2016 à la clinique Clarós de Barcelone. Les données des patients suivis pour une surdité unilatérale brusque sans signe vestibulaire et neurologique associés ont été recueillies, ceux ne montrant aucune amélioration audiométrique après une corticothérapie bien conduite et ayant bénéficié de la thérapie antivirale ont été inclus dans l'étude. Seuls les acouphènes ont été retenus comme signes associés. Le diagnostic de surdité brusque a été posé sur la base des examens clinique et para clinique lors de la première consultation ainsi qu'il suit :

- ◆ Interrogatoire précisant les circonstances d'apparition, les symptômes, l'histoire otologique (notion d'épisode antérieur) et le statut général du patient, en particulier les antécédents vasculaires, histoire de prise médicamenteuse, recherche d'une notion de syndrome grippal.
- ◆ Examen clinique du tympan, examen vestibulaire, neurologique et général.
- ◆ Evaluation biologique : numération sanguine, vitesse de sédimentation (VS), dosage de la protéine C-réactive (CRP), glycémie à jeun, bilan d'hémostase, dosage de la créatinine et du profil lipidique ont été systématiquement réalisés.
- ◆ IRM réalisée en parallèle à l'administration d'une corticothérapie.

Une audiométrie tonale liminaire de contrôle était réalisée tous les deux (minimum) à sept jours (maximum) pour suivre la récupération auditive. Les courbes obtenues à l'audiométrie ont été classées en 5 groupes selon le consensus admis pour les surdités brusques (A, B, C, D et E).

Le traitement antiviral était institué lorsque la courbe audiométrique tonale restait inchangée malgré une corticothérapie initiale. Le patient était vu de nouveau sept jours plus tard pour une audiométrie de contrôle. Si l'amélioration de la courbe audiométrique était observée, le traitement était poursuivi et un nouveau contrôle établi sept jours plus tard ceci jusqu'à la stabilisation de la courbe audiométrique, période à laquelle le traitement antiviral était arrêté. La durée moyenne du traitement

antiviral était de 21 jours dans notre série. Les protocoles d'administration d'antiviraux étaient du Valacyclovir 1000 mg toutes les 8 heures.

Les facteurs étudiés étaient: l'âge du patient, l'aspect de la courbe audiométrique tonale à l'initiation du traitement et à 6 semaines, la perte auditive initiale, l'intervalle avant l'initiation des corticoïdes ainsi qu'avant les antiviraux et le temps moyen de traitement antiviral.

RESULTATS

Sur les 106 cas de surdité brusque recensés dans notre centre, 50 cas (47,16 %) n'ont montré aucune amélioration de la courbe audiométrique après une corticothérapie bien menée à la semaine et ont reçu un traitement antiviral avec Valacyclovir.

Une forte prédominance féminine a été observée avec 32 cas (64 %) dont une enceinte au moment du diagnostic. Le sex-ratio était de 0,56 en faveur des femmes. L'âge moyen de notre étude était de 23 ans, avec des extrêmes de 18 et 56 ans.

Nous n'avons retrouvé aucun antécédent de pathologie virale ou cardiovasculaire chez les patients dans les 3 semaines précédant l'installation de la surdité. Le délai de consultation était de 10 jours, avec un minimum de 0 jour et un maximum de 21 jours (figure 1).

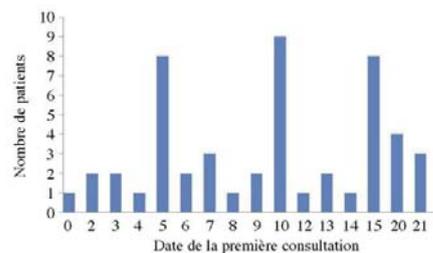


Fig. 1: Délai de consultation depuis le début des symptômes.

Nous n'avons trouvé aucun cas de récurrence et les courbes audiométriques obtenues étaient celles de type A (75 %) et type B (25 %). L'administration du traitement antiviral se faisait 15 jours en moyenne après le diagnostic, ceci correspondait à la durée de la corticothérapie. La perte auditive moyenne était de 65 dB avec des extrêmes à 30 dB et 80 dB; Les figures 2 à 5 montrent un exemple d'évolution des courbes audiométriques des patients. Nous avons observé une bonne récupération pour tous les patients après l'introduction des antiviraux soit après 21 jours (récupération quasi-totale de la perte auditive ≥ 80 % des patients). Les acouphènes ont été retrouvés dans 6 % des cas (3 patients). L'IRM a été réalisée chez tous les patients de la série ; aucune lésion n'était retrou-

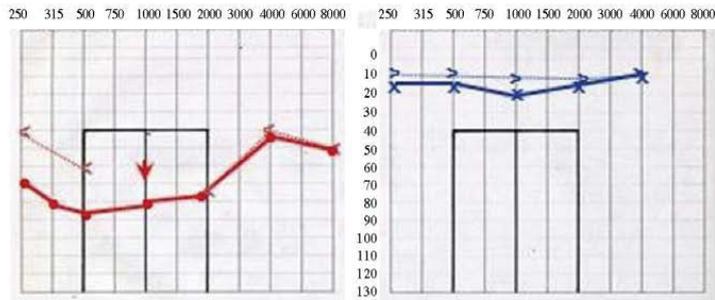


Fig. 2 : Courbe audiométrique à 15 jours de corticothérapie (oreille droite).

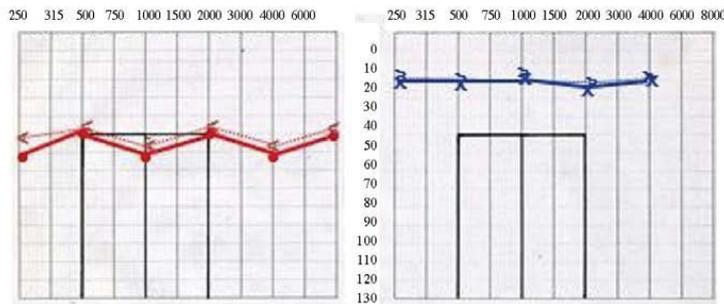


Fig. 3 : Courbe audiométrique à 7 jours des antiviraux (oreille droite).

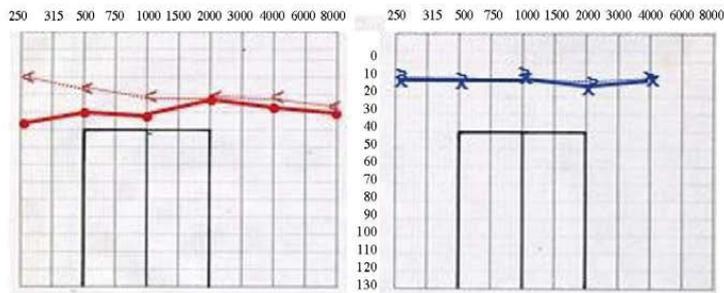


Fig. 4 : Courbe audiométrique à 14 jours d'antiviraux (oreille droite).

vée dans 80 % des cas et les 20 % restant ont présenté des lésions ischémiques du pédoncule cérébelleux inférieur sur le territoire de l'artère cérébelleuse antérieure (AICA). Aucune hospitalisation n'a été nécessaire.

Les courbes ascendantes selon Baujat et al [3] seraient de meilleur pronostic, pouvant expliquer la récupération quasi-totale observée dans notre série.

DISCUSSION

La surdité brusque idiopathique représente environ 2,2 % de la consultation en oto-rhino-laryngologie [6]. Elle touche environ 5 à 20 personnes pour 100 000 habitants par an [9, 10]. Depuis sa première description par De Kleyn en 1944, l'intérêt demeure. Les mécanismes physiopathologiques avancés pour expliquer sa survenue sont pléthoriques. L'hypoxie causée par un spasme ou une occlusion vasculaire permanente [11], en passant par un mécanisme auto-immun [1], ou une réactivation d'une infection virale de l'herpès Simplex type I correspondant à une névrite herpétique du nerf cochléaire [1, 5] sont les hypothèses les plus discutées. Les traitements proposés sont probabilistes, développés sur la base des mécanismes physiopathologiques supposés. À l'exception de la corticothérapie, aucun autre traitement n'a été validé, qu'il s'agisse de vasodilatateurs, d'anticoagulants, de macromolécules, d'oxygénothérapie hyperbare ou d'antiviraux [6]. L'âge du patient constitue pour la plupart des auteurs un facteur pronostique essentiel. En effet, Zadeh [12] et Chang [13] ont constaté que l'âge inférieur à 40 ans est un bon pronostic pour la récupération de l'audition. Ceci pourrait expliquer le bon taux de récupération auditive dans notre série de patients qui avaient une moyenne d'âge de 23 ans. Tran Ba Huy quant à lui retrouve l'âge avancé comme un facteur de mauvais pronostic, alors que d'autres études indiquent que l'âge n'est pas un facteur pronostique [14, 15]. Ceci démontrant bien l'absence de consensus et la diversité des résultats selon les séries.

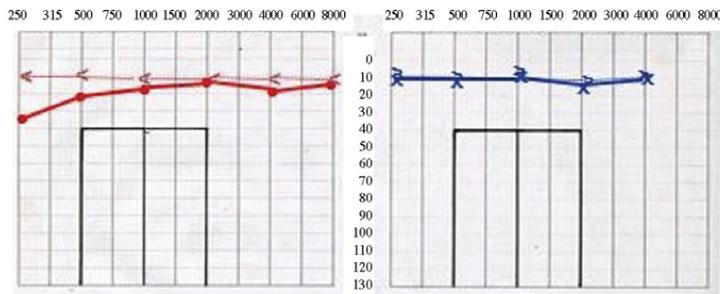


Fig. 5 : Courbe audiométrique à 21 jours d'antiviraux (oreille droite).

D'autres auteurs par contre ne retrouvent aucune corrélation entre le type de courbe et la récupération [6]. Les délais d'administration de la corticothérapie étaient de 10 jours en moyenne ; et nous n'avons pas observé de modifications des courbes en audiométrie tonale durant ce traitement selon le consensus établi par Plaza et al [16] en Espagne en 2011. Bien que de récentes méta-analyses n'aient pas retrouvé de preuves permettant de soutenir l'administration d'antiviraux dans le traitement de la surdité brusque, nos patients ont bénéficié d'un traitement antiviral avec du Valacyclovir selon le protocole détaillé dans la méthodologie. Les réponses obtenues ont été illustrées à travers les figures 2 à 5. Les antiviraux étaient administrés 25 jours en moyenne après le début de la surdité. La récupération auditive en cas de surdité brusque ne semble pas être corrélée à la mise en place précoce d'un traitement, ceci remet en question la notion d'urgence thérapeutique qui définit conventionnellement la surdité brusque telle que démontrée par Baujat et Tran Ba Huy [3, 4]. Certains auteurs tels que Nosrati-Zarenoe et al, ne retrouvent aucune différence entre les patients ayant reçu une corticothérapie et ceux exempts de traitement ; ni aucune corrélation avec le type de courbe audiométrique obtenue [6]. L'oxygénothérapie hyperbare est la plus récente des dernières options thérapeutiques dont la prescription est laissée à l'appréciation de chaque médecin selon les recommandations de l'AA OHNS 2013 [17]. Il est difficile de prouver l'efficacité d'un traitement en raison des régressions spontanées précoces qui surviennent chez 65 à 70 % des patients dans les 15 jours suivant l'installation de la surdité brusque [1].

