



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA   
Facultat de Medicina i Odontologia

*Departamento de Cirugía  
Otorrinolaringología*

*Detección precoz de la hipoacusia, influencia en el  
diagnóstico y en el tratamiento temprano*

---

TESIS DOCTORAL

AUTORA: ISABEL IBÁÑEZ ALCAÑIZ

---

DIRECTORES

DR. CONSTANTINO MORERA PÉREZ

DR. HERMINIO PÉREZ GARRIGUES

DR. AGUSTÍN ALAMAR VELÁZQUEZ

VALENCIA, MAYO 2021

## Agradecimientos

Al Dr. Constantino Morera Pérez, Director de esta Tesis Doctoral, por su apoyo y motivación, por transmitir su dedicación e inculcar sus valores.

A nuestra enfermera, Inmaculada Orient, encargada del screening auditivo en el Hospital Universitario La Fe. Sin ella habría sido imposible el funcionamiento del programa en nuestro hospital.

A mi familia por todo el apoyo y ánimo recibido.

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: Constantino Morera Pérez N.I.F. 73927683W, Departamento/Instituto: Departamento de Cirugía Centro: Universidad de Valencia

2.- Apellidos y nombre: Agustín Alamar Velázquez N.I.F. 199842289M, Departamento/Instituto: Departamento de Cirugía Centro: Hospital Universitario y Politécnico La Fe

Directores/as y tutor/a, respectivamente, de la tesis doctoral: "Detección precoz de la hipoacusia, influencia en el diagnóstico y en el tratamiento temprano"

de D/Dña. Isabel Ibáñez Alcañiz,

estudiante del Programa de Doctorado 3139 Medicina (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe Favorable para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 31 de marzo de 2021

Fdo.:



Director/a

: Constantino Morera Pérez

Fdo.:



Director/a

Agustín Alamar Velázquez

ESCUELA DOCTORAL  
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

## Índice General

<b>Agradecimientos</b>	<b>2</b>
<b>Lista de tablas y figuras</b>	<b>6</b>
▪ Lista de ilustraciones	6
▪ Lista de gráficas	6
▪ Lista de tablas	6
<b>Lista de abreviaturas y siglas</b>	<b>8</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA</b>	<b>9</b>
<b>1.1 Hipoacusia infantil</b>	<b>9</b>
1.1.1 Consecuencias de la hipoacusia infantil e importancia en el desarrollo del lenguaje	9
1.1.2 Incidencia de hipoacusia	11
1.1.3 Clasificación	11
1.1.4 Etiología	12
○ Hipoacusias genéticas	12
○ Hipoacusias adquiridas	16
1.1.5 Prevención de hipoacusia	18
○ Prevención primaria	18
○ Prevención secundaria	20
<b>1.2 Screening auditivo</b>	<b>21</b>
1.2.1 Finalidad del cribado auditivo	21
1.2.2 Población diana	23
1.2.3 Métodos y técnicas de cribado auditivo	25
○ Otoemisiones acústicas	25
○ Potenciales evocados auditivos automáticos	26
○ Comparativa OEA/PEATCa	27
○ Potenciales auditivos de estado estable	28
1.2.4 Protocolos de screening auditivo	29
<b>1.3 Evaluación audiológica</b>	<b>31</b>
<b>1.4 Intervención temprana</b>	<b>31</b>
<b>1.5 Screening auditivo y tratamiento de la hipoacusia</b>	<b>32</b>
<b>1.6 Límites del screening auditivo</b>	<b>32</b>
1.6.1 Falsos negativos	32
1.6.2 Pérdidas en el seguimiento	33
1.6.3 Hipoacusias que se manifiestan posnatalmente:	33
○ Hipoacusias de aparición tardía	34
○ Pérdidas auditivas progresivas	34
○ Pérdidas auditivas adquiridas	35
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA</b>	<b>36</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>37</b>
<b>3.1. Diseño del estudio</b>	<b>37</b>
<b>3.2. Metodología</b>	<b>38</b>
3.2.1. Aparataje	39
3.2.2. Protocolos	42
3.2.3. Fuentes de datos	46
3.2.4. Etiología	47

3.2.5	Screening auditivo y tratamiento	48
3.2.6	Limitaciones del cribado auditivo	48
3.2.7	Análisis estadístico	48
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>49</b>
<b>4.1</b>	<b>Primera fase del cribado</b>	<b>49</b>
4.1.1	Cobertura	49
4.1.2	Edad media de SA	51
4.1.3	Factores de riesgo	54
4.1.4	Primera fase. Tasa de derivación	55
<b>4.2</b>	<b>Segunda y tercera fase de cribado</b>	<b>57</b>
4.2.1	Tasa de participación en la segunda fase	57
4.2.2	Tasa de derivación a la fase de confirmación	59
<b>4.3</b>	<b>Fase de confirmación</b>	<b>60</b>
4.3.1	Índice de referencia	60
4.3.2	Hipoacusias. Tasa de detección general	61
4.3.3	Hipoacusias. Edad de diagnóstico y tratamiento	61
<b>4.4</b>	<b>Pérdidas totales a lo largo del estudio</b>	<b>64</b>
<b>4.5</b>	<b>Criterios de calidad del programa</b>	<b>65</b>
4.5.1	Especificidad y sensibilidad de las pruebas utilizadas a lo largo del estudio.	66
<b>4.6</b>	<b>Fase de diagnóstico</b>	<b>68</b>
4.6.1	Incidencia de hipoacusia	68
4.6.2	Hipoacusias características clínicas	68
4.6.3	Etiología de las hipoacusias	70
o	Hipoacusias de transmisión	70
o	Hipoacusias neurosensoriales e hipoacusias mixtas	70
<b>4.7</b>	<b>Screening auditivo y tratamiento</b>	<b>74</b>
4.7.1	Edad de diagnóstico, adaptación de audífonos y edad de implantación	74
4.7.2	Impacto del cribado auditivo neonatal	76
<b>4.8</b>	<b>Limitaciones del screening auditivo universal</b>	<b>77</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>79</b>
<b>5.1</b>	<b>Primera fase de cribado</b>	<b>79</b>
5.1.1	Cobertura	79
5.1.2	Edad media	80
5.1.3	Factores de riesgo	81
5.1.4	Tasa de derivación primera fase.	81
<b>5.2</b>	<b>Segunda y tercera fase del cribado</b>	<b>82</b>
5.2.1	Tasa de participación en la segunda fase	82
<b>5.3</b>	<b>Fase de confirmación</b>	<b>83</b>
5.3.1	Índice de referencia	83
5.3.2	Hipoacusias, tasa de detección general	83
5.3.3	Hipoacusias. Edad de diagnóstico y tratamiento	84
<b>5.4</b>	<b>Perdidas a lo largo del estudio</b>	<b>85</b>
<b>5.5</b>	<b>Criterios de calidad del programa</b>	<b>86</b>
5.5.1	Especificidad y sensibilidad.	87
<b>5.6</b>	<b>Fase de diagnóstico</b>	<b>88</b>
5.6.1	Incidencia de hipoacusia	88
5.6.2	Hipoacusias características clínicas.	89

5.6.3	Etiología de las hipoacusias	90
○	Hipoacusias de transmisión	90
○	Hipoacusias neurosensoriales e hipoacusias mixtas	91
<b>5.7</b>	<b>Screening auditivo y tratamiento de la hipoacusia</b>	<b>95</b>
<b>5.8</b>	<b>Limitaciones del cribado auditivo</b>	<b>96</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>98</b>
<b>7</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>100</b>

## Lista de tablas y figuras

### ▪ Lista de ilustraciones

<b>Ilustración 1.</b> Indicadores de riesgo de hipoacusia infantil	16
<b>Ilustración 2.</b> Criterios para un programa de cribado.	20
<b>Ilustración 3.</b> Protocolo de screening auditivo en recién nacidos de alto riesgo. CODEPEH 1996	23
<b>Ilustración 4.</b> Algoritmo Cribado Auditivo niño sano.	30
<b>Ilustración 5.</b> Algoritmo Cribado auditivo en RN con factores de riesgo.	30
<b>Ilustración 6</b> Indicadores de riesgo para monitorización audiológica de la pérdida auditiva neurosensorial de aparición progresiva o tardía	33
<b>Ilustración 7.</b> Factores de riesgo de hipoacusia infantil. CODEPEH 2014	35
<b>Ilustración 8.</b> Aparato de otoemisiones transitorias Ecocheck (Otodynamics).	39
<b>Ilustración 9.</b> Equipo multifunción Navigator Pro.	40
<b>Ilustración 10.</b> Equipo portátil Acusscreen (Otometrics).	41
<b>Ilustración 11.</b> Esquemas de los protocolos utilizados en los diferentes periodos estudiados	59
<b>Ilustración 12.</b> Cálculo de sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticos.	66

### ▪ Lista de gráficas

<b>Gráfica 1.</b> Cobertura total y por años.	49
<b>Gráfica 2.</b> Cobertura del cribado auditivo en las tres etapas del estudio.	50
<b>Gráfica 3.</b> Edad media primera prueba por años.	51
<b>Gráfica 4.</b> Edad de la primera prueba en días en las diferentes etapas del estudio.	52
<b>Gráfica 5.</b> Histograma edad primera prueba en pacientes sin factores de riesgo en las 3 etapas del estudio	53
<b>Gráfica 6.</b> Histograma edad primera prueba en pacientes con factores de riesgo en las 3 etapas del estudio	53
<b>Gráfica 7.</b> Factores de riesgo distribuidos por frecuencia de aparición.	54
<b>Gráfica 8.</b> Tasa de participación en el segundo nivel en cada etapa del estudio	58
<b>Gráfica 9.</b> Promedio de tiempo transcurrido en días entre la primera y la segunda prueba.	58
<b>Gráfica 10.</b> Índice de referencia a lo largo de los diferentes años.	60
<b>Gráfica 11.</b> Edad media de diagnóstico de hipoacusia a lo largo de los años de estudio.	61
<b>Gráfica 12.</b> Edad media diagnóstico hipoacusia en las diferentes etapas del estudio	62
<b>Gráfica 13.</b> Edad media de tratamiento en las diferentes etapas del estudio.	63
<b>Gráfica 14.</b> Edad media de adaptación de audífonos a lo largo del estudio.	63
<b>Gráfica 15.</b> Etiología hipoacusias neurosensoriales	70
<b>Gráfica 16.</b> Etiología de las hipoacusias neurosensoriales bilaterales.	71
<b>Gráfica 17.</b> Etiología de las hipoacusias neurosensoriales unilaterales.	71
<b>Gráfica 18.</b> Edad media en meses: en el momento del diagnóstico, edad de adaptación de audífonos, y edad de implantación coclear en el grupo de pacientes no detectados por screening y en el grupo de screening	75
<b>Gráfica 19.</b> El porcentaje de niños implantados con menos de 24 meses y menos de 12 meses.	76

### ▪ Lista de tablas

<b>Tabla 1.</b> Análisis estadístico de la cobertura en las diferentes etapas del estudio.	50
<b>Tabla 2.</b> Tasa de derivación a la segunda fase distribuidos por años.	55
<b>Tabla 3.</b> Tasa de derivación en las diferentes etapas.	56
<b>Tabla 4.</b> Participación en la segunda fase por años.	57
<b>Tabla 5.</b> Índice de referencia a la fase de confirmación en los diferentes periodos estudiados.	60
<b>Tabla 6.</b> Comparación en las diferentes etapas del estudio de la Tasa de detección general	61
<b>Tabla 7.</b> Pérdidas presentadas durante el estudio.	64
<b>Tabla 8.</b> Análisis de las pérdidas en los diferentes periodos del estudio.	64

<b>Tabla 9.</b> Criterios de calidad del programa de screening auditivo según la CODEPEH _____	<b>65</b>
<b>Tabla 10.</b> Parámetros de test de cribado en el primer periodo estudiado_____	<b>66</b>
<b>Tabla 11.</b> Parámetros de test de cribado en el segundo periodo estudiado. _____	<b>67</b>
<b>Tabla 12.</b> Parámetros de test de cribado en el tercer periodo estudiado _____	<b>67</b>
<b>Tabla 13.</b> Características de las hipoacusias. _____	<b>68</b>
<b>Tabla 14.</b> Factores de riesgo encontrados en los diferentes tipos de hipoacusias. _____	<b>69</b>
<b>Tabla 15.</b> Origen genético de las hipoacusias neurosensoriales. _____	<b>72</b>
<b>Tabla 16.</b> Hallazgos en TC y RM en las hipoacusias diagnosticadas. _____	<b>73</b>
<b>Tabla 17.</b> Resultado del cribado auditivo en función de la causa de la hipoacusia o presencia de factores de riesgo para la misma. _____	<b>77</b>

## Lista de abreviaturas y siglas

ASSR	Auditory Steady State Responses
CAE	Conducto auditivo externo
CCE	Células ciliadas externas
CMV	Citomegalovirus
CODEPEH	Comisión para la Detección Precoz de la de Hipoacusia
CSS	Conducto semicircular
DAV	Dilatación del acueducto vestibular
EHDI	Early Hearing Detection and Intervention
FN	Falsos negativos
FP	Falsos positivos
FR	Factores de riesgo
HNS	Hipoacusias neurosensoriales
IC	Implante Coclear
IC95%	Intervalo de confianza del 95%
JCIH	Joint Committee on Infant Hearing
LCMV	Lymphocytic Choriomeningitis Virus
NA	Neuropatía Auditiva
OEA	Otoemisiones acústicas
ORL	Otorrinolaringología
p	probabilidad
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PD	Productos de distorsión
PEATC	Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral
PEATCa	Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral Automáticos
POVR	Relación de Varianza Optimizada del Punto
RM	Resonancia Magnética
RN	Recién nacido
RP	Retinosis Pigmentaria
SA	Screening auditivo
TC	Tomografía Computarizada
TEOEA	Otoemisiones acústicas evocadas transitorias
UCIN/UN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales/Unidad de Neonatos
UNHS	Universal Neonatal Hearing Screening
USH	Síndrome de Usher
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VNO	Virus del Nilo del este
VN	Verdaderos negativos
VP	Verdaderos positivos
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
1P	Primera prueba

# DETECCIÓN PRECOZ DE LA HIPOACUSIA, INFLUENCIA EN EL DIAGNOSTICO Y EN EL TRATAMIENTO TEMPRANO

## 1. INTRODUCCIÓN. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

### 1.1 Hipoacusia infantil

**La hipoacusia es** la disminución de la capacidad auditiva. La audición permite al individuo interactuar con el entorno y establecer las relaciones sociales necesarias. La hipoacusia en el niño tiene una gran importancia pronóstica ya que la audición permite el aprendizaje del lenguaje en el niño, siendo imprescindible para el desarrollo del conocimiento.

#### 1.1.1 Consecuencias de la hipoacusia infantil e importancia en el desarrollo del lenguaje

El lenguaje, una de las capacidades humanas más importantes, se adquiere de forma espontánea a través de la audición. **El déficit auditivo en la primera infancia dificulta o impide la adquisición del lenguaje oral y altera el desarrollo del niño, su capacidad de comunicación y aprendizaje,** y a largo plazo, su integración social<sup>1,2</sup>.

La hipoacusia pasa inadvertida en las exploraciones clínicas neonatales habituales. Sus consecuencias, sin embargo, pueden llegar a ser muy graves. Por ello es importante realizar pruebas específicas para la detección y diagnóstico de forma precoz.

El cerebro humano tiene capacidad de aprendizaje, lo que se denomina plasticidad neural. Esta plasticidad es máxima en el periodo neonatal que es cuando se establecen las conexiones neuronales de las vías y centros nerviosos. Se denomina periodo crítico a un periodo específico en el que el organismo muestra una mayor sensibilidad a los aspectos del entorno externo en relación a alguna característica de su desarrollo<sup>3</sup>.

Para la adquisición del lenguaje existe un **período crítico** donde los estímulos auditivos inducen la formación de conexiones neuronales de las vías y centros corticales. Si durante este período la entrada sensorial se ve privada de la audición, el sistema auditivo central sufre una reorganización. La pérdida de información sensorial es sustituida por informaciones de otro tipo (visuales, somatosensoriales, etc.) siendo estos cambios irreversibles.

Si restauramos la audición a una edad temprana podemos proporcionar la estimulación necesaria para preservar las vías y centros de la audición. Las vías auditivas centrales muestran en los primeros años de vida (hasta 3,5-4 años) la plasticidad máxima para la estimulación del sonido<sup>4</sup>. Sin embargo, si el aporte auditivo no se restablece hasta después del período crítico, las vías reorganizadas exhiben características funcionales anormales<sup>5</sup>.

El dominio de la comunicación para los niños con hipoacusia de grado moderado a profundo será mejor a corto y medio plazo si identificamos y tratamos su sordera precozmente<sup>3</sup>. Esto explica la existencia de grandes diferencias en el lenguaje entre los niños que son estimulados tempranamente (0-3 años) y los que se estimulan de forma más tardía. Así, una vez pasado este período crítico, no se observa mejoría en la inteligibilidad del habla aunque se produzca una estimulación auditiva adecuada<sup>6</sup>.

Existen dos **factores fundamentales para un desarrollo adecuado del lenguaje** en niños con hipoacusia: el momento de aparición de la sordera y poder detectarla de una manera precoz<sup>7</sup>.

Los niños con discapacidad auditiva identificados tardíamente presentan un retraso y deterioro significativo en la comunicación oral. La consecuencia de esto se refleja también a largo plazo en el aprendizaje escolar, en la salud mental de los niños y en su calidad de vida<sup>3</sup>. La hipoacusia genera elevados costes, directos e indirectos, por consumo de recursos asistenciales, sociales y familiares. Estos costes dependen de la gravedad de la hipoacusia y de la edad de diagnóstico de la misma.

Una identificación temprana de la hipoacusia permite una mejora en el desarrollo del lenguaje, con menores costes educativos y mayor productividad en la vida posterior del niño. Los niveles de vocabulario fueron significativamente más altos para los niños que cumplieron con las pautas de detección, diagnóstico e intervención precoces (detección de audición en el 1<sup>er</sup> mes, diagnóstico a los 3 meses e intervención a los 6 meses de edad)<sup>8-11</sup>. El cribado auditivo universal tiene un potencial de ahorro económico a largo plazo en comparación a su no realización o con la evaluación auditiva selectiva<sup>12</sup>.

### 1.1.2 Incidencia de hipoacusia

La sordera es el déficit sensorial más frecuente de los países desarrollados<sup>13-15</sup>. **La prevalencia de cualquier grado de hipoacusia** es de un 2-3% de la población infantil<sup>16</sup> y si hablamos de hipoacusia profunda bilateral se estima entre 1 y 3/1.000 recién nacidos<sup>15,17-19</sup>. La prevalencia de hipoacusia adquirida aumenta en neonatos ingresados en unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) hasta 2-4%<sup>20</sup> y en recién nacidos con antecedentes de hipoacusia a un 7-10%<sup>21</sup>. El 50% de los casos de sordera de cualquier grado en neonatos se dan en individuos sin factores de riesgo definidos para la misma. En el 75-80% de los niños con hipoacusia ambos padres son normooyentes<sup>14</sup>.

En cuanto a su etiología, aproximadamente entre el 50-60% de las sorderas infantiles tienen un origen genético mientras que el resto es adquirido o causado por factores ambientales<sup>22</sup>. Dentro de estas causas, distinguimos infecciones congénitas como citomegalovirus (CMV) y otros factores de riesgo como fármacos ototóxicos, hipoxia durante el nacimiento e hiperbilirrubinemia. En algunos casos, hay más de un factor implicado al mismo tiempo y las causas más frecuentes difieren según la edad o la zona estudiada<sup>23</sup>.

El 80% del total de las hipoacusias infantiles están presentes al nacimiento<sup>3</sup>. Los programas de cribado auditivo universal se justifican por la alta incidencia de la hipoacusia y las consecuencias devastadoras para el lenguaje cuando no se detecta precozmente.

### 1.1.3 Clasificación

Las hipoacusias se clasifican dependiendo del tipo de pérdida, severidad, evolución, momento de inicio, con respecto al lenguaje, lateralidad, etiología y frecuencias afectadas entre otros parámetros.

- Tipo de pérdida: Las hipoacusias de conducción son consecuencia de patología en el oído externo y/o la cadena osicular del oído medio. Las hipoacusias neurosensoriales resultan de un mal funcionamiento de las estructuras del oído interno y/o vías auditivas. Las hipoacusias mixtas son combinaciones de ambas sorderas de conducción y neurosensoriales. Las hipoacusias centrales están producidas por daños o disfunciones a nivel del nervio auditivo, tronco cerebral o corteza cerebral<sup>24</sup>.
- Severidad de la hipoacusia: Dependiendo del grado se clasifican en leves (20-40 dB), moderadas (41-70 dB), severas (70-90 dB) y profundas (> 90 dB).
- Evolución: pueden ser estables o progresivas.
- Momento de inicio de la hipoacusia: congénitas o adquiridas (o de inicio tardío).

- Lenguaje: La pérdida de audición prelingual está presente antes de que se desarrolle el habla. La hipoacusia postlingual ocurre después del desarrollo del habla normal. La hipoacusia perilingual es la que aparece en el momento del desarrollo del habla.
- Lateralidad: unilateral si afecta a un solo oído y bilateral si afecta a ambos.
- Causa: genéticas (hereditarias) o no genéticas (ambientales).
- Frecuencias afectadas: baja (<500Hz), media(500-2000 Hz) o alta frecuencia(>2000Hz)<sup>14</sup>.