Dans notre série l'absence d'amélioration des courbes en audiométrie tonale durant la corticothérapie pourrait s'expliquer par une insensibilité de ces patients aux corticoïdes. Par contre, nous avons observé une réponse positive avec l'amélioration des courbes à l'audiométrie tonale dès l'initiation des antiviraux chez les mêmes patients.

Toute fois le principe selon lequel certains virus neurotropes notamment herpétiformes sont réactivés avec le déclin de l'immunité pourrait être le mécanisme

physiopathologique chez nos patients. Le stress a été décrit comme une cause pouvant faire baisser l'immunité sans une modification des valeurs biologiques [18]. Ceci pourrait expliquer l'action positive des antiviraux dans notre série. De plus l'administration antérieure de corticoïdes et ensuite des antiviraux peut être considéré comme une association thérapeutique qui selon certains auteurs présenteraient de meilleurs résultats que les corticoïdes seuls [19]. D'autres auteurs ayant comparé l'efficacité des

différents protocoles de traitement ont noté une meilleure récupération auditive avec l'association de la corticothérapie et des vasodilatateurs, bien qu'il n'y ait pas de différence significative entre les différents traitements utilisés [20].

Certains auteurs classent les corticoïdes comme anti-inflammatoires non spécifiques et les antiviraux comme anti-inflammatoires spécifiques [1] mettant ces derniers dans une position préférentielle. Bien que certains auteurs n'aient pas retrouvé de notre preuves permettant de soutenir la place des antiviraux dans le traitement de la surdité brusque [21, 22], notre expérience en pratique quotidienne nous a permis d'obtenir une récupération auditive quasi totale avec l'administration des antiviraux après une absence d'amélioration avec une corticothérapie bien conduite.

CONCLUSION

La surdité brusque est une pathologie dont l'étiologie et le traitement sont encore discutés. Le phénomène inflammatoire d'origine virale est l'étiologie la plus communément retrouvée. Bien que la corticothérapie soit le seul traitement admis par tous, l'ajout d'un antiviral tel le Valacyclovir aux stéroïdes augmente les chances de récupération, en particulier lorsque le traitement est précoce. L'administration d'antiviraux en cas de non-amélioration des courbes audiométriques avec une corticothérapie bien conduite dans notre cas s'est révélée intéressante. Dans notre protocole nous recommandons l'association des antiviraux aux corticoïdes pour plus d'efficacité.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

1. PONS Y, MAFFERT A, RAYNAL M, UKKOLA-PONS E, LEPAGE P, KOSSOWSKI M. Surdités brusques. *EMC-Oto-Rhino-Laryngologie*. 2013;8(1):20-183-A-10.
2. MOM T, AVAN P, GILAIN L. Les surdités brusques idiopathiques. *LA REV MEDICINE INTERNE*. 2002 Mar;146(3):215 YP-347.

3. BAUJAT B, DE MINTEGULAGA C, LECANU JB, HERMAN P, TRAN BA HU P. Les surdités brusques sont-elles une urgence thérapeutique ? ANN D'OTO-LARYNGOLOGIE CHIR CERVICO-FACIALE. 2002;119(1):3-11.
4. TRAN BA HUY P, SAUVAGE E. La surdité brusque idiopathique n'est pas, aujourd'hui, une urgence sensorielle. ANNALES FRANÇAISES D'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE ET DE PATHOLOGIE CERVICO-FACIALE. 2007;124(2):66-71.
5. PITKÄRANTA A, VASAMA J-P, JULKUNEN I. Sudden deafness and viral infections. OTO-RHINO-LARYNGOLOGIA. 1999;9(5):190-7.
6. NOSRATI-ZARENOE R, ARLINGER S, HULTCRANTZ E. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Results drawn from the Swedish national database. ACTA OTOLARYNGOLOGICA. 2007;127(11):1168-75.
7. WEI BPC, STATHOPOULOS D, O'LEARY S. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. COCHRANE DATABASE SYST REV. 2013;(7):CD003998.
8. AGARWAL L, POTHIER DD. Vasodilators and vasoactive substances for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. COCHRANE DATABASE SYST REV. 2009;(4):CD003422.
9. DAISUKE A. Evaluation of super high-dose steroid therapy for sudden sensorineural hearing loss. OTOLARYNGOLOGY HEAD AND NECK SURGERY. 2006;134:783-87.
10. MOALLA J, MNEJJA M, HASNAOUI M, FAKHFEKH W, CHAKROUN A, CHARFEDDINE I, et al. Surdités brusques idiopathiques : facteurs pronostiques. J. TUN. ORL. 2007;18:7-11.
11. NAGAHARAK. Perilymph oxygenation in sudden and progressive sensorineural loss. ACTA OTOLARYNGOL. 1994;96:57-68.
12. ZADEH MH, STORPER IS, SPITZER JB. Diagnosis and treatment of sudden-onset sensorineural hearing loss: A study of 51 patients. OTOLARYNGOLOGY HEAD NECK SURG. 2005;128:92-98.
13. NING-CHIA C, KUEN-YAO H, WEN-REI K. Audiometric patterns and prognosis in sudden sensorineural hearing loss in southern Taiwan. OTOLARYNGOLOGY HEAD AND NECK SURGERY. 2005;133:916-22.
14. PAJOR A, DURKO T, GRZYCZYNSKI M. Predictive value of factors influencing recovery from sudden sensorineural hearing loss. INTERNATIONAL CONGRESS SERIES. 2003;1240:287-90.
15. HAJRI H. Surdité brusque : facteurs pronostiques. J. TUN. ORL. 2004;12:14-18.
16. PLAZA G, DURIO E, HERRÁIZ C, RIVERA T, GARCÍA-BERROCÁL JR. Consensus on diagnosis and treatment of sudden hearing loss. ACTA OTORRINOLARINGOL ESP. 2011;62(2):144-157.
17. STACHLER RJ, CHANDRASEKHAR SS, ARCHER SM, ROSENFELD RM, SCHWARTZ SR, BARRS DM, et al. Clinical practice guideline: Sudden Hearing loss. OTOLARYNGOLOGY HEAD NECK SURG. 2012 Mar;146(3 Suppl):S1-35.
18. BORN W. Possible links between immun system and stress response: The role of gamma delta T lymphocytes Semin. IMMUNOL. 1991;3:43-8.
19. PARK KH, LEE CK, LEE JD, PARK MK, LEE BD. Combination therapy with systemic steroids, an antiviral agent, anticoagulants, and stellate ganglion block for treatment of sudden sensorineural hearing loss. KOREAN J AUDIOL. 2012 Sep;16(2):71-4.
20. MOSNIER I, BOUCCARA D, ATASSI-DUMONT M, STERKERS O. Traitements des surdités brusques : étude rétrospective de 144 cas. REV LARYNGOL OTOL RHINOL. 1998;119(2):119-2.
21. AWAD Z, HUINS C, POTHIER DD. Antivirals for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. COCHRANE DATABASE SYST REV. 2012 Aug 15;(8):CD006987.
22. TUCCI DL, FARMER JC JR, KITCH RD, WITSELL DL. Treatment of sudden sensorineural hearing loss with systemic steroids and valacyclovir. OTOL NEURITOL. 2002 May;23(3):301-8.

Artículo original: Cochlear implantation in patients with enlarged vestibular aqueduct. A case series with literature review. Cochlear implant international. 2017

Clarós P, Fokouo J.V, Clarós, A. Cochlear implant International. 2017, 18 ;(3); 125-129.<http://dx.doi.org/10.1080/14670100.2016.268754>. Published on line: 25 Jan 2017

Cochlear implantation in patients with enlarged vestibular aqueduct. A case series with literature review

Pedro Clarós¹, Jean Valentin F. Fokouo ^{1,2}, Andrés Clarós¹

¹Clarós Clinic, C/Los Vergós, 31, 08017 Barcelona, Spain, ²Regional Hospital of Bertoua, PO Box 664, Bertoua, Cameroon

Objectives: To report our institutional experience of the management of patients with enlarged vestibular aqueduct (EVA) and compare it to the literature.

Methods: We carried out a retrospective review of patients' records from 1993 to 2015. The age, sex, associated malformations, relevant past medical history, genetic screening results, possible surgical incident, implant model and duration of follow-up, outcome in terms of Categories of Auditory Performance (CAP scores), and integration or resuming mainstream school or work were recorded.

Results: We had 11 patients (six boys and five girls) with EVA who underwent cochlear implant surgery in our center during the 22-year study period, out of a total of 827 implanted (1.3%). The mean age at surgery was 8.9 years ranging from 0.6 to 35 years. EVA was bilateral in 10 cases, isolated anatomical finding in seven cases, and associated with other malformations in four. Cochlear implantation was bilateral in five cases and unilateral in six. The mean follow-up duration was 48.3 months (range: 3–120). No postoperative complication was observed and all the patients could regain a serviceable hearing, attending normal school and working normally.

Conclusion: EVA is frequently observed in the deaf population without an identifiable cause. The hearing loss is usually progressive and may result in cochlear implantation which has proved its efficiency in rehabilitating EVA patients.

Keywords: Enlarged vestibular aqueduct, Large vestibular aqueduct syndrome, Sensorineural hearing loss, Cochlear implant

Introduction

The vestibular aqueduct is a small canal, running from the vestibule to the posterior fossa and containing the endolymphatic duct and endolymphatic sac (Gopen *et al.*, 2011). When a problem occurs during the 7th week of gestation, it keeps its embryonic large dimensions (Gopen *et al.*, 2011; Jackler and De La Cruz, 1989). It is a 10 mm 'J'-shaped canal with diameter ranging from 0.4 to 1 mm according to Wilbrand *et al.* on temporal bone dissections (Clarós *et al.*, 2005; Wilbrand *et al.*, 1974). The large vestibular aqueduct syndrome was first described in 1978 by Valvassori and Clemis (1978), as a diameter of the canal greater than 1.5 mm at midpoint between the vestibule and its opening in the posterior fossa. Children carrying this anomaly typically have a fluctuating progressive post lingual sensorineural hearing loss (SNHL) (Bent *et al.*, 1999; Madden *et al.*, 2003). Further deterioration of the hearing renders

the hearing aids ineffective, making the patients candidates for cochlear implantation to restore a serviceable hearing, since it has proved to be safe and efficient (Bent *et al.*, 1999). We retrospectively review our experience in the management of deafness in enlarged vestibular aqueduct (EVA) patients with cochlear implants.