#### 1.1.4 Etiología

Las causas de hipoacusia en los niños son heterogéneas, pueden ser producidas por factores genéticos o por factores ambientales. Entre un 25 a un 50 % de las sorderas no se puede establecer su etiología<sup>25</sup>.

##### ○ *Hipoacusias genéticas*

Las hipoacusias genéticas suponen aproximadamente un 50% de todas las hipoacusias y representan entre el 50-60% de las hipoacusias infantiles en los países desarrollados<sup>26</sup>.

La mayoría de los casos hereditarios de las sorderas (60-70%) se presenta de forma aislada sin asociar otros trastornos (forma no sindrómica) y aproximadamente en un 30% de los casos asocia a otras malformaciones genéticas (formas sindrómicas). La hipoacusia neurosensorial de origen genético se hereda con mayor frecuencia como un rasgo mendeliano simple autosómico recesivo 75-80%, seguida de autosómico dominante 10-20%, ligada al cromosoma X (1 al 5%) o como herencia mitocondrial (0-2%)<sup>23</sup>.

##### ▪ *Hipoacusias no sindrómicas*

Las hipoacusias neurosensoriales (HNS) autosómicas **recesivas** son heterogéneas, puesto que la mayoría de los genes responsables de las mismas, codifican proteínas esenciales para el proceso de audición normal. Son hipoacusias generalmente congénitas, bilaterales y profundas y frecuentemente no hay antecedentes familiares de sordera. El responsable en más de la mitad de los casos en los países europeos y en los EEUU es un gen llamado GJB2. El gen GJB2 codifica la Conexina 26, importante en la estría vascular durante la transducción mecano-

sensorial del sonido (facilita el transporte de iones entre las células y acopla eléctricamente a las células)<sup>27</sup>. Otros genes implicados son el GJB6 que codifica la Connexina 30. Estos pacientes desarrollan una HNS bilateral no progresiva, de severa a profunda, generalmente prelingual sin afectar la función vestibular. El gen SLC26A4 codifica la pendrina que es una bomba transmembrana de cloruro-yoduro que mantiene la homeostasis de la endolinfa, su presentación clínica incluye HNS prelingual, bilateral, de alta frecuencia y un 20% de los pacientes presentan dilatación del acueducto vestibular. Los niños con dilatación del acueducto vestibular pueden presentar sorderas repentinas tras traumatismo craneales leves<sup>22,28</sup>. Las mutaciones en genes que codifican transportadores de iones y bombas que controlan el pH y la composición iónica de la endolinfa pueden causar el síndrome de Pendred<sup>27</sup>. La otoferlina codificada por el gen OTOF, es una proteína de unión al calcio anclada a la membrana e implicada en la transmisión sináptica de las células sensoriales del oído interno. Las mutaciones de OTOF en humanos pueden dar lugar a un tipo de trastorno del espectro de neuropatía auditiva<sup>27</sup>. En la población española una variante genética de las mutaciones OTOF (Gln829x) podría ser responsables de hasta el 8% de las HNS no sindrómicas autosómicas recesivas<sup>29,30</sup>.

Las hipoacusias hereditarias autosómicas **dominantes** suelen aparecer más tarde, a lo largo de la vida, son menos severas que las recesivas y presentan frecuentemente antecedentes familiares. Entre los genes autosómicos dominantes las mutaciones en los genes WFS1, KCNQ4, COCH, TECTA y GJB2 son los más frecuentes. El gen WFS1 es uno de los genes con múltiples locis, que, dependiendo del tipo de locus o mutación, podría dar como resultado diferentes patrones de herencia donde se incluye una hipoacusia sindrómica responsable del síndrome de Wolfram. Las mutaciones inducen cambios significativos en la estructura de la Wolframina. Estos pacientes desarrollan una HNS de baja frecuencia entre moderada y grave, que aparece en la segunda década de la vida, es bilateral y no progresiva.

El gen TECTA codifica el  $\alpha$  tectorin, un componente proteico no colágeno de la membrana tectorial que recubre las células ciliadas externas, y se ocupa de la transmisión y amplificación del sonido. Su alteración causa una hipoacusia congénita o precoz en la infancia y de frecuencia alta o media (cookie bite, en "U") dependiendo de la ubicación del gen afectado. Es el responsable de hasta un 5% de las HNS autosómicas dominantes en la población española<sup>28</sup>.

El gen KCNQ4 codifica una subunidad de canal de potasio en las células ciliadas externas de la cóclea. Los pacientes presentan HNS postlingual, de moderada a severa, de frecuencias altas y progresiva. Dependiendo del gen mutado puede presentar vértigo o acufenos<sup>22,27,28</sup>.

Las hipoacusias no sindrómicas ligadas al cromosoma X son debidas a mutaciones en el locus DFN3 en casi la mitad de los casos, este locus contiene el gen POU3F4 que codifica un factor de transcripción responsable del síndrome de Gusher. Produce una hipoacusia mixta de moderada a progresiva que se presenta en la primera década de la vida. Puede asociarse a diferentes anomalías del hueso temporal o cocleares (displasia pseudo-Mondini) e hipofunción vestibular<sup>28</sup>.

Algunas mutaciones del **DNA mitocondrial** se manifiestan como una HNS bilateral progresiva y también se han propuesto como responsables de la HNS inducida por aminoglucósidos y de la presbiacusia<sup>22</sup>.

- Hipoacusias sindrómicas

Las hipoacusias **sindrómicas** son sorderas que se presentan con otras patologías asociadas. Aproximadamente el 30 % de las hipoacusias genéticas son sindrómicas<sup>26</sup>.

Entre las formas sindrómicas autosómicas dominantes, el síndrome de Waardenburg es el más común y es responsable del 1-4% de las hipoacusias severo-profundas. Es una enfermedad hereditaria que afecta a las células de la cresta neural y que se caracteriza por HNS, que es su manifestación más frecuente (60%). Produce también alteraciones en la pigmentación en los ojos, pelo, piel y afecta a la estría vascular coclear. El tipo 1 es el más frecuente, asocia HNS bilateral o unilateral (15-20%), con distopia cantorum, puente nasal ancho, hipopigmentaciones en la piel y heterocromía de iris<sup>26,28</sup>. El síndrome de CHARGE es un síndrome autosómico dominante que presenta coloboma, defectos cardiacos, atresia de coanas, retraso del crecimiento y desarrollo, anomalías genitales, hipoacusia y disfunción vestibular. Esta causado por mutaciones del gen CHD7<sup>26</sup>.

El síndrome braquio-oto-renal (BOR) es el segundo más frecuente representando un 2% de las hipoacusias severo-profundas. Se caracteriza por defectos branquiales, otológicos y anomalías renales. La hipoacusia es la principal característica de este síndrome (70-100%) puede ser de conducción, neurosensorial o mixta, y se presenta en la primera infancia o al inicio de la edad adulta<sup>22</sup>.

El síndrome de Pendred es el síndrome autosómico recesivo que más frecuentemente origina hipoacusia. Este trastorno representa aproximadamente 4-8% de las hipoacusias severo-profundas. Las características clínicas incluyen HNS, bocio y defectos estructurales del hueso temporal y del oído interno. La HNS está presente en casi todos los pacientes, suele ser bilateral, profunda y prelingual, aunque en algunos individuos puede desarrollarse más tarde en la infancia y luego progresar. Se

acompaña de diversas malformaciones del oído interno como la displasia de Mondini, dilatación del acueducto vestibular y mal funcionamiento vestibular que afecta al 65% de los pacientes<sup>28</sup>.

El síndrome de Usher (USH) se transmite con herencia autosómica recesiva y es una asociación de HNS bilateral congénita y retinosis pigmentaria (RP) que desarrollará alteraciones visuales. Presenta una prevalencia del 3-6% de las hipoacusias severo-profundas y es responsable de la mitad de las personas sordociegas. El síndrome de USH se subclasifica en tres tipos clínicos, USH1, USH2 y USH3, según la gravedad de HNS, la presencia o ausencia de disfunción vestibular y la edad de aparición de la RP<sup>26</sup>. El Tipo 1 (60%) se define por HNS congénita severo-profunda con disfunción vestibular e inicio de RP en la primera década de la vida<sup>22,28</sup>.

El síndrome de Jervell y Lange-Nielsen, de herencia autosómica recesiva, es poco frecuente y se caracteriza por presentar HNS congénita profunda y un síndrome de QT largo. Es importante realizar ECG en todos los niños con historial de sordera congénita profunda y retraso del desarrollo psicomotor ya que asocia episodios frecuentes de síncope y muerte súbita<sup>28</sup>.

Entre los síndromes que se heredan con herencia ligada a X el síndrome de Alport es probablemente el más conocido y constituye aproximadamente el 1% de hipoacusias severo-profundas. Este síndrome se presenta con HNS de inicio tardío, progresiva y que afecta a frecuencias altas; también se acompaña de nefropatía progresiva, hematuria y anormalidades oculares<sup>22</sup>.

La proporción de hipoacusia causada por la mutación del ADN mitocondrial (mtDNA) es desconocida y, según los diferentes contextos de estudio y poblaciones, se ha informado entre 0 y 2%. Esto incluye hipoacusias tanto sindrómicas como no sindrómicas. En su mayoría son hipoacusias neurosensoriales y generalmente se desarrollan tarde a lo largo de la vida<sup>22</sup>.

o *Hipoacusias adquiridas*

Las causas de las hipoacusias adquiridas son diversas y varían en función de la edad del niño. Es difícil establecer la causa de la hipoacusia sabiendo que normalmente hay más de un factor responsable<sup>3</sup>.

El Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) en el 2007 resumió los indicadores de riesgo de la hipoacusia neurosensorial infantil, recomendados por la Comisión para la Detección Precoz de la de Hipoacusia CODEPEH (Ilustración 1).

Indicadores de riesgo de hipoacusia neurosensorial infantil

**Tabla 2** Indicadores de riesgo recomendados en el 2007 *Position Statement* y actualmente recomendados por la CODEPEH

1. Sospecha de hipoacusia o de un retraso del desarrollo o en la adquisición del habla, del lenguaje
2. Historia familiar de hipoacusia infantil permanente<sup>a</sup>
3. Todos los niños, con o sin indicadores de riesgo, con un ingreso en UCIN mayor de 5 días, incluyendo cualquiera de lo siguiente: oxigenación extracorpórea<sup>a</sup>, ventilación asistida, antibióticos ototóxicos (gentamicina, tobramicina), diuréticos del asa (furosemida). Además, independientemente de la duración del ingreso: hiperbilirrubinemia que requiera exanguinotransfusión
4. Infecciones intraútero como citomegalovirus<sup>a</sup>, herpes, rubéola, sífilis y toxoplasmosis
5. Anomalías craneofaciales, incluidas aquellas que interesan al pabellón auditivo, conducto auditivo y malformaciones del hueso temporal
6. Hallazgos físicos como un mechón de cabello blanco frontal, que se asocian con un síndrome que incluye una sordera neurosensorial o transmisiva permanente
7. Síndromes asociados con hipoacusia o sordera progresiva o de aparición tardía, como la neurofibromatosis<sup>a</sup>, la osteopetrosis y el síndrome de Usher. Otros síndromes frecuentemente identificados incluyen el Waardenburg, Alport, Pendred y Jervell and Lange-Nielsson
8. Enfermedades neurodegenerativas<sup>a</sup> como el síndrome de Hunter, neuropatías sensorimotoras, como la ataxia de Friederich y el síndrome de Charcot-Marie-Tooth
9. Infecciones posnatales asociadas con hipoacusia neurosensorial incluyendo meningitis bacteriana y vírica confirmadas (especialmente los virus herpes y varicela)<sup>a</sup>
10. Traumatismo craneal, especialmente de base de cráneo o fractura temporal que requiere hospitalización
11. Quimioterapia<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Los indicadores de riesgo marcados están asociados con gran probabilidad de hipoacusia de desarrollo tardío.

*Ilustración 1 Indicadores de riesgo de hipoacusia infantil, Núñez-Batalla y col. CODEPEH 2012*

Entre los factores de riesgo perinatales implicados en esta patología se citan: infecciones congénitas, ingresos mayores de 5 días en la UCIN, la administración de fármacos ototóxicos entre otros.

La pérdida auditiva adquirida en la infancia es comúnmente el resultado de **infecciones prenatales por los organismos "TORCH"** (To de toxoplasmosis, R de rubeola, C de citomegalovirus, H de virus herpes simple y adicionalmente la sífilis)<sup>24</sup>.

En los países desarrollados la infección congénita por citomegalovirus (CMV) es la causa más frecuente de pérdida auditiva adquirida. La incidencia de CMV congénito en estos países se encuentra entre 0,5% -0,7% de los recién nacidos<sup>31,32</sup>. La mayoría de neonatos no tiene síntomas aparentes al nacer y únicamente un 10 % desarrollan una enfermedad sistémica. El grado de hipoacusia es muy variable, entre un 8-10% de los casos asintomáticos desarrollan algún grado de hipoacusia<sup>14</sup> y si el CMV es sintomático la HNS aparece en un 64%<sup>32</sup>; en general el riesgo es 4 veces mayor que en un niño no infectado<sup>33</sup>.

El síndrome de rubeola congénita es la causa más importante de HNS adquirida en los países donde no existe programa de vacunación de la rubeola<sup>14</sup>. La infección congénita por toxoplasmosis produce una sordera de inicio tardío y progresiva<sup>6,34</sup>. La ingesta excesiva de alcohol durante el embarazo produce el síndrome alcohólico fetal que origina una hipoacusia neurosensorial. La diabetes gestacional mal controlada también es causa de hipoacusia congénita<sup>6</sup>.

Los lactantes que precisan **ingreso en UCIN mayor de 5 días** presentan riesgo más alto de tener pérdida auditiva neurosensorial<sup>35,36</sup>. Los factores más frecuentemente implicados son: oxigenación extracorpórea, ventilación asistida, bajo peso al nacer, prematuridad, ambiente ruidoso producido en la incubadora, tratamiento con ototóxicos y complicaciones perinatales (incluyendo: encefalopatía hipóxico-isquémica, convulsiones, daño orgánico asociado y retraso de crecimiento intrauterino)<sup>27,35,37</sup>. Los niveles altos de bilirrubina sérica que precisen exanguinotransfusión se consideran un factor independiente a la duración del ingreso en UCIN.

En niños prematuros el riesgo de hipoacusia aumenta a medida que sea menor el peso (1.4%-4.8% de >1500 a <750 gr) y la edad gestacional (1.2-7.5% de 31 a 24 semanas)<sup>38</sup>. La sociedad de pediatría recomienda un seguimiento de estos niños incluyendo monitorización auditiva a los 24 meses de edad<sup>39</sup>. Hasta un 39% de niños con hipoacusia presentan además otros déficits asociados, el más frecuente es el déficit cognitivo seguido de problemas visuales.

Los factores de riesgo postnatales incluyen: la meningitis bacteriana, infecciones de afectación sistémica, quimioterapia o el colesteatoma<sup>25</sup>. Una de las principales causas de sordera postnatal son las meningitis bacterianas. Las causas de hipoacusia postnatal secundarias a **meningitis bacteriana** son causada principalmente por *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*, aunque también puede ser la secuela de infecciones por *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae* y *Enterobacter cloacae*<sup>24</sup>.

### 1.1.5 Prevención de hipoacusia

Actualmente no existe un tratamiento efectivo para la hipoacusia neurosensorial que pueda sustituir las células ciliadas dañadas en el órgano de Corti. Las investigaciones en mamíferos se centran en la colocación de células madre en el oído interno a nivel del órgano de Corti y el utrículo vestibular como los precursores ideales para la regeneración de las células ciliadas <sup>40</sup>.

#### o *Prevención primaria*

La **prevención primaria** se centra en disminuir la incidencia de las sorderas genéticas a través de programas educativos y de prevenir las sorderas adquiridas mediante programas de vacunación.

La homogeneidad genética aumenta la incidencia de enfermedades autosómicas recesivas raras. El riesgo de hipoacusia neurosensorial en matrimonios consanguíneos aumenta hasta un 76% con respecto a matrimonios no consanguíneos<sup>41</sup>. La consanguinidad debe ser desalentada a través de la educación sanitaria informando acerca del efecto adverso del matrimonio interrelacionado<sup>42</sup>.

Con respecto a las hipoacusias neurosensoriales adquiridas pueden ser producidas por diferentes virus. La pérdida de audición puede ser congénita o adquirida, unilateral o bilateral. Ciertas infecciones virales pueden dañar directamente las estructuras del oído interno, otras pueden provocar respuestas inflamatorias que luego causan este daño y otras pueden aumentar la susceptibilidad a la infección bacteriana o fúngica, lo que lleva a la pérdida de la audición. Por lo general, la pérdida auditiva inducida por virus es neurosensorial, aunque se pueden ver pérdidas auditivas de transmisión y mixtas. El tratamiento con terapia antiviral puede limitar el desarrollo de algunas hipoacusias o incluso revertirlas en algunos casos.

En los países desarrollados el CMV congénito ha aumentado su incidencia y ha reemplazando al síndrome de rubeola congénita como causa más frecuente de hipoacusia neurosensorial congénita <sup>14</sup>. Actualmente no existen vacunas efectivas contra el CMV<sup>43</sup> y el ganciclovir es el tratamiento para la HNS de aparición precoz y tardía que resulta de la infección congénita por CMV. El ganciclovir previene la progresión de HNS y algunas veces puede mejorar el estado de la audición. La eficacia del tratamiento antiviral para prevenir el deterioro de la audición en niños con infección asintomática no ha sido demostrada y actualmente no se recomienda su uso rutinario en estos pacientes<sup>44</sup>. La HNS que no responde al tratamiento antiviral puede tratarse con audífonos o implante coclear dependiendo de la severidad de la pérdida auditiva.

La rubéola congénita sigue siendo una causa común de HNS bilateral severa a profunda en áreas sin vacunación rutinaria contra la rubéola. La vacunación de mujeres antes o durante la edad reproductiva es extremadamente efectiva en la prevención de la rubéola congénita en sus hijos. En pacientes no vacunadas o cuyo estado inmunitario es desconocido se debe descartar este diagnóstico mediante determinación de IgM e IgG específicas de la rubeola materna y neonatal<sup>45</sup>.

Otros virus implicados en la hipoacusia son el virus del sarampión y el Varicella Zoster. El pilar de la prevención del sarampión es a través de la vacunación de la triple vírica que se administra en dos dosis, la primera a la edad de 12-15 meses y la segunda a los 4-6 años de edad. La pérdida de audición producida por el virus Varicella Zoster puede mejorar después del tratamiento a base de altas dosis de ambos agentes antiherpéticos y corticosteroides <sup>43</sup>.

Cohen y col. establecen una revisión de las pautas de tratamiento y prevención de sorderas causadas por virus menos habituales. La pérdida auditiva secundaria al Lymphocytic Choriomeningitis Virus (LCMV) se trata con audífonos u otros dispositivos de ayuda auditiva, hay que tener en cuenta que siempre se asocia discapacidad visual severa, lo que obliga a tratar cualquier tipo de hipoacusia<sup>43</sup>. La prevención del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se basa en evitar contacto con sangre infectada y secreciones corporales, el uso de cócteles antirretrovirales reduce la transmisión del VIH de madres infectadas a fetos y lactantes hasta un 48% y la terapia antirretroviral activa puede proteger a los pacientes de infecciones oportunistas que pueden causar pérdida de audición<sup>43</sup>. La hipoacusia secundaria al virus del Nilo del este (VNO) es extremadamente rara, su prevención se centra en los programas de control de mosquitos porque las picaduras de los mosquitos infectados son la vía de infección más común y tampoco hay un tratamiento específico aprobado para pacientes infectados por el VNO<sup>43</sup>.

o *Prevención secundaria*

La **prevención secundaria** en medicina consiste en detectar y aplicar tratamiento a las enfermedades en estados muy tempranos. La intervención tiene lugar al principio de la enfermedad, siendo su objetivo principal el impedir o retrasar el desarrollo o las consecuencias de la misma.

**CRITERIOS PARA PROGRAMA DE CRIBADO O SCREENING:**

- ⇒ Relativos al problema de salud:
  - o Problema importante de salud
  - o Enfermedad bien definida y con historia natural conocida
  - o Periodo de latencia detectable
  - o Intervenciones de prevención primaria coste-efectivas implantadas
- ⇒ Relativos a la prueba inicial de cribado:
  - o Prueba simple y segura
  - o Prueba válida, fiable y eficiente
  - o Prueba aceptable
  - o Asumible por el sistema sanitario
- ⇒ Relativos al diagnóstico de confirmación y al tratamiento
  - o Evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento
  - o Existencia de un tratamiento más efectivo en la fase presintomática
  - o Atención sanitaria habitual optimizada
- ⇒ Relativos al programa
  - o Evidencia de eficacia
  - o Beneficio que supere los potenciales riesgos
  - o Población diana bien definida
  - o Coste equilibrado
  - o Programa completo aceptable
  - o Evaluación y calidad
  - o Programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud

*Ilustración 2 Criterios para un programa de cribado. Documento marco sobre cribado poblacional 2010<sup>46</sup>*

La pérdida auditiva cumple todos los criterios para detección neonatal universal:

- ⇒ La prevalencia de la hipoacusia es alta y en la mayor parte de los casos está presente en el momento del nacimiento.
- ⇒ Se trata de una enfermedad que durante los primeros años no tiene una clínica evidente.
- ⇒ Si no se diagnostica precozmente y se interviene adecuadamente, tiene efectos muy graves en todos los ámbitos del desarrollo para los niños afectados.
- ⇒ Las técnicas utilizadas para detectarlo son precisas, objetivas, fiables, baratas y fáciles de realizar<sup>47</sup>.
- ⇒ Existe un tratamiento eficaz que aplicado precozmente permite un adecuado desarrollo e integración del niño con hipoacusia.