Patients and methods

With the authorization of our institutional board, we carried out a retrospective study, reviewing the charts of the patients operated for cochlear implants in our Clinic in Barcelona since its opening and retaining the patients with EVA. We searched the charts for age, sex, relevant personal and family history, side operated, implant model, unusual surgical incidents or happenings, postoperative outcomes, and follow-up duration since the first operation. The vestibular aqueduct was considered enlarged if its diameter was greater than 1.5 mm at its midpoint between its origin in the vestibule and its end in the posterior

Correspondence to: Jean Valentin F. Fokouo, Regional Hospital of Bertoua, PO Box 664, Bertoua, Cameroon. Email: valentin.fokouo@gmail.com

Table I. Demographic data for the 11 patients

N ^o	Sex/Age* (years)	Past medical history	Associated malformation	Side of CI	CI model	FUD**	Outcome		
							PTA***	Initial/final CAP score	Integration/resuming of mainstream school/work
1	F/9	Leukemia Bone marrow autotransplant	None	Both	CI24RE (CA)	24	Left: 32.25 Right: 36.25	0/6	Yes
2	M/2	Family genetic mutations detected	None	Both	CI24RE (CA)	74	Left: 22 Right: 20	0/7	Yes
3	F/7	Threatened abortion Premature delivery Vesico-ureteral reflux	None	Right	CI24RE (CA)	24	25	1/7	Yes
4	M/0.6	Non relevant Congenital profound HL	Hypoplastic Internal Auditory Canal Facial nerve canal isolated from cochlear nerve and vestibule	Right	CI24RE (CA)	22	35	1/7	Yes
5	M/9	Maternal toxoplasmosis during pregnancy Head trauma at 5 months	Mondini deformity on right side	Both	Left: Clarion CI Bionic Right: CIS12	97	Left: 23.75 Right: 20	0/7	Yes
6	F/1.7	Non relevant Congenital profound HL	Mondini deformity on both sides Thin cerebral temporal white substance	Right	CI24RCA	66	28.75	1/7	Yes
7	M/3	Maternal hyposcusis Recurrent otitis media	Mondini deformity on both sides (right++)	Right	CIS12	3	47,5	1/4	? (Loss of follow up)
8	F/10	Hyposcusis in the family BAHA	None	Right	CIS12	13	20	1/7	Yes
9	M/35	Bilateral decompression of Endolymphatic sac	None	Both	CI24RE (CA)	61	Left: 18 Right: 20	2/7	Yes
10	M/7	Premature delivery (33 weeks, 1.6 kg) Bilateral delayed Sudden Sensorineural HL	None	Both	CI24RE (CA)	27	Left: 32 Right: 45	2/6	Yes
11	F/14	Maternal aunt deaf Viral meningitis in infancy and deafness in a maternal uncle Viral Meningitis at 2 months	None.	right	CI24RCS	120	20	1/7	Yes

*: Age at implantation or at first implantation if bilateral.
 **: FUD= Follow up duration
 ***: PTA: Pure tone average= mean of the thresholds at frequencies .5, 1, 2 and 4 KHz.

We had an EVA incidence of 1.3% in the implanted patient group. Loundon *et al.* found an incidence of 2.3% (Loundon *et al.*, 2005). Campbell *et al.* report an incidence range of 0.64–13% in patients with SNHL of unknown origin (Campbell *et al.*, 2011). The female/male ratio was 0.84, different from the female predominance generally reported (Jackler and De La Cruz, 1989; Nakashima *et al.*, 2000). This is probably due to our small sample size. Ninety one per cent of patients had a bilateral EVA. This contrasts with the 66% described by Valvassori and Clemis, but is similar to the 94% found by Jackler and De La Cruz (1989). Associated inner ear malformation was seen in 36.4%, being mostly Mondini deformity (incomplete partition). This figure is very low compared to the 60% found by Valvassori and Clemis (1978). This can be due to a selection bias, since the search criterion in our records was 'patients with EVA'. If reviewed carefully by a radiologist, cases of Mondini's syndrome could also have EVA. In fact, many unexperienced radiologists easily overlook the EVA (Jackler and De La Cruz, 1989). The contrary situation is also possible, since in our series, Mondini deformity could also be neglected by the latter.

The clinical presentation was dominated by SNHL in all the patients, with a progressive pattern except in two patients born profound deaf (patients four and six). SNHL is the pattern usually encountered. However, some authors report mixed (Gopen *et al.*, 2011; Miyamoto *et al.*, 2002) or conductive (Zhou *et al.*, 2008) HL which mechanism is still controversial. One patient had bilateral delayed sudden SNHL and another one a hearing deterioration after a minor head trauma. The latter is the most frequently reported precipitating factor of HL in patients with EVA, along with barotrauma, noise trauma, high fevers, physical exercise, and upper respiratory tract infections (Gopen *et al.*, 2011).

Some authors have studied the factors determining the evolution pattern of the HL in patients with EVA. Campbell *et al.* found that endolymphatic sac heterogeneity on MRI scan and a larger endolymphatic width at its origin in the vestibule to be related to poorer hearing on pure tone audiometry and progressive HL, respectively (Campbell *et al.*, 2011).

The mutations in SLC26a4 (PDS) gene are associated with non-syndromic (DFNB4) and syndromic (Pendred syndrome) EVAs (Gopen *et al.*, 2011; Usami *et al.*, 1999). Two mutations of this gene were found in one patient and his mother. His father was not available for genetic screening. A third mutation was detected on gene USH2A associated with type 2 Usher syndrome. There was no clinical or biological evidence of Pendred syndrome or retinitis pigmentosa. The patient is properly followed up by an ophthalmologist and an endocrinologist to monitor the thyroid

and visual functions. Interestingly, there is no family history of HL. The patient was the first to display it, probably as the result of spontaneous mutations.

The cochlear implantation surgery in patients with EVA is the same as in patients with anatomically normal inner ear. But one should be prepared to face perilymph gushing (squirting of pressurized perilymph out of the cochlea) or oozing (welling type of flow) (Aschendorff *et al.*, 1997). In all the patients, the perilymph was under pressure. After the cochlea fenestration, there was heart-synchronized oozing of the perilymph out of the cochlea, and active gushing in three patients. In our experience, we waited until the spontaneous decrease in the pressure, signaled by the stop of the oozing or gushing. This usually took us 3–10 minutes. To avoid further leakage of perilymph, the cochleostomy opening was sealed. We usually do this with a piece of temporalis muscle and fibrin glue. In this way, no patient had a postoperative perilymphatic fistula. According to Schuknecht and Reisser, oozing is due to a wide cochlear aqueduct, while gushing is the result of severe deformities of the cochlea (common cavity) or chromosomal disorders (Schuknecht and Reisser, 1988). The electrode insertion was successful and complete in all the patients and electric stimulation parameters showed no particularity. The patients were all followed by a speech therapist who assessed their performances through free field audiometry, CAP scores.

They had good performances illustrated by attendance to a regular school and resuming work without difficulties. All these facts support that patients with EVA can benefit from cochlear implantation like those with a normal inner ear anatomy. Aschendorff *et al.* (1997) had the same conclusion, as well as many other teams (Au and Gibson, 1999; Fahy *et al.*, 2001; Miyamoto *et al.*, 2002). According to Govaerts *et al.*, to achieve best results, cochlear implantation must be performed before the age of 2. In fact, patients implanted beyond the age of 4 hardly achieved normal CAP scores or attendance in mainstream kindergarten (only 20–30%) (Govaerts *et al.*, 2002). Although our patients were older, we had good results because most of them had postlingual HL and the youngest with congenital profound HL were operated early, before the age of 2. Even the patient we lost of view was expected to quickly attain CAP score 7. Another reason may be the management that the patients had already benefitted prior to implantation in terms of hearing aids, since it is evident that early intervention, whatever the type, is beneficial to patients (Downs and Yoshinaga-Itano, 1999). There is increasing evidence on the benefits of bilateral implantation versus unilateral since it gives the comfort of binaural audition (Brown and Balkany, 2007).

One could think that the coexistence of EVA and cochlear malformations (Mondini deformity) would result in poorer outcomes of cochlear implantation. But Okumura *et al.* have shown that the HL in such patients is related to the VA itself rather than the cochlear anomaly (Okumura *et al.*, 1995). Buchman *et al.* found that children with inner ear malformations were slower to develop good speech abilities. But the constellation of EVA, incomplete partition and dilated vestibule, and isolated EVA were the criteria of good speech prognosis (Buchman *et al.*, 2004).

The follow-up of the patients was long enough to help them acquire enough hearing abilities to enjoy their implant to the full.

Conclusion

EVA is the most frequent radiologic anomaly found in patients with SNHL of unknown origin. The HL in this clinical entity, though not yet preventable, can be safely treated by cochlear implantation with as good results as in patients with an anatomically normal inner ear, as confirmed by the present study. On various aspects, such as the definition, pathogeny of the HL in EVA, studies are still needed to help understand or draw a consensus.

Disclaimer statements

Contributors Jean Valentin Fokouo designed the study, retrieved the data, made the analysis of data, drafted the manuscript, and made necessary corrections. Andrés Clarós and Pedro Clarós supervised the study, interpreted the results, reviewed the manuscript, and approved the final version.

Funding None.

Conflicts of interest The authors have no conflict of interest.

Ethics approval As a retrospective study of patient records, we did not need the approval of an Ethics committee.

ORCID

Valentin F. Fokouo  <http://orcid.org/0000-0002-9068-4973>

References

- Arcand, P., Desrosiers, M., Dube, J., Abela, A. 1991. The large vestibular aqueduct syndrome and sensorineural hearing loss in the pediatric population. *Journal of Otolaryngology*, 20: 247-250.
- Archibold, S., Lutman, M.E., Marshall, D.H. 1995. Categories of auditory performance. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*, 106(Suppl.): 312-314.
- Aschendorff, A., Marangos, N., Laszig, R. 1997. Large vestibular aqueduct syndrome and its implication for cochlear implant surgery. *American Journal of Otolaryngology*, 18: S57-S57.
- Au, G., Gibson, W. 1999. Cochlear implantation in children with large vestibular aqueduct syndrome. *Otology and Neurotology*, 20: 183-186.