Así, mientras que la prevención primaria es limitada en el campo de la sordera neonatal, la prevención secundaria, es decir: la detección diagnóstico e intervención precoz en el niño con déficit auditivo disminuye la discapacidad secundaria a la falta de lenguaje y del desarrollo educativo que aparece en los pacientes hipoacúsicos<sup>3</sup> y es la base para el establecimiento del cribado auditivo.

## 1.2 Screening auditivo

### 1.2.1 Finalidad del cribado auditivo

**La finalidad del cribado auditivo universal** consiste en diagnosticar todas las hipoacusias neonatales permanentes, neurosensoriales o conductivas (por alteración anatómica del oído externo y/o medio), unilaterales o bilaterales, mayores de 40 dB HL<sup>48</sup>. Según las **directrices del Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) 2000** avaladas por otros colectivos como la **Comisión para la detección precoz de la hipoacusia (CODEPEH)**<sup>49</sup>, un programa de detección y atención precoz de la hipoacusia neonatal debe seguir las siguientes directrices:

- Todos los bebés deben tener acceso a una prueba de audición previa del alta hospitalaria y antes del **1<sup>er</sup> mes de edad** (tanto los de maternidad como los ingresados en una unidad de UCIN).
- Todos los bebés que no pasan la prueba de cribado deben tener su confirmación diagnóstica antes de los **3 meses**.
- Todos los bebés con pérdida auditiva permanente deben recibir servicios en los programas de intervención antes de los **6 meses** de edad.
- Todos los bebés que pasan la prueba auditiva pero presentan factores de riesgo para trastornos auditivos o del lenguaje, hipoacusia de aparición tardía, progresiva o fluctuante deben recibir vigilancia auditiva<sup>2</sup>.

Los programas de detección de hipoacusia se introdujeron para reducir la edad de identificación de la sordera. La edad media de confirmación de la hipoacusia disminuye de casi 3 años de media a 3 meses con programas de cribado auditivo neonatal universal<sup>50-52</sup>.

Diferentes estudios proporcionan evidencia científica de que el establecimiento de un programa de detección auditiva proporciona la disminución en la edad de identificación de la hipoacusia, en la edad de inicio de la intervención y que los resultados de la intervención son mejores debido a esto. Los niños con pérdida auditiva y sin discapacidades adicionales cuando se identifican precozmente y son tratados de una manera adecuada, tienen capacidad de desarrollar habilidades lingüísticas prácticamente en el rango normal del desarrollo<sup>3,8,53</sup>.

El acceso al lenguaje oral de las personas sordas viene determinado por el momento del diagnóstico seguido de una actuación inmediata. Actualmente, gracias a la atención temprana y la adaptación protésica precoz junto con la implantación coclear, las consecuencias de la hipoacusia han cambiado radicalmente. La situación educativa de los niños y niñas con hipoacusia se ha normalizado así como su desarrollo emocional y social<sup>49</sup>.

No tiene sentido detectar una sordera precozmente, además de ser poco ético, si no va a ir seguida de un tratamiento temprano y eficaz<sup>3</sup>. Las recomendaciones de la CODEPEH del 2010 recuerdan que el objetivo final de todo cribado y del tratamiento temprano de la hipoacusia congénita es la optimización de la comunicación y del desarrollo social, académico y profesional de cada niño y niña con pérdida auditiva permanente, así como facilitar el acceso precoz y natural al lenguaje oral a través de la audición, aprovechando la plasticidad cerebral de los primeros años de vida y estimulando el desarrollo comunicativo y del lenguaje del niño<sup>49</sup>.

Los indicadores de calidad del cribado universal (CODEPEH 2010) incluyen: una cobertura de más del 95%, realizar el cribado antes del mes de vida en un 95% de los recién nacidos (RN) y que al menos, el 95% de los niños que no superan la primera prueba, sean recibidos. En cuanto a la calidad de la confirmación diagnóstica la tasa de derivación a las pruebas de confirmación debe ser menor al 4 % y tener la confirmación diagnóstica en el 90% de los casos en los primeros 3 meses de vida. Los indicadores de calidad en el tratamiento implican la instauración de Atención temprana antes de los 6 meses en el 90% de los niños con confirmación diagnóstica. La adaptación protésica debe instaurarse al mes de la indicación en el 95% de los candidatos. Se debe iniciar el tratamiento a los 45 días del diagnóstico como máximo y establecer un control del desarrollo cognitivo y lingüístico en el 90% de los niños con pérdida auditiva permanente. En cuanto a los criterios de calidad de seguimiento a nivel epidemiológico el programa debe incluir el registro informático de todos los niños y los resultados de las pruebas en las diferentes fases. Establecer un sistema de monitorización que incluya datos críticos de rendimiento incluyendo la tasa de falsos positivos y tasa de falsos negativos. La metodología de cribado utilizada debe tener una proporción de falsos positivos  $\leq$  al 3% e idealmente el porcentaje de falsos negativos debe tender a cero<sup>54</sup>. También debe existir un control clínico en la consulta de ORL de todos los casos de hipoacusia detectados<sup>3,49</sup>.

## 1.2.2 Población diana

Los primeros programas de cribado de hipoacusia, únicamente dirigían su identificación a **niños** que presentaban **factores de riesgo específicos para pérdida auditiva** (1982, el Joint Committee on Infant Hearing)<sup>47,55,56</sup>. Estos programas conseguían reducir la población de estudio a 8-10 % de la población general. La prevalencia de la hipoacusia en niños con factores de riesgo es de 10 a 20 veces mayor que en la población general y el rendimiento potencial de estos programas sería la detección de un 60% de todos los casos de hipoacusia. En la práctica, sin embargo, este rendimiento era mucho menor. Esto es debido a la dificultad de realizar el cribado a todos los pacientes con factores de riesgo, así, lo que se conseguía en el mejor de los casos, eran coberturas del 45-50%<sup>3,13</sup>.



Ilustración 3 Protocolo de screening auditivo en recién nacidos de alto riesgo. CODEPEH 1996

Existe evidencia de que el screening selectivo pierde y retrasa la detección de la hipoacusia en un importante número de pacientes por lo que no se recomienda actualmente. La detección de hipoacusia selectiva tiene un alto rendimiento de identificación por niño examinado, pero pierde el 50% de los niños con sordera congénita<sup>11</sup>. Los niños con factores de riesgo (FR) tienen una incidencia significativamente mayor de discapacidades asociadas (aproximadamente el 66%) que los niños identificados a través del cribado neonatal auditivo universal UNHS (alrededor del 30%). Los niños con el mayor potencial de éxito, es decir, los niños con pérdida auditiva aislada, son los más propensos a perderse con el cribado de alto riesgo<sup>52</sup>.

Los programas de diagnóstico precoz de la hipoacusia infantil por UNHS se iniciaron a finales de los años 90. En 1994 the Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) recomienda la detección universal de recién nacidos con pérdida auditiva ante la ineficacia del cribado auditivo de alto riesgo<sup>47</sup>. El JCIH en el año 2000 respalda los principios que subyacen los programas efectivos de detección temprana seguida de una intervención precoz en niños con hipoacusia (EHDI de sus siglas en inglés: Early Hearing Detection and Intervention) y proporciona una guía sobre la puesta en marcha y el mantenimiento de este programa con éxito<sup>2</sup>.

En 1999 se desarrolla en España el *Plan Nacional de Prevención de la Sordera Infantil* y en distintos hospitales españoles se empiezan a instaurar protocolos de cribado auditivo universal. En el año 2003 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud recomienda la implantación en todo el ámbito nacional de programas poblacionales de Detección Precoz de la Hipoacusia Neonatal. Ese mismo año el Ministerio de Sanidad publica el Libro Blanco sobre la Hipoacusia. En 2010 la CODEPEH actualiza las recomendaciones fundamentales para el desarrollo de estos programas de cribado<sup>49</sup>.

A nivel de nuestra comunidad en el año 1999 arranca el *Programa de Detección Precoz de Hipoacusias en Recién Nacidos de la Comunitat Valenciana*<sup>1</sup>. Se alcanza el cribado universal en todos los hospitales públicos valencianos en el año 2008.

En el Hospital La Fe de Valencia se puso en marcha el cribado universal en el año 2002. Previamente, se realizaba solo en población de riesgo.

### 1.2.3 Métodos y técnicas de cribado auditivo

Actualmente se dispone de **técnicas sencillas, incruentas**, de fácil manejo y con la suficiente eficacia para ser utilizadas en la detección precoz de hipoacusias en los recién nacidos. Las otoemisiones acústicas provocadas, los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral automáticos y los potenciales de estado estable están reconocidos como tecnologías aplicables para los programas de cribado auditivo<sup>54,57</sup>. El resultado es obtenido automáticamente con algoritmos estadísticos que han sido validados y contrastados bibliográficamente<sup>58</sup>.

#### o *Otoemisiones acústicas*

**Las otoemisiones acústicas (OEA)** fueron descritas por primera vez por Kemp en 1978. Son sonidos que se generan por un mecanismo fisiológico activo en la cóclea sana, inducidos por la contracción de las células ciliadas externas (CCE). En la práctica clínica, se utilizan las OEA provocadas, que se producen en respuesta a un estímulo auditivo en el conducto auditivo externo (CAE). Esta estimulación, induce una emisión acústica de las CCE, que se extiende desde el órgano de Corti en todas direcciones y también en dirección retrógrada hacia la membrana timpánica. Las OEA pueden ser registradas en el CAE mediante la sonda que las capta mediante un micrófono. Las OEA pueden emitirse espontáneamente, en respuesta a estímulos acústicos de corta duración: Otoemisiones acústicas evocadas transitorias (TEOEA) o en respuesta a dos tonos de estímulo de diferentes frecuencias: Otoemisiones acústicas producidas por productos de distorsión (PD).

Las TEOEA son las más utilizadas para el cribado auditivo. Se diferencian del ruido de fondo porque son reproducibles y son captadas con un intervalo de 20 ms desde que se ha producido el estímulo acústico. Las TEOEA desaparecen cuando existen pérdidas leves de audición coclear o si hay una patología significativa de oído medio<sup>3</sup>. Una excepción importante es la neuropatía auditiva, que se caracteriza por la presencia de OEA y la ausencia de una respuesta auditiva cerebral normal<sup>14</sup>.

El examen de OEA es una prueba muy fiable, presenta una sensibilidad entre 85 y 100% y una especificidad entre 91 y 95%<sup>59</sup>. Es una prueba rápida y aceptable para los padres. Su respuesta es binaria: presencia o ausencia de TEOEA, e indica un umbral auditivo por encima de 30dB. Están indicadas principalmente en el cribado auditivo neonatal del niño sano<sup>60</sup>.

Presenta una alta tasa de falsos positivos en las primeras horas de vida (hasta un 45%). Esto es debido a que la presencia de vórnix y líquido amniótico residual en el CAE hace disminuir su especificidad, lo que obliga a repetir la prueba en los programas de cribado realizado en hospitales con altas hospitalarias en las primeras 48 horas de vida<sup>61</sup>.

o *Potenciales evocados auditivos automáticos*

Los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) es actualmente la prueba objetiva rutinaria, para el diagnóstico en audiología en pacientes que no colaboran. Registra la actividad del nervio auditivo desde su salida coclear hasta el tronco de encéfalo. Es una prueba no dolorosa que utiliza electrodos de superficie para registrar la respuesta eléctrica producida al realizar un estímulo auditivo. El estímulo acústico consiste en clics de 2000 Hz efectuados a través de auriculares preferentemente de inserción y un medidor de velocidad para sincronizar los estímulos. La respuesta es recogida por medio de los electrodos de superficie. Esta respuesta presenta una amplitud débil por lo que el ruido de fondo debe ser eliminado. El paciente debe estar relajado para disminuir el ruido provocado por la actividad muscular, en niños se realiza durante el sueño postprandial o bajo sedación. Como limitaciones tiene que es una prueba de larga duración y es poco sensible para las frecuencias graves <sup>60</sup>.

La tecnología de los primeros aparatos de Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) requerían de la interpretación de audiólogos capacitados. Con la mejora de la tecnología, se introdujeron los Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral automáticos (PEATCa). Estos dispositivos automatizados se diseñaron para la detección auditiva por parte de personas no especializadas, lo que redujo el coste de personal, los errores por mala interpretación de los resultados y el tiempo de la realización de la prueba<sup>3</sup>. Los PEATCa utilizan el mismo principio que los potenciales convencionales. Usan clics a una velocidad de 35-37 por segundo, con un rango de frecuencia amplio y a una intensidad de 35 dB HL. El resultado se basa en la presencia o ausencia de la "Onda V", lo que da lugar a un resultado de pasa o no pasa. El tiempo de examen oscila normalmente entre 4-8 minutos. Actualmente en los equipos de PEATCa más modernos la tasa de presentación de repetición/estímulo y el método estadístico utilizado para analizar las respuestas mejoran la respuesta electrofisiológica en la prueba consiguiendo disminuir el tiempo de prueba<sup>62</sup>.

A diferencia de las OEA no se ven afectados por la presencia de detritus en el CAE, presentando un índice de falsos positivos del 2% en las primeras horas de vida. Es especialmente útil en neonatos patológicos ya que es capaz de detectar la presencia de neuropatía auditiva, donde la función coclear está conservada y la alteración es debida a una disfunción neural<sup>61</sup>.

Los PEATCa se utilizan en el cribado auditivo neonatal<sup>60</sup>. También son utilizados como segunda fase en programas de cribado basados en OEA y para el screening auditivo (SA) en pacientes con factores de riesgo, donde la neuropatía auditiva es más frecuente.

### ○ Comparativa OEA/PEATCa

Si comparamos las dos técnicas, ambas presentan ventajas e inconvenientes por lo que deben utilizarse dependiendo de las características del centro hospitalario.

La rapidez es la mayor ventaja de las OEA (2-7 minutos), es reproducible, no invasivo, automatizado y muy fácil de realizar por personal no especializado. Se debe realizar la prueba en silencio, porque se ve muy afectada por el ruido de fondo. Presenta una alta tasa de falsos positivos (1-19%) lo que obliga a realizar una segunda fase para disminuir los índices de referencia a la fase diagnóstica. Las OEA se originan en las CCE de la cóclea y así su presencia, refleja la integridad del oído externo, medio e interno sin detectar problemas en el resto de la vía auditiva. En pacientes donde existe actividad coclear funcional, pero daño o inmadurez en las vías auditivas superiores, las OEA podrían dar falsos negativos. Dichos casos son raros, pero es más probable que se encuentren en pacientes procedentes de Unidad de cuidados intensivos neonatales/unidad de neonatos (UCIN/UN) que en la población de nacimiento normal<sup>48,60</sup>.

Los PEATCa tienen la ventaja sobre las OEA que presentan mayor sensibilidad y especificidad (sensibilidad 90-100%, especificidad 96%)<sup>63</sup>. Al tener un menor número de falsos positivos no necesita realizar el cribado en 2 fases y reduce el número de pacientes que pasan a la fase diagnóstica, así como el número de casos perdidos<sup>64,65</sup>. Exploran toda la vía auditiva, por lo que es el método ideal para pacientes con riesgo de patología retrococlear (neonatos procedentes de UCIN/UN). Los PEATCa son muy precisos en detectar pérdidas auditivas entre 2000 y 4000 Hz, pero su sensibilidad es baja por debajo de 1000 Hz y por encima de 4000 Hz<sup>60</sup>.

Uno de los inconvenientes de los PEATCa es su mayor coste económico, ya que utiliza elementos fungibles; además, precisa más tiempo para realizar la prueba<sup>60,66,67</sup>. Los falsos positivos en PEATC se deben principalmente a factores mecánicos en el oído medio, inmadurez de la membrana basilar, aumento de mielinización en la vía auditiva o anomalías neurológicas transitorias<sup>68</sup>.

Así, las OEA son más rápidas y cómodas de realizar, aunque a medida que aparecen nuevos aparatos estas diferencias son menores. Granell y col. señalan que la relación coste-efectividad se iguala al presentar los PEATCa un bajo número de falsos positivos y de pacientes remitidos a la fase de diagnóstico<sup>64</sup>, en otros estudios Chiou y col. y Lemons y col. atribuyen mejor relación coste-efectividad a los PEATCa<sup>69,70</sup>. No obstante, tanto el JCIH como en España la CODEPEH recomiendan indistintamente la realización de ambas pruebas en los protocolos de screening universal<sup>2,58</sup>. Los PEATCa se recomiendan en el grupo de factores de riesgo en los que la incidencia de la hipoacusia es mayor y para evitar fallos diagnósticos por la mayor incidencia de neuropatía auditiva en estos pacientes<sup>35,49</sup>.

o *Potenciales auditivos de estado estable*

En la última década los potenciales auditivos de estado estable (ASSR, por sus siglas en inglés Auditory Steady State Responses) han cobrado importancia en la audiolología pediátrica. Su principal ventaja es que realiza una evaluación objetiva de la audición y establece umbrales audiométricos rápidos entre las frecuencias de 0,5 a 4 kHz<sup>71</sup>.

Se define como una respuesta de estado estable a un potencial evocado repetitivo con componentes frecuenciales que permanecen constantes en amplitud y fase en el tiempo. Estas respuestas son generalmente provocadas por estímulos que ocurren lo suficientemente rápido por lo que la respuesta a cualquier estímulo se superpone a las respuestas de los estímulos precedentes.

Para fines audiométricos, las técnicas de estado estable tienen ventajas definidas sobre los convencionales para determinar los umbrales específicos de frecuencia<sup>72</sup>. Los ASSR permiten evaluar toda la vía auditiva, al igual que los PEATC pueden detectar los trastornos auditivos en todo tipo de población (con o sin factores de riesgo), con la ventaja de ser más específicos en frecuencia y de ser más fácilmente automatizables<sup>73</sup>. Los ASSR se utilizan para determinar el tipo de pérdida auditiva, para establecer una línea de base para un seguimiento adicional y para proporcionar la información necesaria para iniciar el ajuste del dispositivo de amplificación<sup>35</sup>.

Actualmente, el registro del ASSR de conducción simultánea de aire y hueso permite su uso en el contexto de un programa de cribado auditivo. Presenta como ventajas su objetividad, el aumento de la eficiencia diagnóstica al diferenciar entre la pérdida auditiva conductiva y la pérdida neurosensorial y la detección de las pérdidas auditivas de baja frecuencia gracias a la especificidad de frecuencia intrínseca de los ASSR<sup>71,74</sup>.

#### 1.2.4 Protocolos de screening auditivo

Habitualmente los programas de screening auditivo diferencian a la población en dos subgrupos que se dividen en función de si existen o no factores de riesgo para hipoacusia, en cada uno de ellos se realizará un protocolo diferente.

La mayoría de los programas en RN sano usan un cribado en dos fases, la primera fase del examen de detección se realiza en los primeros días de vida, antes del alta hospitalaria. Las principales pruebas de detección en esta fase son las TEOEA y los PEATCa. Cuando un niño no pasa la prueba inicial pasa a la segunda fase. La segunda fase se realiza entre 2 y 8 semanas después del alta y consiste en la repetición de una de estas pruebas o el uso secuencial de las mismas<sup>75</sup>. El protocolo de screening auditivo secuencial con OEA-PEATCa puede reducir sensiblemente el número de falsos positivos en RN sano ya que los potenciales se ven menos afectados por las disfunciones del oído externo<sup>76</sup>. Esta segunda fase, busca disminuir el índice de referencia a la fase diagnóstica especialmente en programas que utilizan OEA. Las repeticiones de las pruebas pueden retrasar el diagnóstico y aumentar el número de pérdidas de los pacientes en el seguimiento, siendo esto una de las principales debilidades de este método. Algunos centros optan por realizar directamente PEATCa en una sola fase para evitar estos inconvenientes<sup>59</sup>.

En los RN con FR el protocolo a seguir es diferente. Las características específicas de este grupo hacen que sea recomendable realizar el screening auditivo con PEATCa<sup>35,49</sup>. Se recomienda combinar las dos pruebas OEA + PEATCa para poder caracterizar los casos de neuropatía auditiva<sup>77</sup>. Los pacientes con factores de riesgo que no pasan el cribado auditivo son remitidos directamente a la fase diagnóstica ya que en este grupo, con frecuencia, las pruebas de detección se retrasan al tener prioridad otros problemas de salud<sup>57</sup>.

El momento de realización de la prueba tiene importancia para reducir el número de falsos positivos y presenta implicaciones prácticas en el manejo del recién nacido. Idealmente la prueba se debería realizar justo antes del alta para reducir el riesgo de pérdidas.

Realizar las pruebas de audición durante la estancia hospitalaria permite combinarlas con otros exámenes neonatales, como la prueba del talón, y así desarrollar una visión coordinada de la política de detección del recién nacido. La tasa de falsos positivos en OEA/PEATCa es mayor antes de las primeras 48 horas, por lo que la tendencia actual de realizar las altas hospitalarias cada vez mas temprano, contribuye a aumentarla<sup>57</sup>. Es recomendable en los recién nacidos ingresados en UCIN/UN realizar las pruebas auditivas, una vez el paciente este estable y no existan factores que puedan cambiar su estatus auditivo<sup>57</sup>.

Los casos detectados pasan a la fase de diagnóstico donde se debe confirmar la hipoacusia con el uso de potenciales clínicos antes del tercer mes de edad. Finalmente, todos los bebés identificados con una pérdida auditiva deben recibir una intervención temprana apropiada tras la confirmación diagnóstica y preferentemente antes de los 6 meses de edad.

No hay un protocolo común de cribado auditivo neonatal universal. La JCIH recomienda que cada país siga las recomendaciones más importantes y cree su propio protocolo de acuerdo con las posibilidades administrativas regionales, las decisiones gubernamentales y su presupuesto<sup>59</sup>. En la Comunidad Valenciana estos son los algoritmos que se utilizan en el RN sano (Ilustración 4) y RN con factores de riesgo (Ilustración 5) tras las últimas modificaciones (Decreto 218/2018).

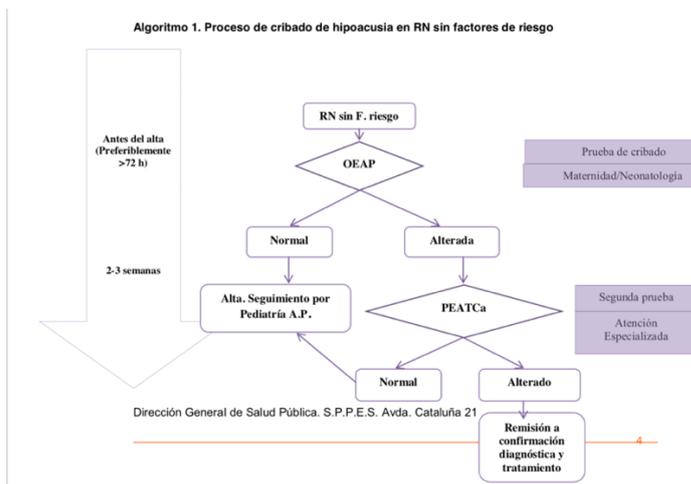


Ilustración 4 Algoritmo Cribado Auditivo niño sano. DECRETO 218/2018, de 30 de noviembre: del Consell por el que se regulan los programas de cribados neonatales en la Comunitat Valenciana, detección precoz de la hipoacusia neonatal y cribado neonatal de enfermedades congénitas.

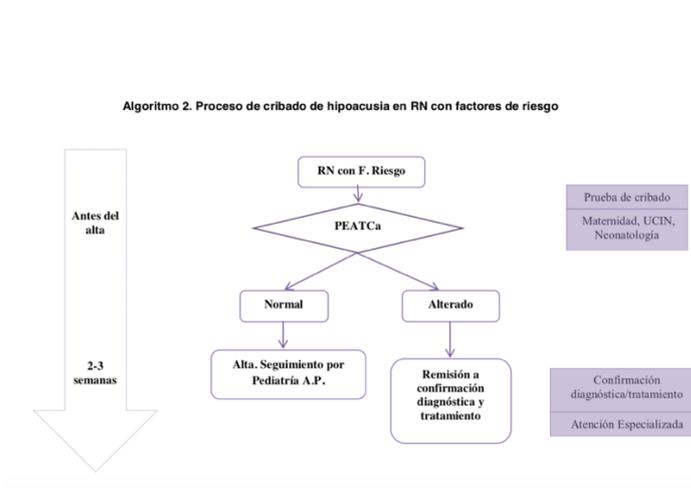


Ilustración 5 Algoritmo Cribado auditivo en RN con factores de riesgo. DECRETO 218/2018, de 30 de noviembre: del Consell, por el que se regulan los programas de cribados neonatales en la Comunitat Valenciana, detección precoz de la hipoacusia neonatal y cribado neonatal de enfermedades congénitas.

### 1.3 Evaluación audiológica

Los bebés que no pasan la primera fase del screening auditivo al nacimiento y tras cualquier reevaluación posterior debe ser remitidos a la fase diagnóstica para confirmar la presencia de hipoacusia<sup>2</sup>.

Una vez confirmada la pérdida auditiva ha de realizarse una evaluación audiológica exhaustiva y determinarse el grado de hipoacusia para poder iniciar el tratamiento definitivo. La batería de pruebas audiológicas iniciales para confirmar una pérdida auditiva debe incluir medidas fisiológicas y, cuando sea apropiado para el desarrollo, métodos de comportamiento. Se debe realizar una evaluación en ambos oídos, incluso si solo un oído no pasó la prueba de detección. La prueba audiológica más utilizada para la confirmación diagnóstica son los PEATC<sup>57</sup>, normalmente complementados por ASSR.

El diagnóstico audiológico debe realizarse durante los primeros tres meses de vida según las recomendaciones del JCIH<sup>2</sup> y la CODEPEH<sup>49</sup>. Paralelamente al diagnóstico audiológico se debe iniciar un proceso dirigido a identificar la causa de la sordera.

### 1.4 Intervención temprana

Una vez establecido el grado de hipoacusia debe iniciarse el tratamiento de la misma. El objetivo del tratamiento es restaurar la audición mediante diferentes dispositivos tecnológicos: prótesis auditivas, implantes de conducción vía ósea o implantes cocleares.

Los audífonos aumentan la intensidad de los sonidos para que puedan ser percibidos por el paciente en un rango dinámico útil. Los implantes cocleares en cambio restauran la audición en sorderas severas y profundas en los casos donde la amplificación no permite buenos resultados auditivos y un adecuado desarrollo del lenguaje. Los resultados más satisfactorios en implantes cocleares se obtienen en hipoacusias congénitas implantadas precozmente.

Un programa de detección precoz de hipoacusia debe garantizar el diagnóstico y el tratamiento de la misma a los 3 y 6 meses de vida. Esta es la razón de los programas de cribado auditivo neonatal universal<sup>59</sup>. El objetivo principal de la intervención temprana en niños con hipoacusia es restaurar o fomentar las habilidades de comunicación del niño y mejorar el nivel de desarrollo del lenguaje, todo esto influirá en el desarrollo cognitivo y socioemocional.

## 1.5 Screening auditivo y tratamiento de la hipoacusia

La introducción de los programas de cribado auditivo en recién nacidos ha permitido detectar hipoacusias a los pocos meses de edad. Esto posibilita una derivación temprana para evaluaciones e intervenciones audiológicas y permite disminuir la edad de implantación y una rehabilitación precoz.

La edad en que los niños recibieron intervenciones de prótesis auditivas e implante coclear (IC) fue más temprana en los períodos posteriores a la introducción del cribado auditivo universal, en comparación con los períodos precibado. El tiempo desde el nacimiento hasta la recepción del IC puede reducirse significativamente tras la aplicación del cribado auditivo universal <sup>78,79</sup>.

Cumplir los objetivos del JCHI de detección de hipoacusia al mes de edad, diagnóstico a los 3 meses e intervención a los 6 meses (EHDI 1-3-6) está asociado a unos resultados lingüísticos más altos como consecuencia de una identificación rápida de la pérdida de audición y el acceso temprano a la intervención llevando a una activación temprana del IC <sup>10</sup>.

## 1.6 Límites del screening auditivo

Actualmente los programas de screening auditivo (SA) están implantados en todos los países desarrollados y en muchos de los países en vías de desarrollo, sin embargo, existen todavía sorderas que no se detectan precozmente.

Las pruebas de despistaje no siempre detectan deficiencias auditivas en los bebés, en algunos casos los niños superan la prueba de detección aunque en realidad presentan una hipoacusia<sup>59</sup>. Según algunos estudios aunque el SA se realice perfectamente, entre 1 y 2 niños de cada 10 recién nacidos con hipoacusia no serán detectados por el SA <sup>61,80,81</sup>.

### 1.6.1 Falsos negativos

La neuropatía auditiva (NA) es una hipoacusia caracterizada por tener presentes las otoemisiones acústicas y la ausencia o alteración de los potenciales auditivos de tronco cerebral. El cribado auditivo realizado con OEA no detecta esta enfermedad. Afortunadamente la mayoría de las neuropatías auditivas proceden de niños con factores de riesgo que han permanecido ingresados en UCIN y serán cribados con ambas pruebas: OEA y PEATCa <sup>59</sup>.

Las hipoacusias que afectan a frecuencias bajas o las hipoacusias leves, en ocasiones, no son detectadas en el cribado auditivo <sup>82</sup>. La presencia de otitis media serosa en los niños de esta edad hace difícil distinguir una hipoacusia neurosensorial leve de una hipoacusia de transmisión fluctuante.

### 1.6.2 Pérdidas en el seguimiento

Los programas de cribado auditivo tienen su punto débil en el seguimiento de los niños con fallo en las pruebas auditivas<sup>83</sup>. Existe un porcentaje de recién nacidos que no pasaron las pruebas iniciales y no acudieron a completar el diagnóstico de su hipoacusia. El factor determinante de esta situación es la no implicación de los padres en el proceso <sup>59</sup>.

Algunos protocolos de cribado se realizan en varias fases para disminuir los falsos positivos. La introducción de más pasos en el programa reduce la tasa de referencia a la fase de diagnóstico. Sin embargo, la mayoría de los autores admiten que tal intervención generalmente conduce a un aumento de pérdidas durante el seguimiento<sup>84</sup>.

Los niños con patologías asociadas presentan una mayor complejidad en el diagnóstico, pero además, la pérdida de audición recibe una prioridad menor en el contexto de otros problemas médicos <sup>85</sup>.

### 1.6.3 Hipoacusias que se manifiestan posnatalmente:

Existen factores de riesgo postnatales que pueden dar lugar a sorderas tardías, un 0.2/1000 adquiere sordera durante la primera infancia. Estas sorderas se instauran una vez realizado el cribado auditivo y por lo tanto no podrán ser detectadas por el mismo <sup>83</sup>. El JCHI ha determinado 10 indicadores de riesgo de hipoacusia progresiva o de aparición diferida. Estos casos precisan una monitorización auditiva incluso si los resultados de las pruebas SA son normales <sup>19</sup>.

Table 1. Risk Indicators for Audiologic Monitoring for Progressive or Delayed-Onset Sensorineural Hearing Loss, Conductive Hearing Loss, or Both, in Infants (29 Days through 2 Years of Age) with Normal Hearing on Newborn Screening. <sup>a</sup>
Parental or caregiver concern regarding child's hearing, speech, language, or developmental delay
Family history of permanent hearing loss in childhood
Stigmata or other findings associated with a syndrome known to include a sensorineural or conductive hearing loss or eustachian-tube dysfunction
Postnatal infections associated with sensorineural hearing loss, including bacterial meningitis
In utero infections such as cytomegalovirus infection, herpes, rubella, syphilis, and toxoplasmosis
Neonatal indicators such as hyperbilirubinemia at a serum level requiring exchange transfusion, persistent pulmonary hypertension of the newborn associated with mechanical ventilation, and conditions requiring the use of extracorporeal-membrane oxygenation
Syndromes associated with progressive hearing loss such as neurofibromatosis, osteopetrosis, and some forms of Usher's syndrome
Neurodegenerative disorders such as Hunter's syndrome or sensory neuropathies such as Friedreich's ataxia and Charcot-Marie-Tooth syndrome
Head trauma
Recurrent or persistent otitis media with effusion for at least 3 months

<sup>a</sup> Information is from the Joint Committee on Infant Hearing.<sup>21</sup>

*Ilustración 6 Indicadores de riesgo para monitorización audiológica de la pérdida auditiva neurosensorial de aparición progresiva o tardía, pérdida auditiva conductiva, o ambas, en bebés (de 29 días a 2 años de edad) con audición normal en el cribado auditivo <sup>19</sup>.*

#### ○ *Hipoacusias de aparición tardía*

Estas hipoacusias se derivan de factores de riesgo que están presentes antes del nacimiento o alrededor del mismo. Provocan lesiones en el oído interno que no están completamente instauradas en el momento del cribado auditivo<sup>86</sup>. La infección congénita por CMV es una de las principales causas de la sordera de aparición tardía, también tienen riesgo de desarrollarla los grandes prematuros y las asfixias perinatales graves.

Lanzieri y col. en su estudio detectan que el 25% de las infecciones congénitas por CMV asintomáticas desarrollarán una hipoacusia a la edad de 5 años<sup>33</sup>. Si la hipoacusia congénita inicialmente es unilateral tienen un mayor riesgo de desarrollar una hipoacusia de inicio tardío en el oído con audición normal en comparación con aquellos que no presentan hipoacusia durante el primer año de vida. El establecimiento de un cribado neonatal para la infección congénita por CMV y la identificación de estos niños con riesgo de hipoacusia de instauración tardía evitaría la no detección de estas sorderas.

El cribado auditivo normal en recién nacidos muy prematuros no garantiza una audición normal, hay que tener en cuenta la posibilidad de aparición de una hipoacusia de instauración tardía en estos pacientes. Speck y col. realiza un estudio donde un 4,3% de grandes prematuros con resultados normales en el cribado presenta hipoacusia neurosensorial a los 2 años de edad<sup>87</sup>.

#### ○ *Pérdidas auditivas progresivas*

La pérdida auditiva progresiva suele corresponder a hipoacusias hereditarias o estar vinculada a síndromes y trastornos degenerativos. Estos niños presentan pruebas audiológicas normales al nacer y su audición se va deteriorando a lo largo de su infancia<sup>86</sup>. Los niños con antecedentes familiares de hipoacusia tienen casi dos veces más probabilidades de desarrollar una pérdida auditiva postnatal. La heterogeneidad de los genes implicados en la sordera hace que ésta, no siempre se haya desarrollado en el momento del nacimiento<sup>82,88</sup>.

Los niños con anomalías craneofaciales tienen el doble de probabilidades de desarrollar una pérdida auditiva postnatal que aquellos sin ellas. Estos niños precisan una monitorización de su audición durante toda la primera infancia<sup>89</sup>.

o *Pérdidas auditivas adquiridas*

Son sorderas derivadas de lesiones auditivas que se producen después del nacimiento como las causadas por meningitis, ototóxicos o trauma acústico<sup>87,88</sup>. Actualmente se recomienda repetir la prueba de cribado a todos los bebés que precisen un ingreso hospitalario con afecciones asociadas con una posible pérdida auditiva (sepsis, meningitis, tratamiento con ototóxicos, entre otros) durante el primer mes de vida<sup>59</sup>.

Los pacientes ingresados en la UCIN normalmente presentan uno o más factores de riesgo implicados en la hipoacusia y estos permanecen activos durante su estancia en UCIN. Estos pacientes deben cribarse una vez hayan terminado los factores de riesgo y antes del alta hospitalaria. Niños que presentan otras patologías asociadas también sufren retrasos en el diagnóstico sobretodo niños con problemas en oído medio o síndromes asociados. Estas circunstancias retrasan la edad de diagnóstico y el inicio de tratamiento de la hipoacusia<sup>81,90</sup>

La CODEPEH establece recomendaciones para la detección precoz de hipoacusias diferidas<sup>83</sup>:

- Vigilancia de hipoacusia en Atención Primaria
- Evaluar las habilidades auditivas, estatus oído medio e hitos del desarrollo en las visitas periódicas del Programa del “Niño Sano”.
- Vigilancia de la otitis media serosa en el niño cuando se prolonga más de 3 meses.
- Evaluación audiológica en niños con anomalías del desarrollo y del comportamiento.
- Evaluación audiológica en niños con indicadores de riesgo de hipoacusia mínimo una vez entre los 24-30 meses de edad.
- Considerar como factor de alto riesgo tener un hermano con hipoacusia confirmada.
- Remitir a unidad de hipoacusia infantil cuando exista preocupación o sospecha familiar.

Sospecha familiar de sordera <sup>a</sup>	Meningitis bacteriana <sup>a</sup>
Historia familiar de sordera	Síndromes con sordera <sup>a</sup>
Hipotiroidismo	Enfermedades neurodegenerativas <sup>a</sup>
Estancia en UCIN mayor de 5 días	Anomalías craneofaciales <sup>a</sup>
Exposición a ototóxicos	Ventilación con membrana extracorpórea <sup>a</sup>
Ventilación asistida	Traumatismo craneal grave <sup>a</sup>
Otitis persistente	Hiperbilirrubinemia con exanguinotransfusión <sup>a</sup>
Infecciones perinatales (CMV, herpes, rubéola, sífilis y toxoplasmosis) <sup>a</sup>	Quimioterapia

<sup>a</sup> Factor de muy alto riesgo de sordera posnatal.

*Ilustración 7 Factores de riesgo de hipoacusia infantil. CODEPEH 2014*

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA

**Hipótesis: Establecer el número de niños diagnosticados de hipoacusia congénita gracias al screening auditivo y si estos resultados se adaptan a lo descrito en la bibliografía.**

El objetivo es revisar los resultados obtenidos en el programa de screening auditivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia tanto en la población normal como en grupo de riesgo durante un periodo de 14 años.

- Comparación de las técnicas utilizadas en el cribado de la población general y en la población de riesgo. Comparación entre las diferentes etapas del estudio.
- Análisis de la cobertura del screening auditivo universal, número de casos que no han superado el screening auditivo y el índice de referencia a la fase diagnóstica. Criterios de calidad de seguimiento del programa.
- Determinación de la edad media de detección, del diagnóstico y del tratamiento de la misma.
- Determinar la incidencia de hipoacusia en neonatos con y sin factores de riesgo en nuestra área asistencial.
- Causas de hipoacusia detectadas.
- Impacto del SA en el tratamiento de las hipoacusias
- Limitaciones del screening auditivo y sus causas.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1. Diseño del estudio

Estudio *analítico* retrospectivo para evaluar si el programa de screening auditivo del Hospital Universitario La Fe tiene como consecuencia una detección, diagnóstico e intervención precoz de los casos de hipoacusia en la población estudiada.

Estudio *longitudinal* que pretende analizar la evolución de los casos detectados y valorar si ha llevado a la intervención precoz del paciente con hipoacusia.

Estudio *observacional* de casos con hipoacusia y la influencia del programa de screening auditivo en la evolución de estos pacientes.

### 3.2. Metodología

Se realiza un estudio retrospectivo de los pacientes sometidos al programa de detección de hipoacusias en el Hospital Universitario la Fe desde que se inició la recogida de datos de screening auditivo universal hasta la época actual. El estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

El programa de detección precoz de hipoacusia se inició en el Hospital la Fe en el año 1982 con población de riesgo. Con la introducción de nuevos métodos de diagnóstico en el año 2002 se instauró de manera universal. En el año 2005 se inició la introducción de datos en la base de datos de cribado auditivo de la Conselleria de la Comunitat Valenciana.

Análisis descriptivo de los resultados del cribado de hipoacusia neonatal en el Área asistencial del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia entre el 1 de enero 2005 hasta el 31 de diciembre de 2018. El cribado se realizó en el complejo hospitalario La Fe de Valencia.

Criterios de inclusión:

- Recién nacidos pertenecientes al área de población del Hospital Universitario La Fe desde enero de 2005 hasta diciembre de 2018 que hayan nacido en el mismo hospital o sean trasladados durante el primer mes de vida por una patología susceptible de ser tratada en este hospital, aunque no hayan nacido en el mismo. Todos los pacientes tendrán que haber entrado en el programa de screening auditivo del Hospital La Fe antes de los 6 meses de vida.

Análisis descriptivo del programa de implantes cocleares del Hospital Universitario La Fe desde el 2005 al 2018.

Criterios de inclusión:

- Todos los niños diagnosticados con pérdida auditiva de severa a profunda bilateral que recibieron un implante coclear antes de los 5 años entre enero de 2005 y diciembre de 2018. Para cada paciente, reunimos información sobre el método de detección de la hipoacusia, la edad en el momento del diagnóstico, edad en el momento del primer ajuste del audífono y edad en el momento de la implantación coclear. Se han excluido todos los niños diagnosticados de meningitis o infección por citomegalovirus (CMV), porque el inicio de la sordera en este subgrupo podría haber sido muy variable y más tardío en la vida que en los niños con sordera congénita.

### 3.2.1. Aparataje

El screening auditivo se realiza a todos los neonatos a nivel hospitalario antes de ser dados de alta del centro. La técnica utilizada es diferente según el tipo de población estudiada.

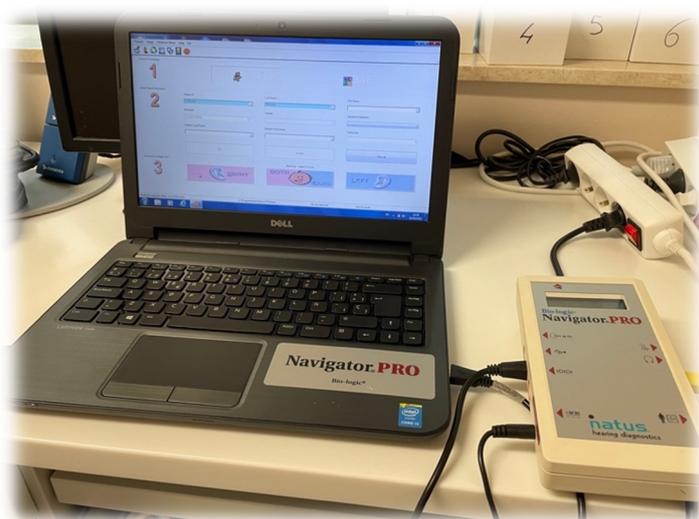
- En los neonatos sin factores de riesgo utilizamos un equipo automático otoemisiones acústicas transitorias portátil:
  - ECOCHECK<sup>®</sup> (Otodynamics Ltd, Herts, England).



*Ilustración 8. Aparato de otoemisiones transitorias Ecocheck (Otodynamics) utilizado para SA en Hospital Universitario La Fe de Valencia.*

El equipo otoemisiones (ECOCHECK<sup>®</sup>), equipo automatizado, emite un estímulo tipo clic de un milisegundo de duración a una intensidad de 84 dB SPL a una frecuencia de 80/s y recoge la respuesta coclear entre 1,6-3,2 kHz. El resultado pasa o no pasa se basa en la detección de otoemisiones evocadas transitorias emitidas en proporción señal/ruido ambiente de mínimo 6 dB.