- Bent, J.P., Chute, P., Parisier, S.C. 1999. Cochlear implantation in children with enlarged vestibular aqueducts. *The Laryngoscope*, 109: 1019-1022.
- Berrettini, S., Forli, F., Bogazzi, F., Neri, E., Salvatori, L., Casani, A.P., *et al.* 2005. Large vestibular aqueduct syndrome: audiological, radiological, clinical, and genetic features. *American Journal of Otolaryngology*, 26: 363-371.
- Boston, M., Halsted, M., Meitzen-Derr, J., Bean, J., Vijayasekaran, S., Arjmand, E., *et al.* 2007. The large vestibular aqueduct: a new definition based on audiological and computed tomography correlation. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 136: 972-977.
- Brown, K.D., Balkany, T.J. 2007. Benefits of bilateral cochlear implantation: a review. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 15: 315-318.
- Buchman, C.A., Copeland, B.J., Yu, K.K., Brown, C.J., Carrasco, V.N., Pillsbury, H.C. 2004. Cochlear implantation in children with congenital inner ear malformations. *The Laryngoscope*, 114: 309-316.
- Campbell, A.P., Adunka, O.F., Zhou, B., Qaqish, B.F., Buchman, C.A. 2011. Large vestibular aqueduct syndrome. *The Laryngoscope*, 121: 352-357.
- Clarós, P., Sanz, J., Clavería, M., Costa, C., Clarós, A. 2005. Implante coclear en paciente con dilatación del saco endolinfático y del acueducto del vestibulo. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 56: 132-134.
- Downs, M.P., Yoshinaga-Itano, C. 1999. The efficacy of early identification and intervention for children with hearing impairment. *Pediatric Clinics of North America*, 46: 79-87.
- Fahy, C.P., Carney, A.S., Nikolopoulos, T.P., Ludman, C.N., Gibbin, K.P. 2001. Cochlear implantation in children with large vestibular aqueduct syndrome and a review of the syndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 59: 207-215.
- Gopen, Q., Zhou, G., Whittmore, K., Kenna, M. 2011. Enlarged vestibular aqueduct: review of controversial aspects. *The Laryngoscope*, 121: 1971-1978.
- Govaerts, P.J., De Beukelaer, C., Daemers, K., De Coulaer, G., Yperman, M., Somers, T., *et al.* 2002. Outcome of cochlear implantation at different ages from 0 to 6 years. *Otology & Neurotology*, 23: 885-890.
- Jackler, R.K., De La Cruz, A. 1989. The large vestibular aqueduct syndrome. *The Laryngoscope*, 99: 1238-1243.
- Jackler, R.K., Luxfor, W.M., House, W.F. 1987. Congenital malformations of the inner ear: a classification based on embryogenesis. *The Laryngoscope*, 97: 2-14.
- Levenson, M.J., Parisier, S.C., Jacobs, M., Edelstein, D.R. 1989. The large vestibular aqueduct syndrome in children: a review of 12 cases and the description of a new clinical entity. *Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 115: 54-58.
- Loundon, N., Rouillon, I., Munier, N., Marlin, S., Roger, G., Garabedian, E.N. 2005. Cochlear implantation in children with internal ear malformations. *Otology & Neurotology*, 26: 668-673.
- Madden, C., Halsted, M., Benton, C., Greinwald, J., Choo, D. 2003. Enlarged vestibular aqueduct syndrome in the pediatric population. *Otology & Neurotology*, 24: 625-632.
- Miyamoto, R.T., Bichey, B.G., Wynne, M.K., Kirk, K.I. 2002. Cochlear implantation with large vestibular aqueduct syndrome. *The Laryngoscope*, 112: 1178-1182.
- Nakashima, T., Ueda, H., Furuhashi, A., Sato, E., Asahi, K., Naganawa, S., *et al.* 2000. Air bone gap and resonant frequency in large vestibular aqueduct syndrome. *Otology & Neurotology*, 21: 671-674.
- Okumura, T., Takahashi, H., Honjo, I., Mitamura, K., Takagi, A. 1995. Sensorineural hearing loss in patients with large vestibular aqueduct. *The Laryngoscope*, 105: 289-294.
- Schuknecht, H.F., Reisser, C. 1988. The morphologic basis for perilymphatic Gushers and Oozers. In: Jahnke, K., Pfaltz, C.R., (eds.) *Recent concepts in ORL*. Basel: Karger Publishers, p. 1-12.
- Usami, S., Abe, S., Weston, M.D., Shinkawa, H., Van Camp, G., Kimberling, W.J. 1999. Non-syndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct is caused by PDS mutations. *Human Genetics*, 104: 188-192.
- Valvassori, G.E., Clemis, J.D. 1978. The large vestibular aqueduct syndrome. *The Laryngoscope*, 88: 723-728.
- Wilbrand, H.F., Rask-Andersen, H., Gilström, D. 1974. The vestibular aqueduct and the para-vestibular canal. An anatomic and roentgenologic investigation. *Acta Radiologica: Diagnosis (Stockholm)*, 15: 337-355.
- Zhou, G., Gopen, Q., Kenna, M.A. 2008. Delineating the hearing loss in children with enlarged vestibular aqueduct. *The Laryngoscope*, 118: 2062-2066.

Implantation cochléaire chez patients avec syndrome de Jervell et Lange-Nielsen : notre expérience

Cochlear implantation in patients with Jervell and Lange-Nielsen syndrome: Our experience, outcomes, challenges and review of literature

Clarós P.¹
Nyada F.²
Pujol C.¹
Clarós A.¹
Clarós-Pujol A.¹
Carmona A.³
Calvo MA.³
(Barcelona)

Résumé

Introduction : le syndrome de Jervell et Lange-Nielsen est un trouble héréditaire rare qui associe une anomalie cardiaque à une surdité bilatérale profonde. **Objectifs :** nous avons eu comme objectif de faire une évaluation rétrospective de la prise en charge de ces patients dans notre centre d'implantation cochléaire et de l'examiner avec la littérature. **Matériaux et méthodes :** nous avons réalisé une étude rétrospective et analytique. Nous avons étudié les caractéristiques épidémiologiques, les soins pré et post-opératoires et le devenir de ces patients. **Résultats :** le 0,33 % (3/900) des patients qui ont reçu un implant cochléaire dans notre centre étaient atteints du syndrome de JLN. Tous les patients ont pratiqué l'ECG avant la chirurgie. Aucun incident cardiaque n'a été décrit pendant la chirurgie et après. Tous les patients étaient sous β -bloquants, et seulement les 3 implantés sont bien intégrés dans le système scolaire normal douze ans après. Ils présentent des mutations sur les gènes *KCNQ1* et *KCEN1*. **Conclusion :** l'implantation cochléaire est bien réalisée chez les patients atteints de syndrome de Jervell et de Lange-Nielsen. Le diagnostic précoce et le traitement médical approprié ont modifié la mortalité. Notre expérience montre que lorsque le problème cardiaque est sous contrôle, l'implantation cochléaire chez les patients atteints de syndrome de Jervell et de Lange-Nielsen est identique à celle d'un enfant sans atteinte syndromique et améliore la qualité de vie.

Mots-clés : Syndrome de Jervell et Lange-Nielsen, implant cochléaire,

Summary

Introduction: Jervell and Lange-Nielsen syndrome is a rare inherited disorder that associates cardiac abnormality with a profound bilateral deafness. **Objectives:** Our aim is to conduct a retrospective evaluation of the management of the patients in our cochlear implantation center and to review it together with the literature. **Materials and methods:** We have conducted a retrospective and analytic study. We have studied the epidemiological characteristics, pre/per and post-operative care and the evolution of these patients. **Results:** A 0,33% (3/900) of the all patients who has been implanted in our center had the Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. All patients had preoperative ECG before undergoing surgery. No cardiac incidents have been described during surgery and after. All patients were under β -blockers, and only those 3 implanted are well integrated in the normal school system twelve years after. They present mutations on the *KCNQ1* and *KCEN1* genes. **Conclusion:** Cochlear implantation is well performed in patients with Jervell and Lange-Nielsen syndrome. Early diagnosis and an appropriate medical treatment have changed mortality. Our experience shows that when cardiac problem is under control, cochlear implantation in patients with Jervell and Lange-Nielsen syndrome is same to a child not suffering this syndrome and improves quality of life.

Key-words: Jervell and Lange-Nielsen syndrome, cochlear implant,

1. MD PhD Otorhinolaryngology Specialist, Cochlear Implant, Clarós Clinic, C. Los Vergés 31, CP 08017 Barcelona, Espagne.
Pujol Carmen (Orthophonist, cochlear implants mapping).
Clarós Andrés (MD, Pediatric Otorhinolaryngology specialist
Clarós Astrid (Clinical psychologist)
E-mail: clinica@clinicaclaros.com
2. MD, Otorhinolaryngology resident, scholarship Clarós Clinic, Faculty of Medicine and Biomedical Sciences of Yaounde I, Cameroon, department of Otorhinolaryngology head and neck surgery. Clarós Clinic, C. Los Vergés 31, CP 08017 Barcelona, Espagne
3. Faculté de Pharmacie. Université de Barcelone. Espagne.

INTRODUCTION

Le syndrome de Jervell et Lange-Nielsen (JLN) est une affection héréditaire rare 1/200 000 [1] qui associe une anomalie de la repolarisation ventriculaire transmurale et une surdité de perception bilatérale profonde. Il est un trouble héréditaire décrit pour la première fois en 1957 par Anton Jervell et Fred Lange-Nielsen [2]. C'est la forme la plus sévère du syndrome du QT long congénital (SQTLC) qui est une maladie congénitale à

transmission familiale constituée de deux entités : le syndrome de Romano-Ward, autosomique dominant et le syndrome de JLN, autosomique récessif [3]. Il est caractérisé par un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme qui traduit un trouble de conduction cardiaque source de malaise ou de mort subite qui peuvent survenir sans circonstances déclenchantes ou à la suite d'un stress (activité sportive, émotionnel, etc...).

Le diagnostic du syndrome de JLN est clinique à l'aide des critères diagnostiques proposés par Schwartz PJ et al en 1985 revisités en 1993 [4] et génétique moléculaire avec l'isolation des mutations homozygotes ou hétérozygotes dans les gènes KCNQ1 et KCNE1.

L'implantation cochléaire représente le Gold Standard du traitement de la surdité congénitale profonde ainsi que l'ont démontré depuis plusieurs années différents auteurs. Bien que Broomfield et al ont démontré la qualité des résultats de l'implantation cochléaire chez des enfants présentant une surdité syndromique congénitale [5] ; l'implantation cochléaire dans le syndrome de JLN peut être vu comme étant un grand risque compte tenu de la composante cardiaque de cet entité. En effet le risque d'arrêt cardiaque spontané élevé dans cette population et le stress de la chirurgie pourraient constituer un frein à l'implantation cochléaire pour les parents. La décision d'une implantation cochléaire est donc difficile à prendre compte tenu des avantages de l'implantation et les risques d'arrêt cardiaque pendant cette chirurgie. Yanmei et al pensent que si toutes les précautions pour contrôler le trouble cardiaque sont prises l'implantation cochléaire dans le cadre du syndrome de JLN pourrait améliorer la qualité de vie de ces patients [6]. Nous examinons rétrospectivement notre expérience dans la prise en charge de la surdité chez les patients atteints de JLN suite à l'implantation cochléaire ainsi que les résultats obtenus à long terme.

PATIENTS ET METHODE

Nous avons mené une étude rétrospective analytique des cas de JLN après avoir obtenu les autorisations nécessaires pour garantir la confidentialité des identités et des informations des patients auprès de nos autorités compétentes à la Clinique Clarós. Nous avons révisé tous les dossiers des patients éligibles à l'implantation cochléaire depuis 1993 à ce jour. Les dossiers inclus dans notre étude étaient ceux des patients chez qui le syndrome de JLN avait été formellement diagnostiqué par des tests génétiques. Nous avons étudié les variables liées à l'âge, le sexe, les antécédents médicaux personnels et familiaux, le devenir du malade avec ou sans implantation cochléaire et les mutations retrouvées.

Les patients ayant bénéficié d'une implantation cochléaire ont tous été opérés par le premier auteur sous anesthésie générale et monitoring cardiaque minutieux pré et post opératoire (les patients opérés étaient sous bêta bloquants prescrits par le cardiologue en association

avec l'anesthésiste). La technique chirurgicale habituelle de l'opérateur a été utilisée, c'est-à-dire l'approche de mastoïdectomie avec tympanotomie postérieure. Un contrôle de la bonne position de l'électrode est réalisé en post opératoire immédiat dans la salle d'intervention ainsi qu'une mesure téléométrique de son impédance. La cartographie de l'implant est réalisée en moyenne un mois après sous monitoring cardiaque afin d'éviter un accident cardiaque dû au stress sonore lié à la mise en route de l'appareil.

Le suivi s'est fait en association avec toute l'équipe d'implantation cochléaire de la clinique Clarós, les pédiatres et les cardiologues des patients implantés.

RESULTATS

Dans notre centre 0,33 % des patients implantés sont atteints du syndrome de JLN. Deux sont décédés avant l'implantation cochléaire programmée, deux n'ont pas été implantés par refus des parents compte tenu des risques liés à l'intervention (chirurgie et anesthésie) et trois ont pu être implantés sans incidents avec un suivi de 14 ans. Tous les patients étaient de sexe masculin. Nous n'avons pas retrouvé d'antécédents de consanguinité des parents mais chacun des parents présentait une surdité profonde et on notait une notion de mort subite inexplicable chez des jeunes dans la famille.

Le tableau I résume les caractéristiques cliniques de nos patients.

L'âge moyen du diagnostic de surdité était de 3 mois. Elle était de type neurosensorielle profonde et bilatérale. Les patients ont été implantés en moyenne à 18 mois. Nous n'avons également pas retrouvé d'autres associations malformatives de l'oreille ou générales.

L'intervalle QT moyen était de 456,42 ms à l'électrocardiogramme (ECG).

Les tests génétiques réalisés ont permis de mettre en évidence des mutations sur les gènes KCNQ1 et KCNE1 simultanément chez les 3 patients implantés.

Aucun incident cardiaque n'a été relevé à la mise en route de l'IC. L'évolution psycho-audiométrique de ces patients était bonne, ces derniers ont repris une vie sociale normale.

Avec un recul de 14 ans, les patients ayant reçu un implant cochléaire sont scolarisés dans des écoles normales sans aucun retard par rapport à leur âge, ils pratiquent une activité sportive et jusqu'à ce jour aucun événement cardiaque n'a été décrit.

DISCUSSION

Le syndrome de JLN est une maladie génétique autosomique récessive caractérisée par une atteinte cardio-otologique liée à une anomalie des canaux potassiques intervenant à la fois dans la repolarisation ventriculaire et dans la transduction de l'information acoustique en influx nerveux. Décrite pour la première

N°	Sexe / Âge à l'implantation	Histoire de famille		Histoire clinique	Résultats de l'ECG	Implant cochléaire	Tests de génétique	Evolution clinique et résultats
		Cardiaque	Audition					
1 PSI	M/18 mois	Mort subite inexpliquée cardiaque avant l'âge 30 ans	Surdité profonde congénitale	Syncopes avec stress + surdité congénitale	QTc = 455 msec	Oui	Oui (mutations de KCNQ1)	Vivant +++ Normal
2 MVE	M/20 mois	Mort subite inexpliquée cardiaque avant l'âge 30 ans	Surdité profonde congénitale	Syncopes avec stress + surdité congénitale	QTc = 450 msec	Oui	Oui (mutations de KCNQ1)	Vivant +++ Normal
3 ACC	M/16 mois	Mort subite inexpliquée cardiaque avant l'âge 30 ans	Surdité profonde congénitale	Syncopes avec stress + surdité congénitale	QTc = 450 msec	Oui	Oui (mutations de KCNQ1)	Vivant +++ Normal
4	M	Mort subite inexpliquée cardiaque avant l'âge 30 ans	Surdité profonde congénitale	Syncopes sans stress + surdité congénitale	QTc = 450 msec + Alternance d'ondes T	Non	Non	Vivant Langue de signes
5	M	Mort subite inexpliquée cardiaque avant l'âge 30 ans	Surdité profonde congénitale	Syncopes sans stress + surdité congénitale	QTc = 455 msec	Non	Non	Perte de la vue Langue de signes
6	M	Mort subite inexpliquée cardiaque avant l'âge 30 ans	Surdité profonde congénitale	Syncopes avec stress + surdité congénitale	QTc = 465 msec + torsades de pointes	Non	Non	Décès
7	M	Mort subite inexpliquée cardiaque avant l'âge 30 ans	Surdité profonde congénitale	Syncopes avec stress + surdité congénitale	QTc = 470 msec + torsades de pointes	Non	Non	Décès

fois en 1957 par Jervell et son associé Lange-Nielsen, cette pathologie n'a cessé de susciter de nombreuses publications qui ont permis d'établir que les syndromes de Romano-Ward et JLN étaient des variantes d'un même syndrome appelé le syndrome du QT long congénital [7].

La prévalence du syndrome de JLN varie entre 0-2,6 % au sein de la population d'implantés cochléaires dans la littérature [8]. Nos résultats s'inscrivent dans cette tendance avec un prévalence de 0,33 %. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que cette affection a une composante récessive et ne s'exprime que chez 25 % des enfants d'un couple porteur hétérozygote. Une autre explication pourrait venir du fait de la minorité des mariages consanguins dans la population espagnole de nos jours, cet antécédent n'a d'ailleurs pas été retrouvé dans la population de notre étude. Le fait que notre population d'étude soit majoritairement constituée du sexe masculin pourrait s'expliquer par la théorie de Lahtinen et al selon laquelle certaines mutations dans le syndrome de JLN affecteraient préférentiellement le sexe masculin [9]. Le syndrome de JLN est la variété la plus sévère de toutes les formes de QT long congénital. Le diagnostic du syndrome de JLN est posé devant l'association de plusieurs critères cliniques et para-cliniques regroupés dans le score proposé par Peter J Schwartz en 1985 revus en 1993 [4]. Le diagnostic de syndrome du QT long est posé devant la présence soit de deux critères majeurs ou d'un critère majeur et deux

critères mineurs (Tableau II) ; soit par le calcul du score obtenu en fonction des nouveaux critères proposés (Tableau III).

Notre population d'étude présentait majoritairement des scores ≥ 3 , notamment ceux qui sont décédés avant l'intervention.

Le diagnostic est confirmé par des analyses génétiques qui permettent la détection des mutations homozygotes sur l'un des gènes incriminés dans le syndrome de JLN que sont le KCNQ1 et le KCNE1.

Les bases génétiques étant en constante évolution, jusqu'à ce jour la plupart des patients atteints de ce syndrome présentent une mutation sur le gène KCNQ1 alors que ceux atteints du syndrome mais asymptomatiques sont porteurs d'une mutation au niveau du KCNE1 [10]. Ceci pourrait expliquer la quasi absence d'événements

Majeur	Mineur
Intervalle QT prolongé (> 440 msec)	Surdité congénitale
Syncopes induites par le stress	Épisodes d'alternance d'ondes T
Membres de la famille avec LQTS	Faible fréquence cardiaque (en enfants) Repolarisation ventriculaire anormale

Résultats ECG (en l'absence de tout médicament)		Points
A.	QTc	3
	≥ 480 msec	2
	460-470 msec (hommes)	1
B.	Torsades de pointes	3
C.	T-ondes alternans	2
D.	T onde crantée dans trois fils	1
E.	Faible fréquence cardiaque	0.5
Antécédents cliniques		
A.	Syncope	
	Avec stress	2
	Sans stress	1
B.	Surdité congénitale	0.5
Antécédents familiaux		
A.	Membres de la famille avec LQTS défini	1
B.	Mort subite inexpliquée cardiaque avant l'âge 30 ans parmi les membres de la famille immédiate	0.5

<p>Interprétation des résultats :</p> <p>Faible probabilité de LQTS: Résultat 7 1 points;</p> <p>Probabilité intermédiaire: Résultat 2 à 3 points;</p> <p>Haute probabilité: Score 7 4</p>
--

ment cardiaque chez les sujets ayant été implantés et dont l'analyse génétique a retrouvé des mutations à la fois sur le gène KCNQ1 et KCNE1.