- En pacientes con factores de riesgo se utilizó:
  - En el primer periodo estudiado comprendido entre 1 de enero de 2005 a diciembre de 2007 potenciales clínicos: Navigator PRO (bio-logic).
  - En un segundo periodo de enero de 2008 a diciembre de 2012 se utilizaron potenciales automáticos: Navigator PRO, programa ABAER (bio-logic).
  - En el último periodo entre enero de 2013 a diciembre de 2018: un equipo de otoemisiones y potenciales evocados automáticos portátil: ACCUSCREEN® (ProABR DE Madsen-GN Otometrics, y software AccuLynk)



*Ilustración 9. Equipo multifunción Navigator Pro utilizado para el cribado auditivo en niños con factores de riesgo.*

Equipo multifunción: Navigator PRO, programa ABAER (bio-logic) con electrodos de superficie colocados en vértex y ambas mastoides. Los parámetros de estimulación son: estímulo de clic, con polaridad alterna, tasa de presentación de 37,1 clics/segundo, intensidad de 35 dB SPL, filtro de paso de banda de 100-1501 Hz, ganancia de 30.000 y ventana de 21:33 ms. Se efectúa un análisis automático de las respuestas analizadas por el equipo, siendo el resultado "PASS" cuando el valor de la Relación de Varianza Optimizada del Punto (POVR) es 3.5 después en un mínimo de 1536 estímulos, o "REFER" cuando el valor de POVR de 3.1 no se mantiene después de una media de dos series de 6144 estímulos.



*Ilustración 10. Equipo portátil Accuscreen (Otometrics) para realizar cribado auditivo tanto con OEA como PEATCa utilizado en Hospital Universitario La Fe.*

El equipo de PEATCa (ACCUSCREEN®) se registró a la intensidad de 35 dBnHL y una tasa de repetición de 55 clics / segundo. Los electrodos se colocaron en el vértex (activo), el cigomático (tierra) y en la posición de la vértebra C7 (referencia).

A los pacientes se le realiza mínimo una prueba de cribado auditivo en ambos oídos y se procede a realizar más pruebas auditivas según el resultado de las mismas siguiendo los protocolos de cada tipo de paciente.

El protocolo de screening universal es diferente en las 3 etapas de tiempo estudiadas:

- Durante los años 2005 a 2007

Niño sano: ECOCHECK. Fallos se repite ECOCHECK

2º fallo de ECOCHECK y niños con FR: PEATC clínicos.

- Durante los años 2008-2012

Niño sano: ECOCHECK. Fallos se repite ECOCHECK

Niño con FR y tercera fase de screening: PEATC automáticos con Navigator Pro: ABAER

- Durante años 2013 a diciembre de 2018

Niño sano ECOCHECK

Niño con FR o fallos 1 fase de RN Sano: PEATC automáticos: ACCUSCREEN

### 3.2.2. Protocolos

**Primera fase:** Se realiza en las primeras 48-78h tras el nacimiento antes del alta hospitalaria. Hemos aplicado el protocolo de cribado establecido en La Comunidad Valenciana consistente en la realización de otoemisiones acústicas transitorias (TEOEA) en ambos oídos a todos los recién nacidos sin factores de riesgo por una enfermera capacitada (dedicada exclusivamente al cribado auditivo).

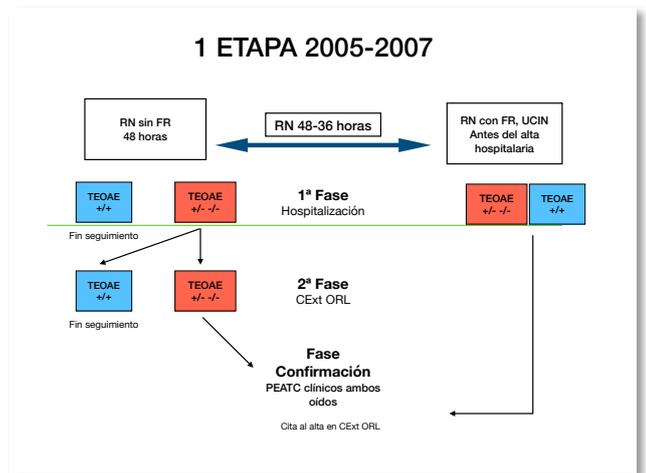
La prueba se realiza en ambiente tranquilo cuando los bebés están dormidos o durante la lactancia. En el caso de una respuesta de “pasa” en ambos oídos, el examen se considera completado. A los RN que “no pasan” TEOEA en uno o ambos se remiten a una segunda fase. Los pacientes nacidos en fin de semana se citan a consultas externas para realizar la prueba de cribado.

A los recién nacidos con factores de riesgo (Indicadores de riesgo auditivo del JCIH, Ilustración 1) se les realizan PEATC.

El protocolo fue diferente durante las 3 etapas del estudio:

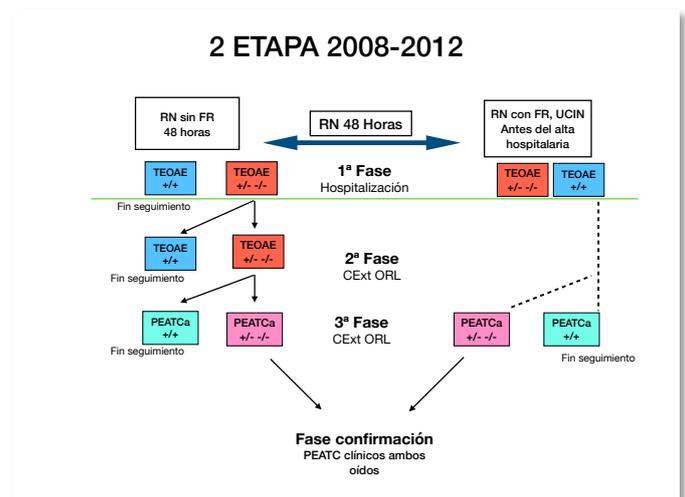
Enero 2005- diciembre 2007: se realizan TEOEA a todos los pacientes antes del alta hospitalaria y se citan para realizar PEATC convencionales a todos los pacientes con factores de riesgo para hipoacusia.

A los RN que pasan la prueba en ambos oídos se considera la prueba completada. Los pacientes que por sus factores de riesgo precisan monitorización auditiva son citados a consultas externas de otorrinolaringología (ORL). Los pacientes que no pasan esta prueba son remitidos a la segunda fase.



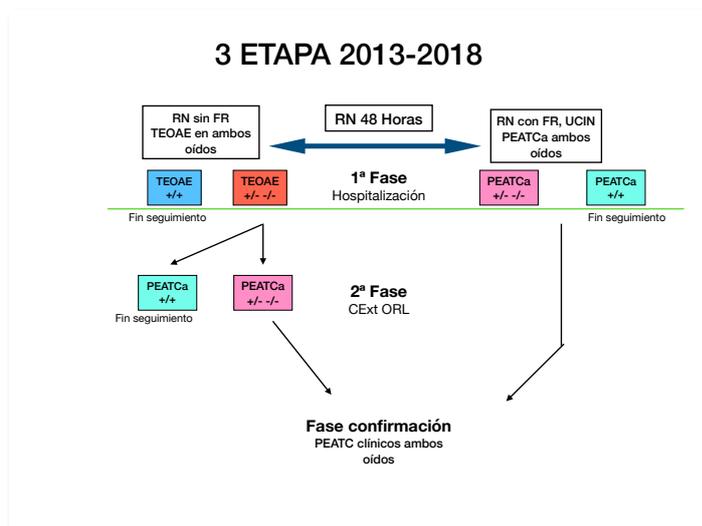
Enero 2008- diciembre de 2012: se realizan TEOEA a todos los pacientes antes del alta hospitalaria y se citan para realizar PEATC automáticos a todos los pacientes con factores de riesgo para hipoacusia.

Los RN que pasan la prueba en ambos oídos se considera la prueba completada. Los pacientes que por sus factores de riesgo precisan monitorización auditiva son citados a consultas externas de ORL. Los pacientes que no pasan esta prueba son remitidos a la segunda fase.



Enero de 2013 a diciembre de 2018: se realizan TEOEA a todos los pacientes antes del alta hospitalaria. Se realizan PEATC automáticos a todos los RN con factores de riesgo previo al alta hospitalaria.

Los RN que pasan la prueba en ambos oídos se considera la prueba completada. Los pacientes que por sus factores de riesgo precisan monitorización auditiva son citados a consultas externas de ORL. Los pacientes sanos que no pasan esta prueba son remitidos a la segunda fase, los pacientes con FR son remitidos a la fase de confirmación.



### Segunda fase:

Enero 2005- diciembre 2007: Los RN sanos que no pasan la primera fase o los que son dados de alta durante el fin de semana se les realiza una segunda prueba de cribado con TEOEA en el servicio de ORL, previa citación, a lo largo del primer mes de vida. Los que pasan la prueba son dados de alta. Los que no pasan por segunda vez la prueba se remiten a la fase de confirmación.

Enero 2008- diciembre de 2012: Los RN sanos que no pasan la primera fase o los que son dados de alta durante el fin de semana se les realiza una segunda prueba de cribado con TEOEA en el servicio de ORL, previa citación, a lo largo del primer mes de vida. Los que pasan la prueba son dados de alta. Los que no pasan por segunda vez la prueba se remiten a una tercera fase.

Enero de 2013 a diciembre de 2018: Se citan a las 2 semanas y se realiza PEATC automáticos a todos los pacientes que no pasan las TEOEA en la primera fase. Los RN que pasan la prueba son dados de alta y los que no la pasan se remiten a la fase de confirmación.

### **Tercera fase**

Solo se realizó durante la segunda etapa estudiada entre enero de 2008 y diciembre de 2012. En esta fase se citaban a los pacientes que no había superado la segunda fase y los pacientes con factores de riesgo para realizarles PEATC automáticos. Los RN que pasan la prueba en ambos oídos se considera la prueba completada. Los pacientes que por sus factores de riesgo precisan monitorización auditiva son citados a consultas externas de ORL. Los pacientes que no pasan esta prueba son remitidos a la fase de confirmación.

### **Fase de confirmación:**

En caso de que los pacientes no pasan la fase de cribado son estudiados en el servicio de otorrinolaringología para su evaluación audiológica. Se recoge historia clínica, otoscopia, otoemisiones, reflejo estapedial, impedanciometría, PEATC clínicos y si se confirma la hipoacusia, Potenciales de estado estable (ASSR) utilizando estímulos específicos de frecuencia.

Los resultados de las distintas fases del programa son introducidos en una base de datos de screening auditivo de la Conselleria de Sanitat de la Comunitat Valenciana.

De acuerdo con los umbrales de onda V obtenidos en PEATC, clasificamos las hipoacusias en leves (hasta 40 dB nHL), moderadas (41-70 dB nHL), severas (71-90 dB nHL) y profundas (>90dB nHL).

### 3.2.3. Fuentes de datos

Los datos clínicos se recogieron de dos fuentes fundamentales:

- Base de datos de screening auditivo de la Conselleria de Sanitat de la Comunitat Valenciana. En esta base de datos se registran los siguientes datos: número de recién nacidos vivos, cantidad de niños que han sido cribados, número de niños con respuesta “pasa”, número de niños con resultado “no pasa”, número de niños que pasan la segunda fase, número de niños con factores de riesgo, número de niños remitidos a fase de confirmación y número de hipoacusias detectadas. Edad screening auditivo, edad de recribado, edad de diagnóstico.
- Revisión de historias clínicas en niños con hipoacusia Hospital La Fe.

### 3.2.4 Etiología

El protocolo para la evaluación diagnóstica de la etiología de la hipoacusia incluye: anamnesis, exploración física, estudio analítico, evaluación radiológica y genética. Durante el periodo de tiempo revisado algunos protocolos diagnósticos se modificaron debido al desarrollo tecnológico o la evolución de la hipoacusia en los niños.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes para obtener datos demográficos, audiometría y los resultados de la evaluación dismorfológica, pediátrica, oftalmológica y neurológica.

Las pruebas de imagen consistieron en tomografía computarizada (TC) del hueso temporal y/o imágenes de resonancia magnética (RM) del oído interno, ángulo ponto-cerebeloso y cerebral. La decisión de obtener imágenes y su modalidad fueron individualizadas dependiendo de las características del paciente.

Las pruebas genéticas moleculares fueron realizadas dependiendo de los hallazgos audiológicos, antecedentes familiares y patología asociada del paciente.

Se realizó estudio de infección CMV congénita mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en saliva u orina. Durante el periodo 2015 al 2018 se utilizó para la prueba saliva o orina recogida antes de los 15 días de vida cuando el paciente no superaba la primera etapa del cribado auditivo. En periodos anteriores al 2015 únicamente se realizaba si había sospecha clínica o si no se conocía la causa de la hipoacusia.

Se realizaron pruebas adicionales cuando existían síntomas asociados para completar el estudio etiológico: pruebas de orina para detectar hematuria y proteinuria ECG y evaluación de infecciones congénitas diferentes al CMV.

La etiología de la hipoacusia se dividió en diferentes categorías diagnósticas: genética, malformaciones, adquirida y desconocida. Se estableció una causa genética si se confirmaba con una prueba de ADN. Un diagnóstico se clasificó como malformación si se encontró una anomalía causal en las imágenes y no se pudo establecer un diagnóstico genético o sindrómico adicional. Se clasificó como hipoacusia adquirida en los casos que se identificaron factores de riesgo perinatal, postnatal, de inicio tardío o progresivo según el JCIH. Estos factores de riesgo fueron evaluados sistemáticamente y se consideraron causales de la sordera después de la exclusión de otras posibles causas. Cuando las investigaciones de diagnóstico no revelaron una causa relevante, la causa se clasificó como desconocida.

### 3.2.5 Screening auditivo y tratamiento

Para valorar la influencia del screening auditivo en la edad de implantación se estudiaron todos los niños con hipoacusia neurosensorial de severa a profunda bilateral que recibieron un implante coclear antes de los 5 años de edad desde enero de 2005 hasta diciembre de 2018 en el Hospital Universitario La Fe de Valencia.

De cada paciente se recopilaron los siguientes datos: año de implantación, método de detección de la sordera, edad en el momento de diagnóstico, edad de implantación y causa de la sordera. Se excluyeron a los niños con hipoacusias unilaterales, los diagnosticados de meningitis y los de infección congénita por CMV cuya sordera no estaba presente al nacimiento, ya que el inicio de la hipoacusia en este subgrupo es variable.

### 3.2.6 Limitaciones del cribado auditivo

Para determinar las limitaciones del cribado auditivo se estudiaron 188 niños con hipoacusia congénita, que habían recibido un IC antes de los 5 años en el Hospital Universitario La Fe de Valencia durante los años 2005 a 2018. Se excluyeron 17 niños que presentaron una hipoacusia postnatal secundaria a meningitis. Finalmente se realizó el estudio en 171 niños donde se determinó: el método de detección, la edad del diagnóstico, las causas de la hipoacusia y los factores de riesgo implicados en la misma.

### 3.2.7 Análisis estadístico

Los datos se resumieron mediante la media (desviación típica) y mediana (1er, 3er cuartil) en el caso de las variables numéricas y mediante la frecuencia absoluta (%) en el caso de las variables cualitativas. La comparación de la edad de la primera prueba entre las 3 etapas propuestas y la realización de screening, se ajustó una regresión lineal con interacción. Para comparar diferencias del tipo de sordera y etiología con los factores de riesgo, se contrastó mediante test Chi cuadrado. Para la comparación de la edad media según el método de detección de la hipoacusia se utilizó la prueba U de Mann Whitney.

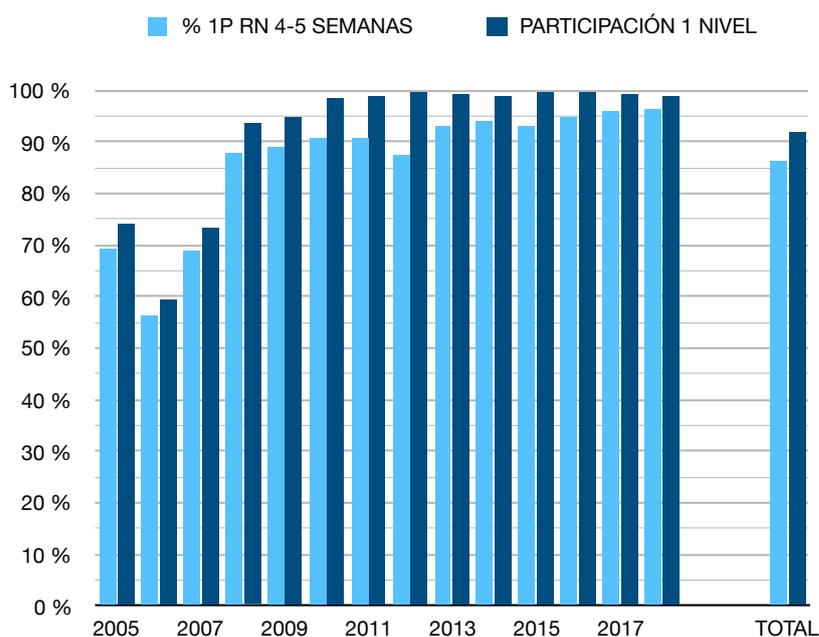
## 4 RESULTADOS

### 4.1 Primera fase del cribado

#### 4.1.1 Cobertura

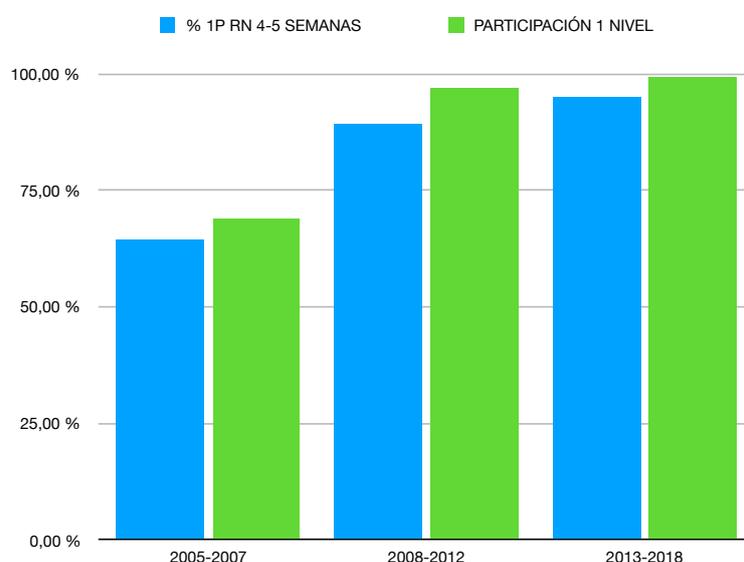
En el área de Salud del Hospital Universitario y Politécnico La Fe Valencia en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2005 y 31 de diciembre de 2018, el número de RN fue de 75688, de los cuales se cribaron 69463, obteniendo una cobertura global del 91,99% en este periodo de 14 años.

En la Gráfica 1 se muestra la cobertura durante el primer mes de vida y la total dividida por cada uno de los años del estudio. Vemos en azul claro la primera prueba realizada durante el primer mes de vida y en azul oscuro la cobertura definitiva.



Gráfica 1 Cobertura total y por años. (IP= primera prueba)

En la Gráfica 2 observamos la cobertura en las 3 etapas de estudio: durante la primera etapa (2005-2007) la cobertura media fue del 68,60%, en la 2ª etapa (2008-2012) fue del 97.87% y en la tercera etapa (2013-2018) fue del 99,32%.



Gráfica 2 Cobertura del cribado auditivo en las tres etapas del estudio.

Comparando las tres etapas del estudio se observa que la cobertura va aumentando significativamente en las diferentes etapas. A partir de la segunda etapa la cobertura es mayor del 95% cumpliendo los criterios de calidad del cribado auditivo.