L'implantation cochléaire consiste à poser un dispositif électronique qui vise à fournir un certain niveau d'audition chez des personnes atteintes de surdité sévère à profonde. Elle a permis de révolutionner la prise en charge des surdités surtout chez l'enfant. Broomfield et al ont démontrés que les résultats de l'IC dans les cas de surdité syndromique étaient souvent excellents bien que variables au sein des mêmes groupes [5] Dans le cadre du syndrome de JLN, l'IC améliore la qualité de vie des patients. Le risque relatif de mort subite lié à l'intervention est moindre en comparaison des bénéfices de l'IC si toutes les mesures de contrôle de l'état cardiologique des patients sont mises en œuvres [6,11]. Aucun patient de notre étude n'est décédé des suites opératoire ou en cours d'intervention. Deux patients n'ont pas pu être implantés dû à la crainte des parents ; un meilleur counseling ainsi que la transmission de plus d'informations liées aux mesures prises pour réaliser l'IC en toute sécurité auraient peut-être permis une autre issue. Des protocoles ont été proposés depuis plus d'une décennie pour s'assurer d'un contrôle optimal du risque lié à l'intervention. Celle la plus courante est l'administration de bêta bloquant au patients symptomatiques dans le syndrome de JLN et de s'assurer d'un excellent contrôle cardiaque avant de programmer l'intervention ainsi qu'au cours de l'intervention [5]. Cette mesure a été réalisé chez tous nos patients qui avant la programmation de l'intervention étaient suivis chez le cardiologue qui donnait son accord pour une intervention chirurgicale lorsqu'il estimait la composante cardiaque bien contrôlée.

La technique chirurgicale en soit n'a aucune incidence sur la survenue d'un incident cardiaque comme s'accordent à le dire plusieurs auteurs.

Près de 90 % des patients deviennent symptomatiques et la mort subite dépasse 25 % en dépit du traitement médical. Pendant la première année de vie 15 % des patients ont un événement cardiaque et à l'âge de 3 ans et de 18 ans, 50 % et 90 % des patients sont respectivement symptomatiques [12]. Les résultats avec un recul de 14 ans obtenu chez les patients ayant été implantés confirment les bénéfices apportés par l'IC dans la qualité de vie des bénéficiaires qui sont bien contrôlés sous Bêta-bloquants et mènent une vie active qui pourrait être qualifiée de normale. On sait que la mortalité subite à dix ans à diminué de 75 à 5 % grâce à un traitement bêta-bloquant à vie [13].

CONCLUSION

L'implantation cochléaire est une chirurgie qui se fait chez les patients avec Syndrome de Jervell and Lange-Nielsen et qui améliore la qualité de vie des bénéficiaires si toutefois les mesures de précautions du contrôle des accidents cardiaques probables ont été prises par l'ensemble de l'équipe décisionnaire et la programmation de l'intervention faite en multidisciplinarité. Notre expérience montre que lorsque que le problème cardiaque est contrôlé, l'implantation cochléaire chez les sujets atteints du Syndrome de JLN est comparable à celle d'un enfant sans atteinte syndromique tant dans l'évolution que le suivi.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Références

1. WINBO A, STATTIN EL, DIAMANT UB, PERSSON J, JENSEN SM, RYDBERG A. Prevalence, mutation spectrum, and cardiac phenotype of the Jervell and Lange-Nielsen syndrome in Sweden. *EUROPACE* 2012;14:1799-1806.
2. JERVELL A, LANGE-NIELSEN F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *AM HEART J.* 1957;54:59-68.
3. DENOVELLE F, MARLIN S. Surdité de perception d'origine génétique. *EMC. Elsevier SAS.* 2005;20-191-A-10.
4. SCHWARTZ PJ, MOSS AJ, VINCENT GM, CRAMPTON RS. Diagnostic criteria for the long QT Syndrome an update. *CIRC J.* 1993;88(2):782-84.
5. BROOMFIELD SJ, BRUCE IA, HENDERSON L, RAMSDEN RT, GREEN KM. Cochlear implantation in children with syndromic deafness. *INT J PEDIATR OTORHINOLARYNGOL.* 2013 Aug; 77(8):1312-6.
6. YANMEI F, YAQIN W, HAIBO S, HUIQUN Z, ZHENGONG C, DONGZHEN Y, et al. Cochlear implantation in patients with Jervell and Lange-Nielsen Syndrome, and a review of literature. *INT J PEDIATR OTORHINOLARYNGOL.* 2008 Nov;72(11):1723-9.
7. DUGGAL P, VESELY MR, WATTANASIRICHAI GOON D, VILLAFANE J, KAUSHIK V, BEGGS AH. Mutation of the gene for IsK associated with both Jervell and Lange-Nielsen and Romano-Ward forms of Long-QT syndrome. *CIRCULATION.* 1998; 97:142-46.
8. EFTEKHARIAN A, MAHANI MH. Jervell and Lange-Nielsen syndrome in cochlear implanted patients: Our experience and

- review of literature. *INT J PEDIATR OTORHINOLARYNGOL.* 2015 Sep;79(9):1544-7.
9. LAHTINEN AM, MARJAMAA A, SWAN H, KONTULA K. KCNE1 D85N polymorphism - a sex-specific modifier in type 1 long QT syndrome? *BMC MED GENET.* 2011 Jan 18;12:11.
 10. COTO E, GARCÍA-FERNÁNDEZ FJ, CALVO D, SALGADO-ARANDA R, MARTÍN-GONZÁLEZ J, ALONSO B, et al. An elderly Jervell and Lange-Nielsen patient heterozygous compound for two new KCNQ1 mutations. *AM J MED GENET A.* 2017 Mar; 173(3):749-752.
 11. GAO Y, LI C, LIU W, WU R, QIU X, LIANG R, LI L, ZHANG L, HU D. Genotype-phenotype analysis of three Chinese families with Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *J CARDIOVASC DIS RES.* 2012 Apr;3(2):67-75.
 12. DANESHI A, GHASSEMI MM, TALEE M, HASSANZADEH S. Cochlear implantation in children with Jervell, Lange-Nielsen Syndrome. *J LARYNGOL OTOL.* 2008 Mar;122(3):314-7.
 13. SCHWARTZ PJ, SPAZZOLINI C, CROTTI L, BATHEN J, AMLIE JP, TIMOTHY K, et al. The Jervell and Lange-Nielsen syndrome: Natural history, molecular basis, and clinical outcome. *CIRCULATION.* 2006 Feb 14;113(6):783-90.
 14. CLARÓS P, CLAVERIA MA, PUJOL C, COLL N. Jervell Lange-Nielsen Syndrome in cochlear implants. *EPSCI 2009: Proceeding of the 9th European Symposium on Pediatric Cochlear Implantation, Warsaw, Poland.* 2009 May 14-17.
 15. FRÜH A, DOHLEN G, SIEM G, HOLMSTRÖM H, HAUGAA KH. The Jervell and Lange-Nielsen syndrome: Atrial pacing combined with β -blocker therapy, a favorable approach in young high-risk patients with long QT syndrome? *HEART RHYTHM.* 2016;13:2186-2192.
 16. CLARÓS P, PUJOL C. Social integration of children 10 years after implantation. *Proceeding on the 3rd Meeting Consensus on Auditory Implants.* 2007 June 14-16th; Marseille, France.
 17. LUPOGLAZOFF JM, DENJOY I, GUICHENEY P, CASASOPRANA A, COUMEL P. Congenital Long QT syndrome. *ARCH PEDIATR.* 2001 May;8(5):525-34.

travail a pour objectif de faire une évaluation des performances audio-phonatoires et surtout de l'intégration sociale des patients ayant bénéficié d'une implantation cochléaire dans notre centre et ayant été suivis pendant 15 ans.

POPULATION ET METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective concernant les patients implantés dans notre Centre d'Implantation

Cochléaire par la même équipe chirurgicale. Comme critères d'inclusion nous avons retenu, les patients atteints de surdité profonde bilatérale acquise ou congénitale et dont le suivi post-opératoire s'est fait pendant au moins 15 ans, soit les patients implantés entre 1993 et 2001. Tous les patients étaient âgés de moins de 18 ans au moment de l'implantation. Les données ont été recueillies à l'aide des dossiers des patients et à l'aide d'un questionnaire (Annexe 1) adressé aux patients volontaires par la poste ou par email. Les variables étudiées ont été l'âge à l'implantation, l'utilisation permanente (plus de 8h par jour) ou partielle (4 à 7h par jour) ou l'absence d'utilisation de l'implant cochléaire et la profession. La scolarisation ou le niveau d'étude actuel ont été analysés en nous référant à la Classification Internationale Type de l'Education CITE-97 (Annexe 2). La durée moyenne de suivi était de 30,86 mois (7 ans et 1 mois). Les performances audio-phonatoires ont été évaluées lors du suivi orthophonique des patients. Ce suivi comprenait la combinaison de trois tests à savoir la Catégorie des Performances auditives (CAP), l'échelle d'utilisation de la parole (MUSS : Meaningful use of Speech Scale) et le score d'intelligibilité de la parole (SIR : Speech Intelligibility Ratio).

Le CAP est une mesure globale du développement de l'audition chez un sujet implanté offrant un ordre de mesure compréhensible pour les personnes non spécialisées. Elle évalue les capacités perceptives de l'enfant dans de multiples situations avec une échelle comportant un certain nombre de compétences perceptives allant de la prise de conscience des sons environnants à la compréhension des phrases courantes sans lecture labiale ou l'usage d'un téléphone avec un interlocuteur familier. C'est une méthode facilement accessible pour les professionnels, pour les parents et pour les personnes ordinaires n'ayant aucune expérience dans l'usage de tests d'évaluation d'enfants implantés cochléaires. Il s'agit d'une méthode formellement validée [5].

Le SIR est un test évaluant l'intelligibilité de la parole des patients sourds implantés en la classant parmi 5 catégories. Ce test ne permet pas de mettre en évidence les petits changements d'intelligibilité mais il s'agit d'un test pratique, reproductible [5].

L'Echelle MUSS permet de rendre compte de l'usage spontané du langage oral de l'enfant dans les situations familiales et variées [6].

RESULTATS

Nous avons recruté 935 patients implantés dans notre CIC à Barcelone de 1993 à nos jours, parmi lesquels la population pédiatrique représente 70 %. 400 sujets ont répondu aux critères

ANNEXE 1 : Questionnaire.

1. Identification :
 Nom et prénom du patient :
 Age actuel : Sexe :

2. Critères de l'implantation :
 Age du patient au moment de l'implantation :
 Surdité : congénitale Acquise
 Pré-linguale Péri-linguale Post-linguale
 Implant : unilatéral bilatéral Type d'implant :
 Non utilisateur Utilisateur partiel Utilisateur permanent
 Portez-vous une aide auditive controlatérale à l'implant ? Oui Non
 Aimeriez-vous avoir une implantation bilatérale ? Oui Non

3. Scolarisation :
 Type d'école fréquentée : ordinaire spécialisée Université
 Centre de formation professionnelle
 Etes-vous titulaire d'un diplôme d'études supérieures ? Oui Non
 Quel est le plus haut niveau d'études atteint
 - Education pré primaire (ex. maternelle)
 - Enseignement primaire ou premier cycle de l'éducation de base
 - Premier cycle de l'enseignement secondaire ou deuxième cycle de l'éducation de base
 - Enseignement secondaire (deuxième cycle)
 - Enseignement post secondaire non supérieur
 - Premier cycle de l'enseignement supérieur, ne conduisant pas directement à un titre de chercheur de haut niveau (ex. licence, maîtrise, master)
 - Deuxième cycle de l'enseignement supérieur, conduisant à un titre de chercheur de haut niveau (ex. doctorat)

4. Catégorie socio-professionnelle :
 Quelle est votre profession ?
 A quel rythme travaillez-vous ? Temps plein Temps partiel

5. Niveau de communication :
 Pouvez-vous tenir une conversation simple au téléphone ? Oui Non

6. Développement linguistique :
 Parlez-vous des langues étrangères ? Oui Non
 Si oui lesquelles ?

7. Suivi orthophonique :
 Séances fréquentes Séances occasionnelles

8. Entourage social :
 1. Familial : Normo-entendant Malentendant
 Dans la vie de tous les jours avec vos proches, votre implant représente-t-il un obstacle ? Oui Non
 2. Amis : Normo-entendant Malentendant
 Vous sentez-vous mal à l'aise dans un groupe de gens ? Oui Non

9. Distraction :
 Appréciez-vous la musique ? Oui Non
 Jouez-vous à un instrument musical ? Oui Non
 Si oui lequel ?

ANNEXE 2 : Classification internationale type de l'éducation (CITE 1997).

Niveau 1	Enseignement primaire ou premier cycle de l'éducation de base
Niveau 2	Premier cycle de l'enseignement secondaire ou deuxième cycle de l'éducation de base
Niveau 3	Enseignement secondaire (deuxième cycle)
Niveau 4	Enseignement post secondaire non-supérieur
Niveau 5	Premier cycle de l'enseignement supérieur, ne conduisant pas directement à un titre de chercheur de haut niveau (ex. licence, maîtrise, master)
Niveau 6	Deuxième cycle de l'enseignement supérieur, conduisant à un titre de chercheur de haut niveau (ex. doctorat).

d'inclusion et 220 ont accepté de participer à notre étude en répondant aux questionnaires. Les patients ont été regroupés en quatre classes d'âge au moment de l'implantation. De 0 à 3 ans, ce qui représente 39,1 % de notre échantillon, 4-5 ans ou 21,4 %, 6-7 ans ou 11,8 % et de 8 à 17 ans ou 27,7 % (fig. 1).

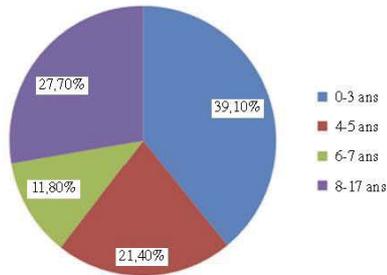


Fig. 1 : Répartition des patients par groupe d'âge lors de l'implantation.

De 220 enfants présentant une surdité profonde bilatérale qui ayant été implantés et suivis pendant 15 ans environ, 142 soit 64,5 % sont des utilisateurs permanents de l'implant cochléaire (fig. 2).

La surdité a été congénitale dans 75,8 % des cas, et chez 24,2 % des patients elle a été acquise (méningite, infection à cytomégalovirus, rubéole, ototoxicité, souffrance fœtale...). Dans notre série, 210 patients ont présenté une surdité pré-linguale, 7 une surdité péri-linguale et 3 une surdité post-linguale. 4,5 % ont eu une implantation bilatérale. Parmi les patients implantés entre 0-3 ans le score moyen de la catégorie des performances auditives était de 6,2 ; le score moyen du SIR de 4,3 et celui du MUSS de 30,1. 198 enfants étaient inscrits dans des écoles ordinaires. Le niveau moyen de la classification

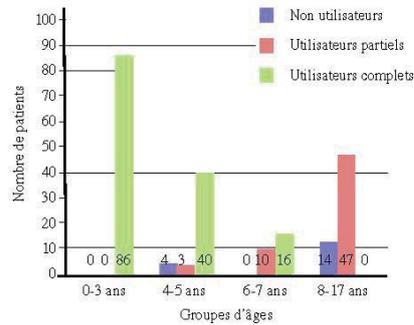


Fig. 2 : Répartition des patients en fonction de l'utilisation de l'implant cochléaire selon les groupes d'âge.

CITE-97 atteint par les enfants implantés entre 6-7 ans était de 2,2 tandis que les patients implantés entre 0-3 ans ont atteint un niveau moyen de 3,5. 22 enfants ont été inscrits dans des écoles spécialisées (Tableau I et fig. 3).

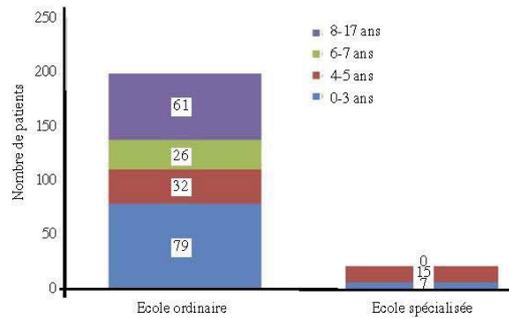


Fig. 3 : Répartition des patients selon le type d'école fréquentée.

Il n'y a pas eu d'autres pathologies associées chez 89,4 % des patients et dans 10,6 % des cas, la surdité était associée à une perte d'attention, un retard mental partiel, des troubles visuels et une dyslexie.

Spécialement pour chaque groupe :

□ Patients implantés âgés de 0-3 ans (86 patients) :

Tous ont été implantés pendant la période pré-linguale, la cause de la surdité était congénitale et tous sont des utilisateurs permanents de l'implant cochléaire. 17 ont des implants bilatéraux. Au total 91,9 % ont été inscrits dans des établissements scolaires normaux. Parmi eux, 58,1% ont des amis normo-entendant tandis que

TABLEAU I : Caractéristiques de la surdité, capacités audio-phonatoires et niveaux scolaires.

	0-3 ans (N=86)	4-5 ans (N=47)	6-7 ans (N=26)	8-17 ans (N=61)
Utilisation de l'implant				
- Permanente	86	40	16	0
- Partielle	0	3	10	47
- Absente	0	4	0	14
-Implant unilatéral	69	36	26	61
-Implant bilatéral	17	11	0	0
Etiologies des surdités				
-Méningite	33	13	20	46
-Génétique	30	23	0	0
-Autres	10	5	2	6
-Congénitale/Inconnu	13	16	4	9
Types surdités				
-Prélinguale	86	47	22	58
-Perlinguale	0	3	4	0
-Postlinguale	0	0	0	3
Niveau CITE	3,5	3	2,2	3
CAP	6,2	5,4	5	4,1
SIR	4,3	4	3,7	2,9
MUSS	30,1	29,2	27,8	27

18,6% ont aussi bien des amis normo-entendant que mal-entendant. Tous ont bénéficié de séances d'orthophonie. Le score moyen de la CAP est de 6,5 et de 3,2 concernant la classification CITE-97. 58,1 % font une formation professionnelle et 32,5 % ont obtenu un certificat d'études supérieures.

Dans ce groupe, tous les patients proviennent des familles de personnes normo-entendantes.

□ Patients implantés âgés de 4-5 ans (47 patients) :

4 patients soit 8,5 % n'utilisent pas leur implant. 23,4 % ont un implant cochléaire bilatéral. Dans ce groupe, 68 % des patients ont été inscrits dans des écoles ordinaires et 34 % ont appris une deuxième langue outre l'espagnol (catalan).

□ Patients implantés âgés de 6-7 ans (26 patients) :

Tous ont un implant cochléaire unilatéral, 61,5 % utilisent l'implant de façon permanente. Parmi ces patients. Aucun d'eux n'a appris une deuxième langue. Tous sont des travailleurs à temps partiel.

□ Patients implantés âgés de 8-17 ans (61 patients) :

Parmi eux, 4,9 % ont des implants bilatéraux. Dans ce groupe, 77 % des patients sont des utilisateurs partiels, tandis que 23 % ne sont pas des utilisateurs. Parmi ces derniers, 16,4 % sont issus de familles où il y a des malentendants. 11 % parlent une seconde langue. 24,5 % utilisent le téléphone. La plupart sont des travailleurs ordinaires, mais parmi eux nous avons aussi rencontré

deux ingénieurs civils, une infirmière et un disc-jockey.

DISCUSSION

L'intégration sociale de la population pédiatrique dans notre CIC après un suivi de dix ans a été appréciée par Clarós et al [4]. Les principaux éléments étudiés étaient l'évaluation du langage oral dans un environnement sonore, l'élocution, l'autonomie des patients avec leurs compétences auditives, la communication orale et la satisfaction des parents. La présente étude porte sur une évaluation après un suivi après 15 ans, elle est basée sur la qualité de vie des patients implantés en s'appuyant sur la scolarisation, la profession, l'apprentissage d'une seconde langue et l'environnement familial.

La surdité est un problème important en raison de ses implications au niveau des fonctions de communication et des effets qu'une mauvaise acquisition du langage peut produire au niveau éducatif, émotionnel et social chez le patient [7]. Au cours de la dernière décennie, plusieurs études ont montré l'importance d'une prise en charge précoce par l'implantation cochléaire chez les enfants. Pour Borkoski et al [8], faire une implantation cochléaire à un âge précoce repose sur des données comportementales. Ceci suggère que plus l'implantation cochléaire est précoce, meilleure et précise est l'acquisition du langage chez l'enfant. De même, Govaerts et al [9] dans leur étude ont montré que les enfants implantés avant l'âge de deux ans ont une meilleure intégration dans le système scolaire. Ces résultats sont semblables à ceux de Kirk et al [10] qui ont relevé que les enfants qui bénéficient d'une implantation cochléaire avant l'âge de 3 ans ont des taux de développement linguistique nettement plus rapides que les enfants ayant une implantation ultérieure.

Cela pourrait expliquer les résultats des tests audio-phonatoires observés chez les enfants implantés entre 0-3 ans dans notre série et parmi lesquels 92 % ont été intégrés dans un système scolaire ordinaire. Ces résultats sont similaires à ceux de Razafimahafa-Raelina et al [11], qui ont montré que l'implantation cochléaire dans les 3 premières années de vie des enfants sourds prélinguaux favorisait une qualité de vie proche de celle de la population générale. Ainsi que Niparko et al [12] qui ont constaté que la majorité des enfants implantés avant l'âge de 18 mois présente des facultés d'amélioration parallèles à celles des enfants normo-entendants du même âge. Plus l'âge d'implantation est tardif, moins le résultat est satisfaisant.