#### COMPARACION COBERTURA DIFERENTES ETAPAS

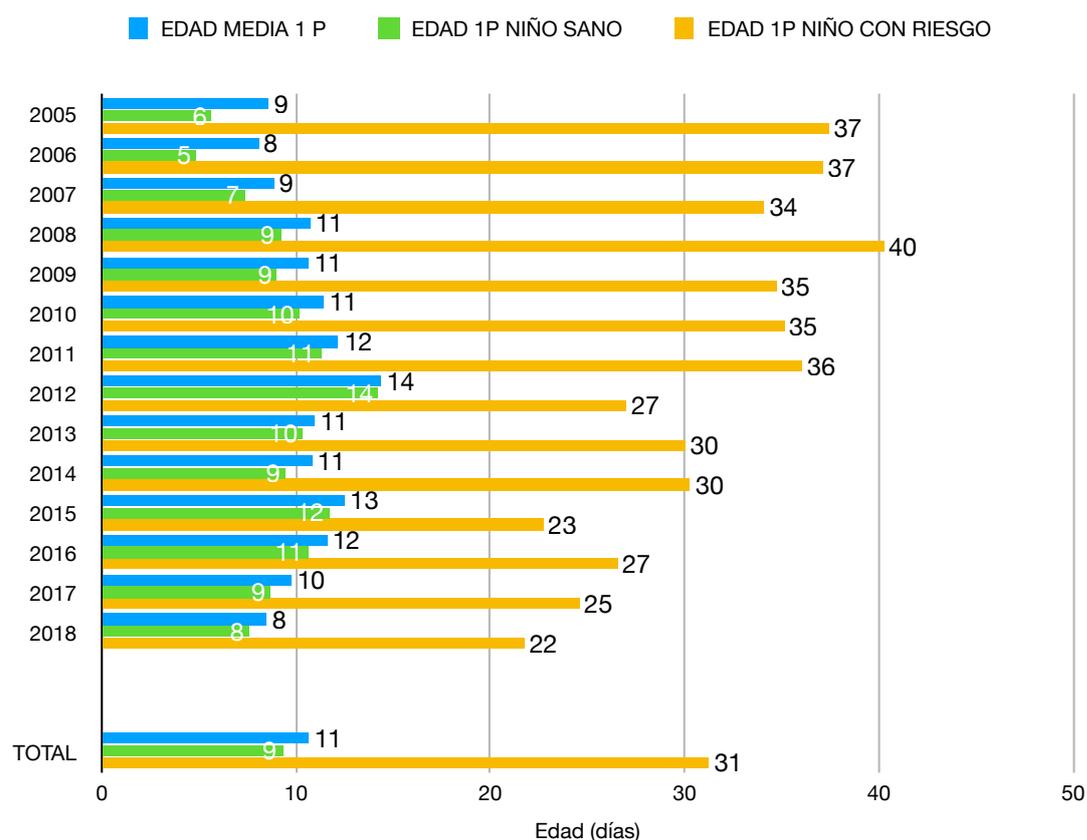
COBERTURA	1ª ETAPA 2005-2007	2ª ETAPA 2008-2012	3 ETAPA 2013-2019	Etapa1-2	Etapa1-3	Etapa 2-3
	68.60%	97.87%	99.32%	IC95% (27.4-29%) p < 0.001	IC95% (30-31.4%) p < 0.001	IC95% (2.3-2-7%) p < 0.001

Tabla 1 Análisis estadístico de la cobertura en las diferentes etapas del estudio. IC95%=intervalo de confianza del 95%, p=probabilidad.

65158 completaron la fase de detección en las primeras 4-5 semanas de vida lo que corresponde al 86,27% del total de los RN. La técnica utilizada fueron otoemisiones transitorias en niño sano y potenciales evocados automáticos en niño con factores de riesgo (Gráfica 1). Siendo el nivel de participación a las 4-5 semanas del 64,31% en a primera etapa, 89% en la segunda etapa y 95% en la tercera etapa (Gráfica 2).

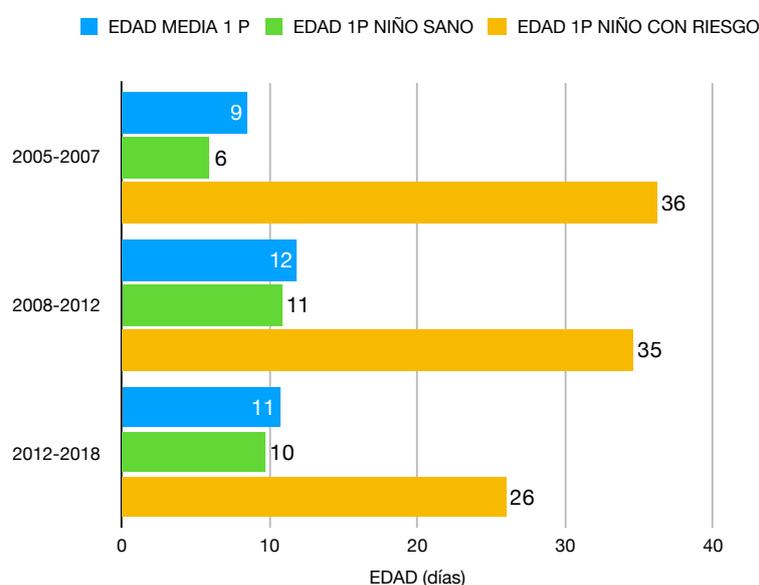
#### 4.1.2 Edad media de SA

Se estudió a lo largo de los años la edad media en la que se realizó el cribado durante la primera fase (Gráfica 3). La edad media global fue de  $11 \pm 16$  días, si lo desdoblamos en RN sanos y con factores de riesgo observamos una gran diferencia en la edad de cribado en los dos grupos: en el RN sano la edad media fue de  $9 \pm 14$  días y en el grupo de riesgo de  $31 \pm 31$  días.



Gráfica 3: Edad media 1 P (primera prueba) por años: edad media de la primera prueba total, en el niño sano y en el niño con factores de riesgo en los diferentes años del estudio.

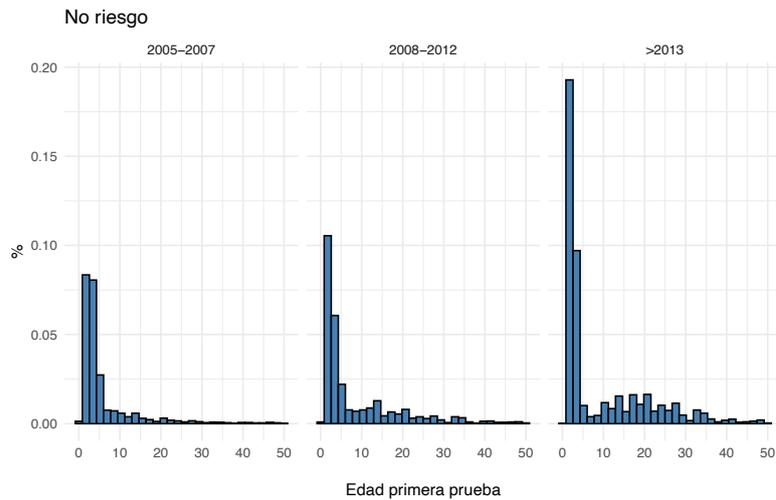
También se observa diferencias importantes en las diferentes etapas estudiadas (Gráfica 4). Se mantienen las diferencias entre el RN sano y el de grupo de riesgo. Durante la primera etapa (2005-2007) la edad media total fue de  $9\pm 17$  días, de  $6\pm 12$  días en el niño sano y de  $36\pm 34$  días en el niño con factores de riesgo. En la segunda etapa (2008-2012) la edad media fue de  $12\pm 18$  días, siendo de  $11\pm 16$  días en niño sano y de  $35\pm 32$  días en niño con factores de riesgo. En la última etapa del estudio (2012-2018) la edad media fue de  $11\pm 14$  días,  $10\pm 13$  días en niño sano y  $26\pm 28$  días en niño con factores de riesgo.



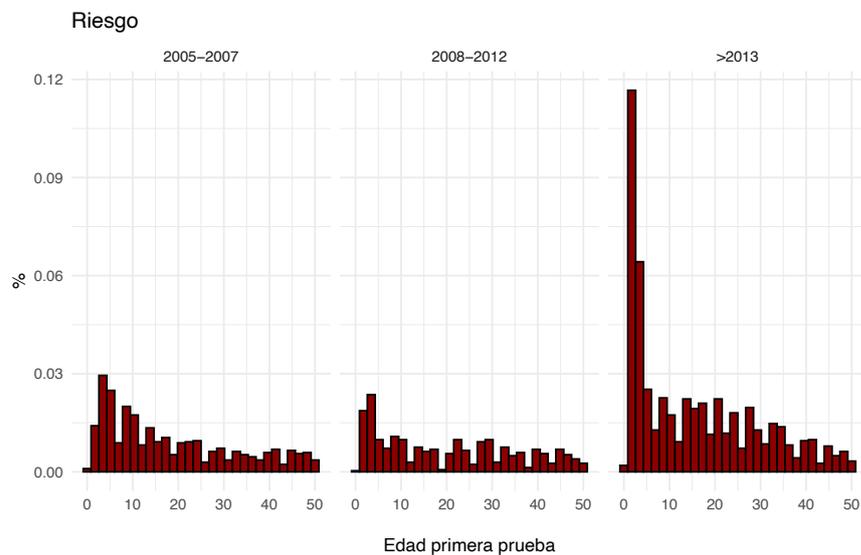
Gráfica 4 Edad de la primera prueba en días en las diferentes etapas del estudio.

No existen diferencias significativas en la edad media de realización de la primera prueba de cribado total, ni en el RN sano a lo largo del estudio. Si que se observa en el grupo de niños con FR un descenso de la misma que es significativo en la última etapa del estudio, pasando de una media de edad de 35 días de la primera y segunda etapa a 26 días en la última. Esto se explica por la utilización de PEATC automáticos portátiles en la última fase del estudio lo que facilitó realizar la prueba en la sala de neonatología previa al alta hospitalaria.

En las siguientes figuras (Gráfica 5 y 6) se muestra el histograma de la edad en la primera prueba de cribado. A mayor altura de la barra indica mayor porcentaje de detección. Se puede apreciar como a partir de 2013 hay un número mayor de cribados en las primeras 48 horas de vida ( $p < 0.001$ ) tanto en el grupo de riesgo como el de no riesgo.



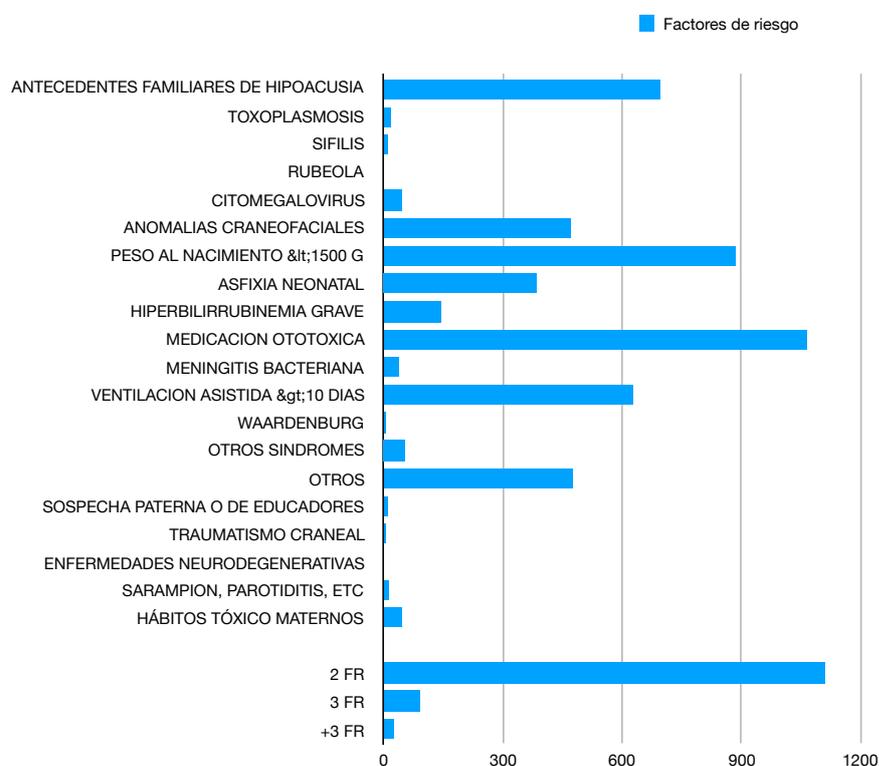
Gráfica 5 Histograma edad primera prueba en pacientes sin factores de riesgo en las 3 etapas del estudio



Gráfica 6 Histograma edad primera prueba en pacientes con factores de riesgo en las 3 etapas del estudio

### 4.1.3 Factores de riesgo

En 3901 RN se encontraron factores de riesgo para hipoacusia, lo que representa un 5,82% de los RN del área de Salud del Hospital Universitario y Politécnico de La Fe. Los factores de riesgo más frecuentemente implicados fueron: la utilización de medicación ototóxica en 1062 RN donde la gentamicina, vancomicina y los diuréticos de asa fueron los fármacos más utilizados; 882 RN presentaron bajo peso (peso al nacimiento de 1500 gramos o menor); 627 RN precisaron ventilación asistida durante su estancia en la UCIN y 695 RN tenían antecedentes familiares de hipoacusia. Un 31,27% presentaban más de un factor de riesgo, 1107 RN presentaban simultáneamente dos factores de riesgo y en 113 RN estaban implicados tres o más factores de riesgo (Gráfica 7).



Gráfica 7 Factores de riesgo distribuidos por frecuencia de aparición.

#### 4.1.4 Primera fase. Tasa de derivación

69464 RN fueron cribados en esta primera fase, 64236 RN (92,47%) pasaron la prueba de cribado y 5228 recién nacidos no pasan uno o ambos oídos y fueron incluidos en la segunda fase, lo que corresponde a un 7,53% del total de los niños cribados (Tabla 2).

DERIVACIÓN A LA 2ª FASE					
AÑO	Nº RN	Nº RN 1 PRUEBA	Nº RN 1 P PASA	Nº RN 1P ALTERADA	TASA DERIVACIÓN
2005	6135	2992	2836	156	5,21 %
2006	6116	3453	3204	249	7,21 %
2007	6525	4784	4541	243	5,08 %
2008	6557	6143	5796	347	5,65 %
2009	5614	5321	4977	344	6,46 %
2010	5002	4913	4467	446	9,08 %
2011	4825	4761	4275	486	10,21 %
2012	5217	5206	4685	521	10,01 %
2013	5272	5240	4776	464	8,85 %
2014	5454	5397	4891	506	9,38 %
2015	5612	5594	5153	441	7,88 %
2016	5586	5582	5196	386	6,92 %
2017	5198	5158	4814	344	6,67 %
2018	4982	4920	4625	295	6,00 %
<b>TOTAL</b>	<b>78095</b>	<b>69464</b>	<b>64236</b>	<b>5228</b>	<b>7,53 %</b>

Tabla 2 Tasa de derivación a la segunda fase distribuidos por años.

En las diferentes etapas estudiadas la tasa de derivación a la segunda fase sería la siguiente (Tabla 3):

- Enero 2005- diciembre 2007: 11229 RN son cribados en esta fase de los cuales 648 no pasan la prueba con una tasa de derivación de un 5,77%. 197 con FR son remitidos a ORL para la realización de PEATC.
- Enero 2008- diciembre de 2012: A 26344 RN se les realiza el cribado, no la superan 2144 RN siendo la tasa derivación de un 8,14%. 163 RN con FR se remiten directamente a la tercera fase para realizar PEATC automáticos.
- Enero de 2013 a diciembre de 2018: 31891 RN se someten al cribado, 2436 RN presentan la prueba alterada, lo que supone un 7,64% de los RN. Los pacientes sanos se les realiza el cribado con TEOEA y 239 RN con FR se les realiza con PEATC automáticos durante su ingreso hospitalario.

DERIVACIÓN A LA 2º FASE EN LAS DIFERENTES ETAPAS

AÑO	TECNICA SA UTILIZADA RN SANO/FR	MOMENTO REALIZACIÓN CRIBADO	Nº RN	Nº RN 1 PRUEBA	Nº RN 1P ALTERADA	TASA DERIVACIÓN
<b>1ª ETAPA</b> 2005-2007	TEOEA/ PEATC CLÍNCOS	48-36 HORAS	18776	11229	648	5,77 %
<b>2ª ETAPA</b> 2008-2012	TEOEA/PEATC AUTOMÁTICOS	<48 HORAS	27215	26344	2144	8,14 %
<b>3 ETAPA</b> 2013-2019	TEOEA/PEATC AUTO PORTÁTILES	<48 HORAS	32104	31891	2436	7,64 %

Tabla 3 Tasa de derivación en las diferentes etapas. (TEOEA=Otoemisiones acústicas transitorias PEATC=potenciales de tronco cerebral)

## 4.2 Segunda y tercera fase de cribado

### 4.2.1 Tasa de participación en la segunda fase

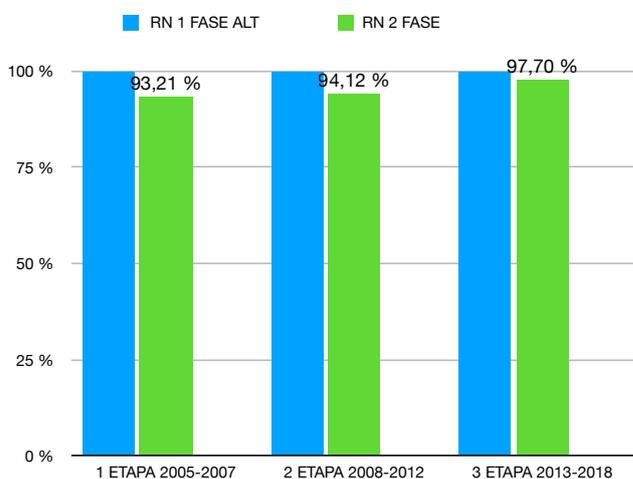
5528 RN no pasaron la primera fase de screening y entraron en la segunda fase. Estos pacientes se citaron en las consultas externas de ORL donde se les realizó la segunda fase del cribado auditivo. A 5202 pacientes se les realizó la prueba, lo que corresponde a una tasa de participación del 95,68% (Tabla 4).

PARTICIPACIÓN 2º NIVEL

AÑO	RN 1 P ALTERADA	RN 2 FASE	PARTICIPACIÓN 2 NIVEL
2005	156	141	90,38 %
2006	249	232	93,17 %
2007	243	231	95,06 %
2008	347	311	89,63 %
2009	344	325	94,48 %
2010	446	414	92,83 %
2011	486	468	96,30 %
2012	521	500	95,97 %
2013	464	453	97,63 %
2014	506	492	97,23 %
2015	441	433	98,19 %
2016	386	373	96,63 %
2017	344	341	99,13 %
2018	295	288	97,63 %
<b>TOTAL</b>	<b>5228</b>	<b>5002</b>	<b>95,68 %</b>

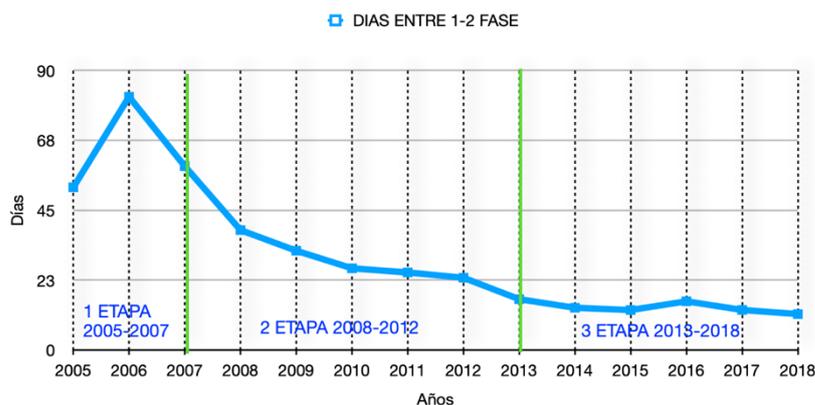
Tabla 4 Participación en la segunda fase por años. (IP=primera prueba)

Estudiando la tasa de participación en los diferentes periodos observamos en el primer periodo 2005-2007 una tasa del 93,21% que mantiene valores similares en el periodo 2008-2012 (94,12%). En el tercer periodo del estudio 2013-2018 se produce un incremento significativo en la tasa de participación con valores de 97,7% (Gráfica 8).



Gráfica 8 Tasa de participación en el segundo nivel en cada etapa del estudio

Analizando el tiempo transcurrido entre la primera fase del cribado y la segunda fase (Gráfica 9) observamos una disminución progresiva a lo largo del estudio. En la primera etapa (2005-2007) este tiempo oscilaba entre 50-85 días, en la segunda etapa (2008-2012) disminuye progresivamente hasta los 21 días y en la tercera etapa (2013-2018) se estabiliza en 14-20 días.



Gráfica 9 Promedio de tiempo transcurrido en días entre la primera y la segunda prueba.

#### 4.2.2 Tasa de derivación a la fase de confirmación

La tasa de derivación a la fase de confirmación consiste en el porcentaje de RN procedentes de la 2ª fase que son remitidos a la fase de confirmación. El protocolo de cribado es diferente en cada uno de los periodos estudiados.

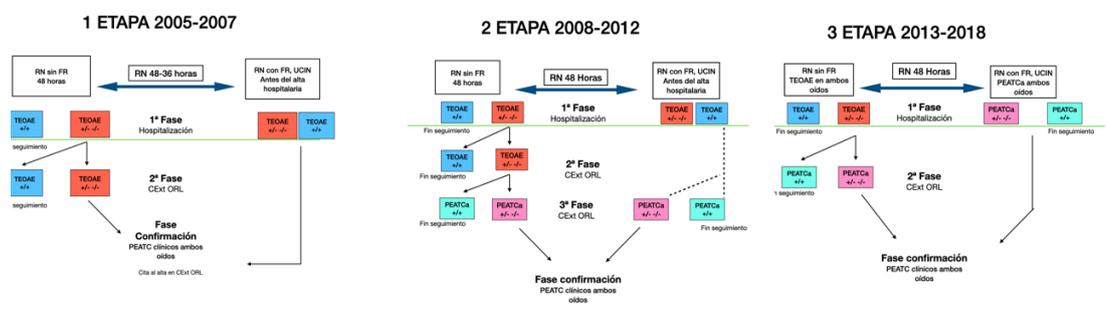


Ilustración 11 Esquemas de los protocolos utilizados en los diferentes periodos estudiados

**Periodo 2005-2007:** Los RN que no pasaron la primera fase se les realizó una segunda prueba de cribado con TEOEA en el servicio de ORL, previa citación, a lo largo del primer mes de vida. Así 648 RN pasaron a la segunda fase de los cuales solo 607 fueron cribados. 380 RN pasaron la prueba y fueron dados de alta. 227 RN no la superaron, y se remitieron a la fase de confirmación, es decir el 37,40% de los RN que no superaron la primera fase.