Les patients implantés entre l'âge de 8-17 ans représentent le nombre le plus important de patients n'utilisant pas leurs implants. Nous avons également remarqué que le nombre d'utilisateurs partiels et de non-utilisateurs augmente avec l'âge du patient lors de l'implantation. Niparko et al [12] suggèrent que le retard de l'implantation en vue de prolonger l'utilisation de l'aide auditive par les enfants ayant une surdité sévère à profonde peut nuire au développement du langage après l'implantation

cochléaire. De même que la compréhension et l'expression du langage sont influencées par les interactions parents-enfants dans la communication par voie bidirectionnelle [12]. Dans notre étude, 8,2 % des patients sont des non-utilisateurs de l'implant et la plupart proviennent d'une famille de malentendants.

Concernant les relations amicales, tous les patients de notre série ont des amis normo-entendant. Bat-Chava and Deignan [13] dans leur étude, ont montré que l'implantation cochléaire a l'avantage d'améliorer les relations entre les implantés cochléaires et les normo-entendants. Magierska-Krzysztoń and Szyfter [14] ont noté que, la présence à l'école d'un malentendant, a une influence sur les autres enfants normo-entendant. Ces derniers sont plus sensibles et moins égoïstes. Néanmoins, les enfants implantés cochléaires sont toujours confrontés à des obstacles de communication, ceci rendant parfois leurs relations sociales avec des normo-entendant difficiles [13]. Punch and Hyde [15] dans leur étude, ont relevé que l'adolescence est un moment particulièrement difficile pour certains, car ils sont de plus en plus conscients de leur déficit auditif et de leur appareil d'implant cochléaire externe et s'inquiètent pour leurs amitiés et rencontres ainsi que leur future place dans le monde.

Spencer et al [16] ont montré que, dans leur série de patients implantés, plus de 50 % ont été admis au collège dès l'âge requis. Dans ce groupe, le taux de non-utilisation de l'implant cochléaire a été de 11 % au cours des 3 premières années, 99% des utilisateurs ont maintenant une utilisation à temps plein pendant 7 ans. Ce groupe a montré des résultats scolaires satisfaisants similaires à ceux de leurs camarades normo-entendant. Ces enfants ont tendance à suivre les comportements éducatifs et professionnels de leurs parents.

Le score le plus élevé de la classification CITE dans notre série était de 3,5 et cela concerne les patients implantés entre 0-3 ans. Ceci est semblable aux résultats de Illg et al [17] dans leur étude sur une population de 174 patients implantés en Allemagne. Selon eux les adultes et adolescents implantés dans l'enfance ont un niveau d'éducation plus bas que leurs équivalents normo-entendant. Huber et al [18] en Australie ont mis en évidence que le niveau d'éducation de 52 élèves utilisant des implants n'est pas différent des élèves ayant une audition normale. Ces derniers sont bien intégrés dans un environnement normo-entendant concernant leur scolarité et leur parcours postuniversitaire. Toutefois, leurs perspectives de carrière ne sont toujours pas satisfaisantes. Toujours est-il que les enfants ayant un implant cochléaire ont de meilleures possibilités de scolarisation que les déficients auditifs qui n'en possèdent pas.

Lorsque les patients sont jeunes, il existe des moyens d'évaluer l'efficacité des implants cochléaires. Ce sont principalement la perception du langage, la communi-

cation orale (jeu de phrases ouvertes, l'échelle de vocabulaire en images Peabody, le niveau d'intelligibilité de la parole selon l'âge...); l'autonomie du langage dans les nouvelles situations et le niveau académique.

Dans notre série, 83 % des patients ont un niveau d'acquisition du langage acceptable. Cela s'explique par le fait qu'une majorité (60,5 %) de nos patients est âgée de moins de 5 ans et une autre représente les jeunes (8-17 ans avec 27,7 %) qui ont une importante audition résiduelle. Dans ce groupe, plus de 50 % sont des travailleurs et ont un bon niveau social, ceci démontre une bonne intégration sociale. De même, Beadle et al [19] dans leur série de 30 patients ont montré que 10 à 14 ans après l'implantation cochléaire tous les enfants étudient ou travaillent et s'impliquent activement dans leurs communautés. L'implantation cochléaire est associée à une meilleure opportunité d'emploi. Cela contribue également à améliorer la satisfaction au travail ainsi que la perception qu'ont les employés de leurs perspectives professionnelles [20].

Par contre, Peixoto et al [21] ont retrouvé que les facteurs tels que l'âge au moment de l'implantation, la durée de la surdité, ne semblent pas avoir un rôle dans la performance auditive après une longue période de réhabilitation. Et dans leur étude de 132 patients, les tests de discrimination verbale, le taux de reconnaissance des mots et des phrases ont été respectivement de 84,6 % et 65,1 %.

CONCLUSION

Au terme de notre étude, nous pouvons dire que l'âge de l'implantation, le niveau du langage oral, le mode de communication dans l'entourage familial ont une influence sur l'intégration sociale des patients. La stimulation par la famille, les amis, l'école et l'environnement parlant du patient est très importante pour obtenir de bons résultats. L'intérêt pour la musique et le fait de jouer un instrument musical a également un effet positif. Les enfants implantés précocement ont besoin de moins de temps pour une bonne acquisition du langage. Dans des familles où l'on parle plusieurs langues étrangères nous encourageons de le faire avec les patients implantés. Les bénéfices de l'implantation cochléaire sont importants pour la majorité dans notre population d'étude.

Conflits d'intérêt : les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

1. CLARÓS P, SANZ JJ, CLAVERÍA MA, COSTA C, CLARÓS A. Implants coclear en paciente con dilatación del saco endolinfático y del acueducto del vestíbulo. ACTA OTORRINOLARINGOLÓGICA ESPAÑOLA. 2005;56,3:132-134.
2. BLANCHARD M, CÉLERIER C, PARODI M, SABBAN D, PRANG I, et al. Long term results after cochlear implantation: Schooling and social insertion of teenagers and young adults. EUR ANN OTORHINOLARYNGOL HEAD NECK DIS. 2016 Jun;133 Suppl 1: S40-3.

3. GARABÉDIAN EN, LOUNDON N. L'implant cochléaire chez l'enfant. *E-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie*, 2010;9(3):47-5.
4. CLARÓS P, PUJOL C. Social integration of children 10 years after implantation. *Proceeding on the 3rd meeting consensus on auditory implants; 2007 June 14-16th; Marseille, France.*
5. ROBBINS AMI, RENSHAW JJ, BERRY SW. Evaluating meaningful auditory integration in profoundly hearing-impaired children. *Am J Otol*. 1991;12 Suppl:144-50.
6. Nottingham Early Assessment Package -*The Ear Foundation*. 2004.
7. PÉREZ-JORGE D, RODRIGUEZ-JIMÉNEZ MC, ALEGRE DE LA ROSA OM, MARRERO-MORALES MS. Evaluation of effectiveness of cochlear Implant according to age of implantation. *GLOBAL ADVANCED RESEARCH JOURNAL OF MEDICINE AND MEDICAL SCIENCES*. 2016 August;5(8):237-42.
8. BORKOSKI-BARREIRO SA, et al. Resultados de un programa de detección precoz de la hipoacusia neurosensorial. *ACTA OTOORRINO LARINOLÓGICA ESPAÑOLA*. 2013;64(2):92-96.
9. GOVAERTS PJ, DE BEUKELAER C, DAEMERS K, GEERT DE CEULAER, YPERMAN M, SOMERS T, SCHATTEMAN I, OFFECIERS FE. Outcome of cochlear implantation at different ages from 0 to 6 years. *OTOL NEUROTOL*. 2002;23:885-890.
10. KIRK KI, MIYAMOTO RT, LENTO CL, YING E, O'NEILL T, FEARS B. Effects of age at implantation in young children. *ANN OTOL RHINOL LARYNGOL SUPPL*. 2002 May;189:69-73.
11. RAZAFIMAHEFA-RAOELINA T, FARINETTI A, NICOLLAS R, TRIGLIA JM, ROMAN S, ANDERSON L. Auto- et hétéro-évaluation de la qualité de vie des enfants implantés cochléaires. *ANNALES FRANÇAISES D'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE ET DE PATHOLOGIE CERVICO-FACIALE*. 2016;133,1:29-33.
12. NIPARKO JK, TOBEY EA, THAL DJ, EISENBERG LS, WANG NY, QUITTNER AL, et al. Spoken language Development in children Following Cochlear Implantation. *JAMA*. 2010;303(15):1498-1506.
13. BAT-CHAVA Y, DEIGNAN E. Peer relationships of children with cochlear implants. *J DEAF STUD DEAF EDUC*. 2001 Summer;6(3):186-99.
14. MAGIERSKA-KRZYSZTOŃ M, SZYFTER W. Social integration of children with multichannel cochlear implant in the mainstream education system. *OTOLARYNGOL POL*. 2002 ; 56 (2) : 199-205.
15. PUNCH R, HYDE M. Social participation of children and adolescents with cochlear implants: A qualitative analysis of parent, teacher, and child interviews. *J DEAF STUD DEAF EDUC*. 2011 fall;16(4):474-93.
16. SPENCER LJ, GANTZ BJ, KNUTSON JF. Outcomes and achievement of students who grew up with access to cochlear implants. *LARYNGOSCOPE*. 2004 Sep;114(9):1576-81.
17. ILLG A, HAACK M, LESINSKI-SCHIEDAT A, BÜCHNER A, LENARZ T. Long-term outcomes, education, and occupational level in cochlear implant recipients who were implanted in childhood. *EAR HEAR*. 2017 Sep/Oct;38(5):577-587.
18. HUBER M, WOLFGANG H, KLAUS A. Education and training of young people who grew up with cochlear implants. *INT J PEDIATR OTORHINOLARYNGOL*. 2008 Sep;72(9):1393-403.
19. BEADLE EA, MCKINLEY DJ, NIKOLOPOULOS TP, BROUGH J, O'DONOGHUE GM, ARCHBOLD SM. Long-term functional outcomes and academic-occupational status in implanted children after 10 to 14 years of cochlear implant use. *OTOL NEUROTOL*. 2005 Nov;26(6):1152-60.
20. FAZEL MZ, GRAY RF. Patient employment status and satisfaction following cochlear implantation. *COCHLEAR IMPLANTS INT*. 2007 Jun;8(2):87-91.
21. PEIXOTO MC, SPRATLEY J, OLIVEIRA G, MARTINS J, BASTOS J, RIBEIRO C. Effectiveness of cochlear implants in children: Long term results. *INT J PEDIATR OTORHINOLARYNGOL*. 2013 Apr;77(4):462-8.