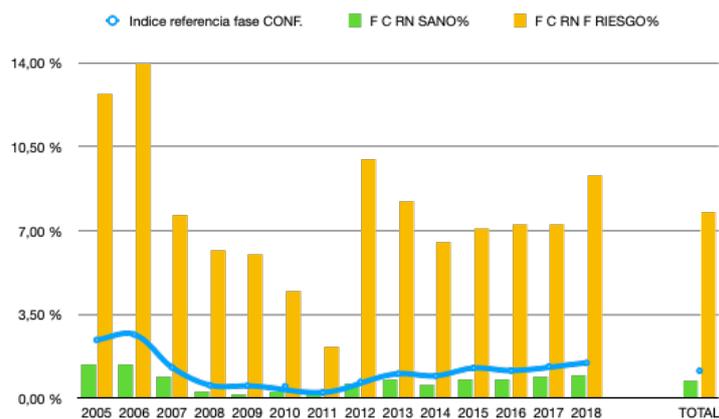
**Periodo 2008-2012:** 3004 pacientes se remiten a la segunda fase: 1897 pacientes sanos y 1107 con FR. Se realizan una segunda fase con TEOEA a 1790 RN sanos, con el resultado siguiente: 1493 pasan la prueba y son dados de alta y 297 se remiten a una tercera fase junto con 1007 con FR, en total 1404 (46,74%). 1217 pacientes pasan la prueba y 135 pacientes son remitidos a la fase de confirmación, lo que corresponde al 7,54% de los RN procedentes de la primera fase.

**Periodo 2013-2018:** Se citan a las 2 semanas y se realiza PEATC automáticos a todos los pacientes que no han pasado la primera fase. Los RN que pasan la prueba son dados de alta y los que no la pasan se remiten a la fase de confirmación. Se les realizó PEATCa automáticos a 2380, 1997 pasaron la prueba y 383 se remitieron a la fase de confirmación, un 16,09% de los pacientes que no pasaron la primera prueba.

## 4.3 Fase de confirmación

### 4.3.1 Índice de referencia

Una vez realizadas las diferentes fases del screening auditivo 745 RN fueron remitidos a la fase de confirmación, 305 RN presentaban FR y 440 eran sanos. Esto representa el 1,07% de todos los pacientes cribados, el 0,72% de los RN sanos y el 7,78% de los RN con FR (Gráfica 10).



Gráfica 10 Índice de referencia a lo largo de los diferentes años. En niño sano, en niño con factores de riesgo y la media por año.

En las 3 etapas estudiadas, debido a los diferentes protocolos utilizados en cada una de ellas el índice de referencia fue diferente (Tabla 5):

Primera etapa (2005-2007): en esta etapa 227 RN fueron remitidos a la fase de confirmación, lo que supone un 2,02% de los RN cribados.

Segunda etapa (2008-2012): se remitieron 135 pacientes, es decir un 0,51% de la población.

Tercera etapa (2013-2018): en esta última etapa se remitieron 383 niños (1,20%).

Este índice permanece por debajo del 4% durante todo el estudio y destaca el periodo 2008-2012 donde el porcentaje es muy pequeño gracias a realizar el cribado en 3 fases.

INDICE REFERENCIA FASE DE CONFIRMACIÓN

	1 FASE	2 FASE	3 FASE	TOTAL NO PASAN	INDICE REFERENCIA F CONFIRMACIÓN
<b>2005-2007</b>	11229	607	-	227	<b>2,02 %</b>
<b>2008-2012</b>	26344	1790	1404	135	<b>0,51 %</b>
<b>2013-2018</b>	31891	2380	-	383	<b>1,20 %</b>
<b>TOTAL</b>	69464			745	<b>1,07 %</b>

Tabla 5 Índice de referencia a la fase de confirmación en los diferentes periodos estudiados.

#### 4.3.2 Hipoacusias. Tasa de detección general

Del total de pacientes estudiados en este periodo de tiempo, 250 niños fueron diagnosticados de algún tipo de hipoacusia. Llamamos tasa de detección general a la cantidad de hipoacusias diagnosticadas con respecto a la población estudiada, en nuestro estudio corresponde al 0,36%. Comparando las diferentes etapas del estudio se observa una diferencia significativa de la capacidad diagnóstica en la tercera etapa con respecto a las dos primeras (Tabla 6).

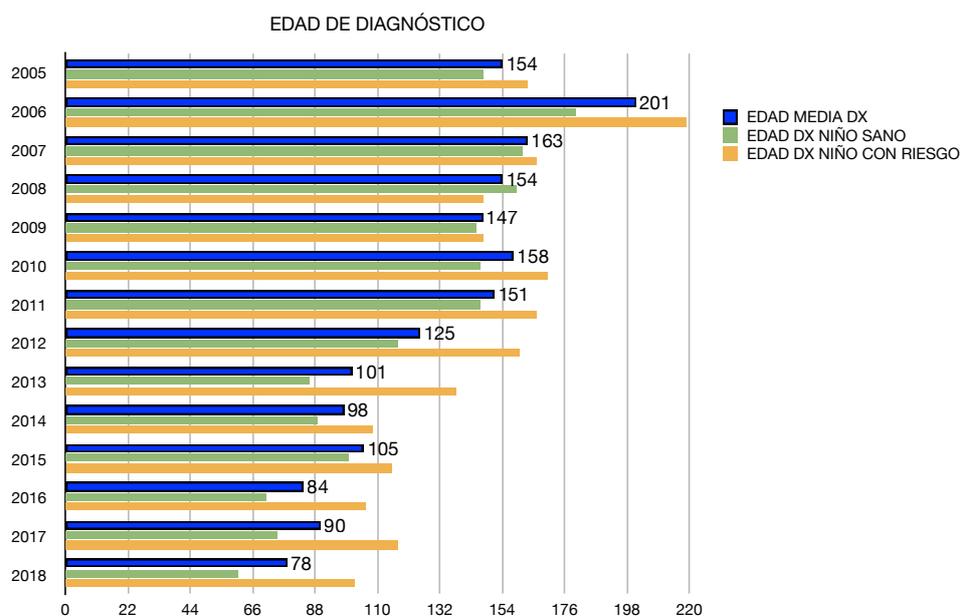
COMPARACION CAPACIDAD DX HIPOACUSIA DIFERENTES ETAPAS

DIAGNÓSTICO HIPOACUSIA	1ª ETAPA 2005-2007	2ª ETAPA 2008-2012	3 ETAPA 2013-2019	Etapa1-2	Etapa1-3	Etapa 2-3
	0.20%	0.25%	0.45%	IC95% (-0.001% 0.2%) p = 0.394	IC95% (0.14% 0.35%) p < 0.001	IC95% (0.1% 0.3%) p < 0.001

Tabla 6 Comparación en las diferentes etapas del estudio de la Tasa de detección general (n° hipoacusias/n° RN) en la población estudiada. IC95%=intervalo de confianza del 95%, p=probabilidad.

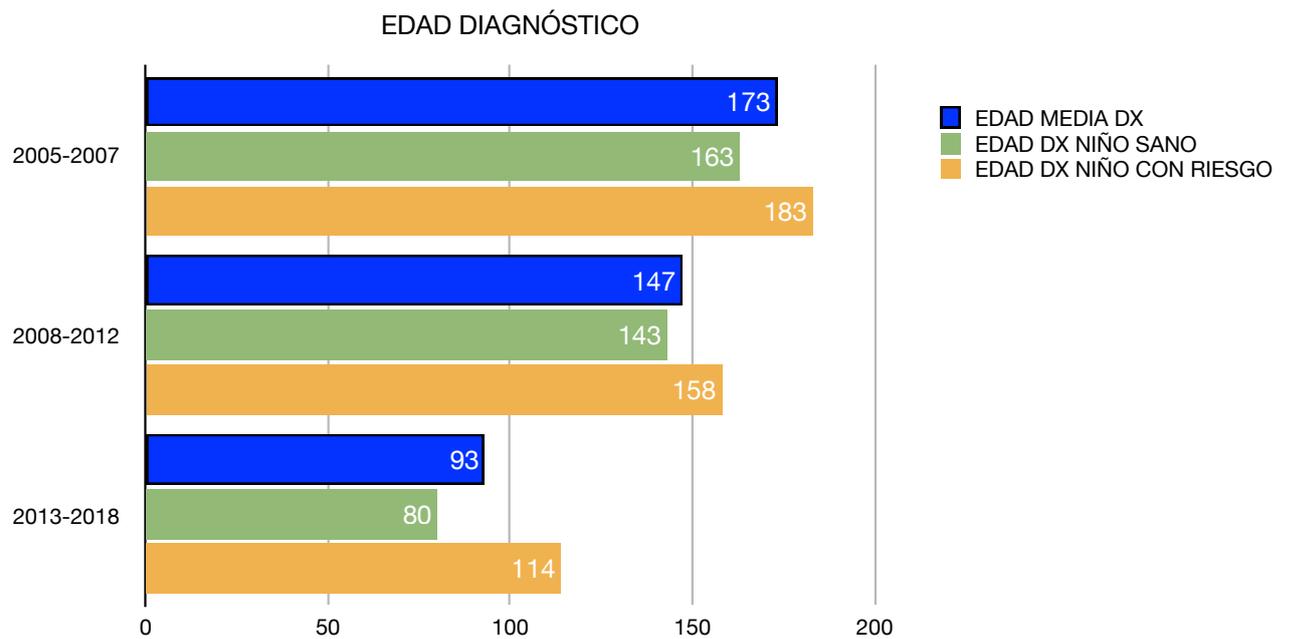
#### 4.3.3 Hipoacusias. Edad de diagnóstico y tratamiento

La edad media de diagnóstico a lo largo de todo el estudio fue de 132 días. La edad de diagnóstico va disminuyendo a lo largo de los años. En los primeros años la media de edad de diagnóstico oscilaba entre 150 y 200 días, en el 2012 se reduce 125 días y finalmente en la ultima etapa del estudio o a partir del 2013 la media de edad de diagnóstico se encuentra ente 75 y 100 días.



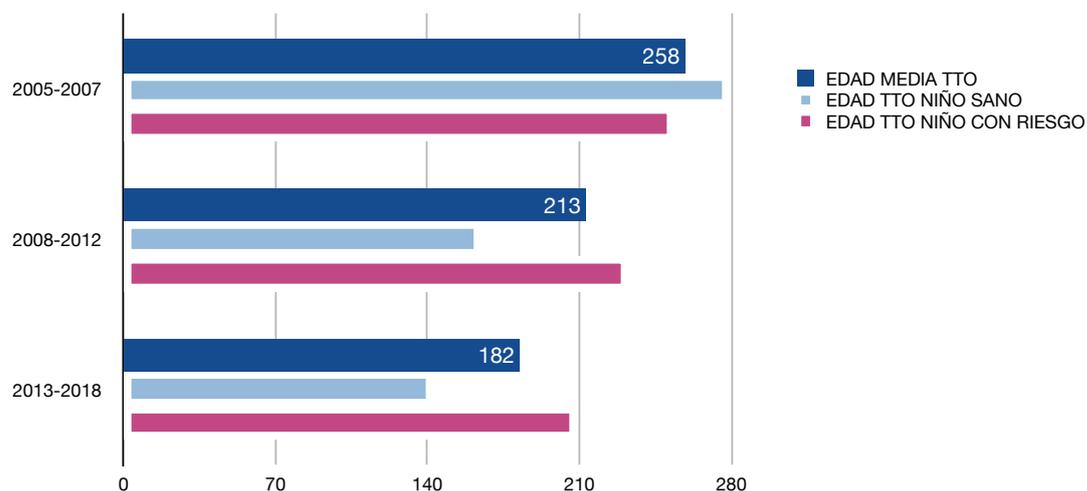
Gráfica 11 Edad media de diagnóstico de hipoacusia a lo largo de los años de estudio. Además, se calcula la edad media de diagnóstico en niños con y sin factores de riesgo.

En la primera etapa del estudio 2005-2007 fue de 173 días, en la segunda etapa del estudio 2008-2012 fue de 147 días y finalmente en la tercera etapa la edad media de diagnóstico fue de 3 meses como recomienda el JCHI y la CODEPEH. (Gráfica 12). El niño sin factores de riesgo presenta una edad media de diagnóstico de 163 días en la primera etapa, de 143 días en la segunda etapa y de 80 días en la tercera. Como es previsible los niños con factores de riesgo se diagnostican más tarde en todas las etapas y se observa una disminución en el tiempo en que son diagnosticadas en la segunda y tercera etapa.



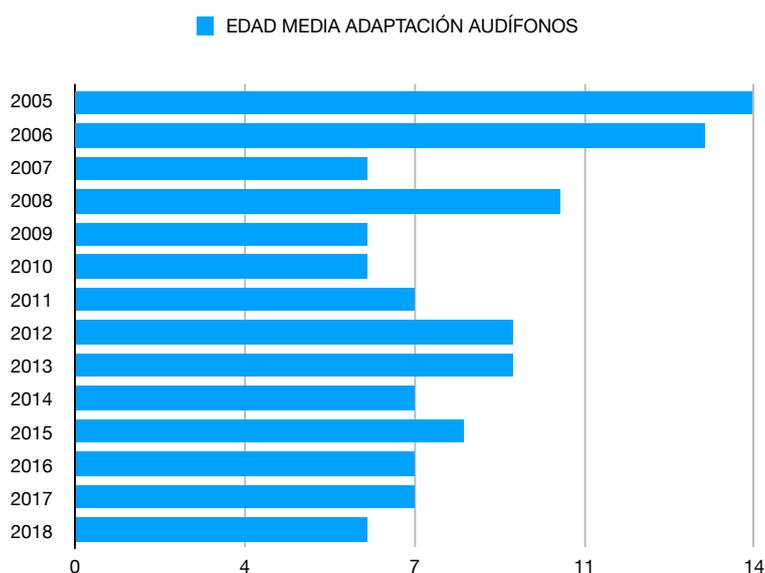
*Gráfica 12 Edad media diagnóstica hipoacusia en las diferentes etapas del estudio*

La edad media de tratamiento a lo largo de todo el estudio fue de 190 días. La edad de tratamiento va disminuyendo a lo largo de los años. En la primera etapa del estudio 2005-2007 fue de 258 días, en la segunda etapa del estudio 2008-2012 fue de 213 días y finalmente en la tercera etapa la edad media de diagnóstico fue de 182 días como recomienda el JCHI y la CODEPEH. (Gráfica 13).



Gráfica 13 Edad media de tratamiento en las diferentes etapas del estudio. Edad de tratamiento en niño sano y con factores de riesgo.

43 niños fueron diagnosticados de sordera neurosensorial profunda bilateral y 35 de ellos recibieron un implante entre los 9 y los 18 meses de edad. 67 pacientes con hipoacusias neurosensoriales de grado moderado y severo precisaron la adaptación de audífonos. La edad media de adaptación de prótesis auditiva disminuye a lo largo de los años estabilizándose en 6-7 meses (Gráfica 14).



Gráfica 14 Edad media de adaptación de audífonos a lo largo del estudio.

#### 4.4 Pérdidas totales a lo largo del estudio

Se contabiliza como pérdidas a los RN que no se les realizó el cribado auditivo en la primera fase y los que no completaron el estudio en la segunda, tercera y fase de confirmación. Se suman posteriormente todas las pérdidas surgidas en cada uno de los periodos estudiados.

No se realizó cribado auditivo a 6224 (8,22%) RN durante la primera fase del screening (Tabla 7). Las pérdidas de esta fase corresponden en su mayoría a la primera etapa del estudio cuando el programa de detección de hipoacusia estaba en sus fases iniciales y la cobertura del programa era alrededor del 68,6 % (Gráfica 2) de los RN. El resto corresponde a niños nacidos en fin de semana o festivos que no acudieron a la cita programada.

PÉRDIDAS CRIBADO							
	1 FASE		2 FASE (+3 FASE)*		FASE CONFIRMACION	TOTAL PÉRDIDAS	% TOTAL PÉRDIDAS
2005-2007	5140	(31,4 %)	44	(7,28 %)	31 (13,66 %)	5215	31,86 %
2008-2012	871	(3,2 %)	159	(7,88 %)	1 (0,74 %)	1031	3,79 %
2013-2018	213	(0,66 %)	56	(2,35 %)	36 (9,4 %)	305	0,95 %
<b>TOTAL</b>	<b>6224</b>	<b>(8,22 %)</b>	<b>259</b>	<b>(4,95 %)</b>	<b>68 (6,7 %)</b>	<b>6551</b>	<b>8,66 %</b>

Tabla 7 Pérdidas presentadas durante el estudio, en las distintas fases de cribado, así como en los diferentes periodos de años estudiados. \* En el 2º periodo 2008-2012 se suman las pérdidas de la 3 fase.

No se pudo completar la segunda fase en 259 (4,95%) niños de los 5228 niños que presentaron la primera fase alterada. El mayor número de pérdidas se concentra en el segundo periodo donde se realizó el cribado en 3 fases, aumentando así el número de pérdidas.

En la fase de confirmación se pierden 68 (6,7%) pacientes de los 1013 que no superan la 2 o 3 fase. Se observan pérdidas similares en el primer y tercer periodo del estudio.

COMPARACION PERDIDAS TOTALES DIFERENTES ETAPAS

	1ª ETAPA 2005-2007	2ª ETAPA 2008-2012	3ª ETAPA 2013-2019	Etapa 1-2	Etapa 1-3	Etapa 2-3
PÉRDIDAS TOTALES CRIBADO	31.86%	3.79%	0.95%	IC95% (-29% -27%) p < 0.001	IC95% (-31.62%- 30.17%) p < 0.001	IC95% (-3% -2.5%) p < 0.001

Tabla 8. Análisis de las pérdidas en los diferentes periodos del estudio. Comparación del porcentaje de pérdidas entre las diferentes etapas del estudio IC95%=intervalo de confianza del 95%, p=probabilidad.

En cuanto a las pérdidas totales que se producen a lo largo de los tres periodos estudiados, se observa una disminución de estas a medida que el programa de cribado se asienta a lo largo de los años. En el último periodo estudiado el porcentaje de pérdidas no alcanza el 1% de la población, diferenciándose significativamente de los otros periodos estudiados (Tabla 8).

#### 4.5 Criterios de calidad del programa

La garantía de calidad del programa de cribado auditivo viene determinada por una serie de indicadores establecidos por la CODEPEH<sup>58</sup>. En la Tabla 9 se detallan como han ido evolucionando estos parámetros a lo largo del estudio.

La participación en la primera fase del cribado auditivo debe permanecer por encima del 95%. El resultado en nuestro estudio fue del 91,99%. A pesar de que en la mayoría de los años la cobertura del screening es muy alta, este índice se ve influenciado por el nivel bajo de participación de los primeros años (primera etapa:2005-2007) donde solo se alcanzaron niveles del 68,60%. En la segunda y tercera etapas del estudio la cobertura fue del 97,87% y el 99,32% respectivamente.

El segundo indicador viene determinado por la realización de la primera prueba durante el primer mes de vida y debe superar el 95% de los RN. En nuestro estudio fue del 86,27%. Solo alcanzó niveles óptimos en el tercer periodo con el 95% de los pacientes cribados en el primer mes de vida.

La participación en la segunda fase debe superar el 95% de los niños que no superaron la primera fase. Se alcanzaron niveles del 94,93% en el resultado global, y únicamente, el tercer periodo mostró niveles adecuados con 97,70% en la tasa de participación.

La tasa de derivación a la fase de confirmación no debe ser mayor del 4% de la población. En nuestro estudio fue del 1,04% cumpliendo el objetivo marcado lo largo de todo el estudio. En el primer periodo fue del 2,03%, en el periodo 2008-2012 se redujo al 0,41% al realizar el protocolo en 3 fases y en el último periodo la tasa fue de 1,21%.

La confirmación diagnóstica antes del 4º mes de vida debe superar el 90%. En nuestro caso fue del 58,17%, manteniéndose por debajo del objetivo marcado en los dos primeros periodos del estudio con 39,9% y 44,73% respectivamente y mejorando notablemente en el último periodo, llegando al 78,51%, aunque sin alcanzar el objetivo determinado por la CODEPEH.

Criterios calidad cribado auditivo ( CODEPEH)

INDICADOR	OBJETIVO	RESULTADO 2005-2007	RESULTADO 2008-2012	RESULTADO 2013-2018	RESULTADO TOTAL
Participación en la primera fase	> 95%	68.60%	<b>97.87 %</b>	<b>99.32%</b>	91.99 %
Primera prueba antes 1 mes de vida	> 95%	64.31%	89 %	<b>95 %</b>	86.27 %
Participación en la segunda fase	> 95%	93.21%	93 %	<b>97.70%</b>	94.93 %
Derivación a fase confirmación	< 4 %	<b>2.03 %</b>	<b>0.41%</b>	<b>1.21%</b>	<b>1.04 %</b>
Confirmación diagnóstica antes del 4 mes de vida	> 90 %	39.9 %	44.73 %	78.51 %	58.17 %

Tabla 9 Criterios de calidad del programa de screening auditivo según la CODEPEH, en los diferentes periodos del estudio.

#### 4.5.1 Especificidad y sensibilidad de las pruebas utilizadas a lo largo del estudio.

Se estableció los parámetros de las pruebas de cribado para cada periodo estudiado, calculando la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo (VPP), y el valor predictivo negativo (VPN).

La especificidad del cribado es el porcentaje de RN sin hipoacusia que fueron identificados correctamente como normales. La sensibilidad es la capacidad de la prueba para detectar la hipoacusia, es decir el porcentaje de RN con hipoacusia detectados por la técnica utilizada. El valor predictivo negativo es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano. El valor predictivo positivo es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo la prueba (Ilustración 12).

	Enfermedad presente	Enfermedad ausente		
Prueba positiva	a	b	a+b	VPP
Prueba negativa	c	d	c+d	VPN
	a+c	b+d		
	Sensibilidad	Especificidad		

Ilustración 12 Cálculo de sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas.  $Sensibilidad = a/(a+c)$ ,  $Especificidad = d/(b+d)$ ,  $Valor\ predictivo\ positivo = a/(a+b)$  y  $valor\ predictivo\ negativo = d/(c+d)$ .

En la primera etapa 2005-2007: el cribado se realizó en 2 fases con TEOEA utilizando el aparato ECOCHECK (Tabla 10). La sensibilidad de las TEOEA después de la realización de las dos fases de cribado es del 94,12 su especificidad del 98,28%, el valor predictivo positivo del 14,29% y el negativo del 99,98%. Encontramos 2 falsos negativos en este periodo que correspondieron a una sepsis por staphilococo en un gran prematuro y a una cardiopatía congénita cianógena.

2005-2007 Ecochek 1 y 2 FASE

RN cribados	11229	Hipoacusia	Normal		
		VP	FP	Sensibilidad	94,12 %
Prueba positiva	224	32	192	Especificidad	98,28 %
Prueba negativa	11005	2	11003	Valor predictivo positivo	14,29 %
		FN	VN	Valor predictivo negativo	99,98 %

Tabla 10 Parámetros de test de cribado en el primer periodo estudiado: VP= verdaderos positivos, FP= falsos positivos, FN= falsos negativos y VN= verdaderos negativos.

En la segunda etapa 2008-2012: el screening se realizó en tres fases utilizando en las dos primeras fases otoemisiones con ECOCHECK y en la tercera fase PEATCa con ABAER de Navigator Pro (Tabla 11). La sensibilidad de las otoemisiones en dos fases seguida de una tercera fase con PEATCa es del 95,95%, la especificidad del 99,76%, el valor predictivo positivo del 52,59% y el negativo del 99,99%. Se encontraron 3 falsos negativos en este periodo que correspondieron a 2 pacientes prematuros y una infección congénita por CMV (Tabla 11).

2008-2012 Ecochek (1 y 2 FASE) + ABAER (3 FASE/RN con FR)

RN cribados	26344	Hipoacusia	Normal		
		<b>VP</b>	<b>FP</b>	<b>Sensibilidad</b>	95,95 %
<b>Prueba positiva</b>	<b>135</b>	71	64	<b>Especificidad</b>	99,76 %
<b>Prueba negativa</b>	<b>26209</b>	3	26206	<b>Valor predictivo positivo</b>	52,59 %
		<b>FN</b>	<b>VN</b>	<b>Valor predictivo negativo</b>	99,99 %

Tabla 11 Parámetros de test de cribado en el segundo periodo estudiado: VP= verdaderos positivos, FP= falsos positivos, FN= falsos negativos y VN= verdaderos negativos.

En la tercera etapa el screening se realizó en 2 fases: la primera fase con otoemisiones en niños sanos con el equipo ECOCHECK. La segunda fase y los niños con FR se realizaron con el aparato portátil de PEATCa ACUSCREEN. La sensibilidad de las otoemisiones en la primera fase unida a los PEATCa en la segunda fase es del 99,32%, la especificidad del 99,26%, el valor predictivo positivo del 38,38% y el negativo del 100%. En esta etapa se encontró un falso negativo correspondiente a una hipoacusia de origen genético (Tabla 12).

2013-2018 Ecochek (1 FASE) + Acuscreen (2FASE/RN con FR)

RN cribados	31891	Hipoacusia	Normal		
		<b>VP</b>	<b>FP</b>	<b>Sensibilidad</b>	99,32 %
<b>Prueba positiva</b>	<b>383</b>	147	236	<b>Especificidad</b>	99,26 %
<b>Prueba negativa</b>	<b>31508</b>	1	31507	<b>Valor predictivo positivo</b>	38,38 %
		<b>FN</b>	<b>VN</b>	<b>Valor predictivo negativo</b>	100,00 %

Tabla 12 Parámetros de test de cribado en el tercer periodo estudiado: VP= verdaderos positivos, FP= falsos positivos, FN= falsos negativos y VN= verdaderos negativos.

## 4.6 Fase de diagnóstico

### 4.6.1 Incidencia de hipoacusia

Del total de pacientes estudiados en este periodo de tiempo 250 niños fueron diagnosticados de hipoacusia. La incidencia de hipoacusia al nacimiento en la población estudiada fue de 360 hipoacusias cada 100.000 RN (3,6 /1000 RN), 42 de ellos con hipoacusia neurosensorial profunda bilateral lo que supone una incidencia de 0,57/1000 RN. La incidencia de cualquier tipo de hipoacusia en la población de riesgo fue del un 3,4 %.

### 4.6.2 Hipoacusias características clínicas

Se realizó un estudio retrospectivo de las 250 hipoacusias diagnosticadas. En la distribución por sexo se observó un predominio del sexo masculino con 165 niños afectados de pérdida auditiva frente a 85 niñas, con una proporción entre hombres y mujeres de 1,94:1. En cuanto a la lateralidad, 147 pacientes presentaban afectos ambos oídos y en 103 las hipoacusias eran unilaterales. El grado de hipoacusia detectado más frecuentemente fue la pérdida auditiva moderada en 111 niños, 60 pacientes manifestaban una hipoacusia profunda, 38 presentaban hipoacusias leves y 41 niños presentaban hipoacusias severas (Tabla 13).

		HIPOACUSIAS					
CARACTERÍSTICAS		TOTAL	(n/%)	UNILATERAL	(n/%)	BILATERAL	(n/%)
Número de pacientes		250	(100 %)	103	41,2 %	147	58,8 %
Sexo	M	165	66 %	67	65,0 %	98	66,7 %
	F	85	34 %	36	35,0 %	49	33,3 %
<b>Grado de hipoacusia</b>							
	Leve (26-40 dB)	38	15,2 %	21	20,4 %	17	11,6 %
	Moderada (41-60 dB)	111	44,4 %	47	45,6 %	64	43,5 %
	Severa (61-90 dB)	41	16,4 %	18	17,5 %	23	15,6 %
	Profunda (90 dB o >)	60	24 %	17	16,5 %	43	29,3 %
<b>Tipo de sordera</b>							
	Transmisión	112	44,8 %	59	52,7 %	53	47,3 %
	Neurosensorial.	114	45,6 %	34	29,8 %	80	70,2 %
	Coclear	108					
	Neuropatía	6					
	Mixta	24	9,6 %	10	41,7 %	14	58,3 %

Tabla 13 Características de las hipoacusias.

En cuanto al **tipo de hipoacusias** las más frecuentes fueron hipoacusias neurosensoriales 114 (45,6%), 108 de ellas de origen coclear y 6 eran neuropatías. Se identificaron hipoacusias de transmisión en 112 pacientes (44,8%) y finalmente 24 de ellos (9,6%) presentaban una sordera de tipo mixto (tabla 13).

La Tabla 14 muestra los factores de riesgo más importantes encontrados en niños con cada tipo de déficit auditivo. En niños con pérdida auditiva neurosensorial se asocian más frecuentemente los siguientes FR: la estancia en UCIN > 5 días ( $p < 0.001$ ), antecedentes familiares de hipoacusia ( $p < 0.001$ ), la administración de ototóxicos ( $p < 0.05$ ) y la infección congénita por CMV ( $p < 0.05$ ). Por el contrario, niños con pérdida auditiva de transmisión presentaban con mayor frecuencia malformaciones craneofaciales ( $p < 0.001$ ). El resto de los factores de riesgo no presentan asociaciones significativas con ningún tipo de sordera.

FACTORES DE RIESGO DE SORDERA	Factores de riesgo encontrados en los diferentes tipos de hipoacusias						Probabilidad
	HIPOACUSIAS NEUROSENSORIALES (n=114)		HIPOACUSIAS TRANSMISIÓN (n= 112)		HIPOACUSIAS MIXTAS (n= 24)		
Antecedentes familiares	<b>22</b>	20,37 %	1	0,80 %	5	29,41 %	<b>&lt;0,001</b>
Síndromes asociados a sordera	3	2,78 %	1	0,80 %	1	5,88 %	-
CMV	<b>8</b>	7,41 %	1	0,80 %	0	0,00 %	<b>&lt;0,05</b>
Malformaciones craneofaciales	8	7,41 %	<b>30</b>	24,00 %	11	64,71 %	<b>&lt;0,001</b>
Bajo peso	13	12,04 %	11	8,80 %	1	5,88 %	NS
Ototóxicos	<b>24</b>	22,22 %	12	9,60 %	1	5,88 %	<b>&lt;0,05</b>
Prematuridad	15	13,89 %	10	8,00 %	1	5,88 %	NS
UCIN > 5 días	<b>39</b>	36,11 %	15	12,00 %	1	5,88 %	<b>&lt;0,001</b>
Hiperbilirrubinemia	3	2,78 %	1	0,80 %	0	0,00 %	-
Meningitis	5	4,63 %	1	0,80 %	0	0,00 %	NS
Sospecha educadores	1	0,93 %	0	0,00 %	0	0,00 %	-

Tabla 14 Factores de riesgo encontrados en los diferentes tipos de hipoacusias. (Probabilidad: Chi cuadrado).

#### 4.6.3 Etiología de las hipoacusias

##### o *Hipoacusias de transmisión*

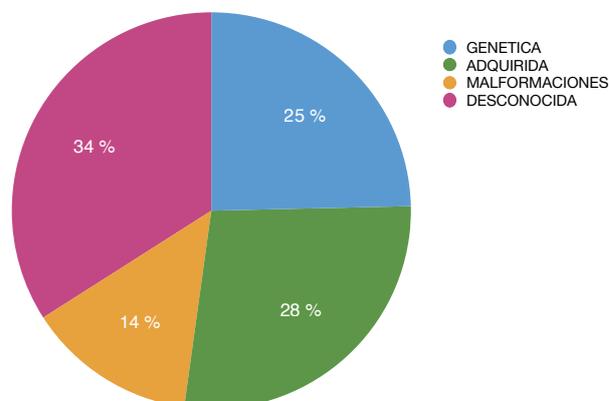
Encontramos 112 pacientes cuya sordera era de conducción. 59 casos de estas hipoacusias (52,7%) eran unilaterales y el resto bilaterales.

En la mayor parte de pacientes con hipoacusia de transmisión el origen fue una otitis media secretora 103, lo que representa un 41% del total de las hipoacusias encontradas. De estos pacientes, 18 pacientes presentaban fisura palatina (asociada o no a labio leporino) y 10 pacientes tenían una patología sindrómica (8 síndromes de Down, 1 duplicación cromosoma 14 y un síndrome velo-cardio-facial).

En 9 pacientes (7,2%), la causa de la hipoacusia fue secundaria a diferentes grados de malformación del oído externo o medio, 3 de ellos con síndromes asociados (2 síndromes de primer arco y un síndrome de Goldenhar). Entre las malformaciones encontramos: un paciente con aplasia completa del pabellón auricular, 5 pacientes con hipoplasias del pabellón que asociaban estenosis o atresia de conducto auditivo externo y 3 pacientes que presentaban diferentes grados de malformaciones de oído medio.

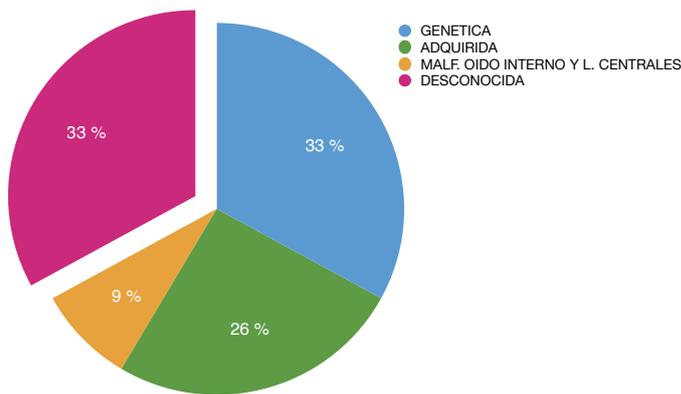
##### o *Hipoacusias neurosensoriales e hipoacusias mixtas*

Un total de 138 niños con hipoacusias neurosensoriales o mixtas fueron evaluados para establecer su etiología, 85 hombres y 53 mujeres. Esta fue bilateral en 94 niños (68%) y unilateral en 44 pacientes (32%). Un 34% de casos no se pudo establecer la etiología. En el 66% restante se distribuyó entre, un 28% adquirida, un 25% genética y un 14% asociadas a malformaciones de oído o centrales (Gráfica 15).



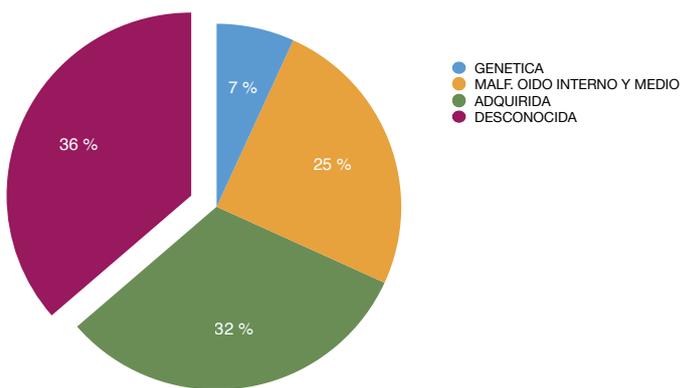
Gráfica 15 Etiología hipoacusias neurosensoriales

En los casos de HNS bilateral la etiología pudo establecerse en el 67% de ellos. La distribución de los diagnósticos etiológicos se presenta en la Gráfica 16. En lo niños con una etiología establecida la causa más frecuente fue la genética (n=31, 33%), seguida de la adquirida (n=24, 26%), y se atribuyo a una malformación en 8 casos (9%). En 31 casos (33%) no pudo relacionarse con ninguna etiología.



Gráfica 16 Etiología de las hipoacusias neurosensoriales bilaterales.

Las causas mas frecuentes encontradas en las hipoacusias neurosensoriales unilaterales son las de origen adquirido (n= 14, 32%), en una proporción menor las malformaciones de oído medio e interno (n=11, 25%), el origen genético esta presente en un 7% (n=3) y en un 36% (n=16) no se pudo establecer la causa de la misma (Gráfica 17).



Gráfica 17 Etiología de las hipoacusias neurosensoriales unilaterales.

## Estudio genético

Para analizar el origen genético de las hipoacusias, se realizó análisis de ADN en 70 niños, de los cuales, se encontró el gen responsable de la hipoacusia en 34 pacientes (Tabla 15). 23 niños presentaban una hipoacusia no sindrómica (68%) y en 11 su sordera estaba asociada a una enfermedad sindrómica (32%). La causa genética más frecuente fue una mutación en el gen GJB2 que codifica la Conexina 26 (17 pacientes, 50%). La causa sindrómica más común fue el síndrome de CHARGE (6 pacientes, 18%).

HIPOACUSIAS DE ORIGEN GENÉTICO					
GENÉTICA	Síndrome/ enfermedad	Gen	Total (n)	Unilateral (n)	Bilateral (n)
No sindrómica			<b>23</b>		
AR	DFNB1	GJB2	15		15
		GJB6	1		1
	DFNB7/DFNB10	TMC1	1		1
AD	DFNA3	GJB2	2	1	1
	DFNA8/DFNA12	TECTA	2		2
Mitocondrial		MTRNR1 A1555G	2		2
Sindrómica			<b>11</b>		
AR	Q-T largo		1		1
	DOORS		1		1
	Kabuki		1		1
AD	Edwards		1	1	
	CHARGE	SEMA3E/ CDH7	6	1	5
	Trisomía cromosoma 9		1		1

Tabla 15 Origen genético de las hipoacusias neurosensoriales. AR=herencia autosómica recesiva, AD=herencia autosómica dominante.

En 16 pacientes se sospechó origen genético de la hipoacusia, pero no pudo detectarse el gen responsable de la misma. Se incluyeron en este grupo 10 niños que presentaron antecedentes positivos de HNS, 4 niños que presentaron un síndrome sospechoso asociado a HNS, en un caso donde se estableció una mutación genética de patogenicidad desconocida y otro en el que el paciente era heterocigótico en una hipoacusia autosómicamente recesiva.

## Estudio de imagen

Se realizó estudio de imagen (TC peñascos/RM oído interno) en el 76% de los casos (95 niños), se les practicó o bien una RM de oído interno o un TC de peñascos. 26 niños estaban afectados de una HNS unilateral y 69 de HNS bilateral. La prevalencia general de hallazgos relevantes en las imágenes como origen de la hipoacusia fue del 38% (36/95pacientes). Un 33% (12 pacientes) presentaban malformaciones de oído medio o externo, en un 31% (11 pacientes) de los casos se localizó el origen de la hipoacusia dentro del laberinto, en el 17% (6 pacientes) se hallaron malformaciones en el nervio coclear y un 19% (7 pacientes) presentaban lesiones cerebrales (Tabla 17). El rendimiento diagnóstico de las imágenes fue mayor en las HNS unilaterales donde se pudo establecer la causa de la hipoacusia en un 65% de los casos frente a las hipoacusias bilaterales donde solo se estableció el diagnóstico en el 29% de los casos.

Imágenes radiológicas relevantes identificadas en TC Y RM

Localización patología	Tipo de patología	Nº	HNS Unilateral/Bilateral
Oído Externo / Medio	12		11/1
Laberinto	11		2/9
	Aplasia coclear	1+1*	
	Hipoplasia coclear	3+2*	
	DAV aislado	3	
	Displasia aislada de CSS	2	
	Hipoplasia vestibular	2	
Estenosis canal auditivo/displasia/aplasia nervio coclear	6		4/2
Alteraciones cerebrales	7		2/5
Sin alteraciones	59		7/52

Tabla 16 Hallazgos en TC y RM en las hipoacusias diagnosticadas. \* Pacientes que asocian lesiones en el laberinto y dilatación acueducto vestibular. TC= TAC de peñascos, RM= Resonancia magnética oído interno y cerebral, DAV= dilatación acueducto vestibular, CSS conducto semicircular.

## Hipoacusias adquiridas

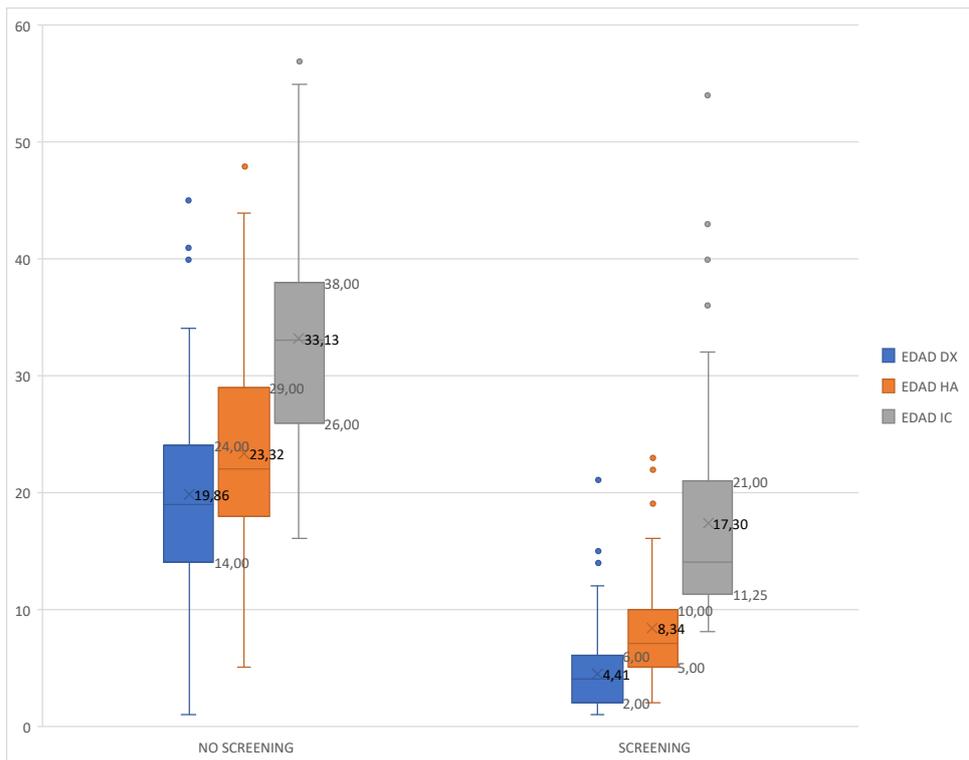
El origen adquirido de la hipoacusia se estableció en 38 pacientes. 8 pacientes presentaron una infección congénita por CMV y en 5 pacientes la causa de la hipoacusia fue una meningitis. En 25 pacientes, la causa se atribuyó a factores de riesgo perinatales una vez excluidas otras posibles causas. Los factores más frecuentemente implicados fueron: estancia UCIN durante más de 5 días, la administración de fármacos ototóxicos y la prematuridad extrema. Más de la mitad de estos pacientes (13 pacientes), presentaban más de un factor de riesgo asociado.

## 4.7 Screening auditivo y tratamiento

Para valorar el impacto del screening auditivo en el programa de implantes cocleares se realizó un estudio retrospectivo de niños menores de 5 años que recibieron un implante coclear en el Hospital La Fe desde enero de 2005 hasta diciembre de 2018. 188 niños fueron implantados durante este periodo de tiempo y se excluyeron del estudio 37 pacientes. Los criterios de exclusión fueron las hipoacusias unilaterales (5) y las que no estaban presentes al nacimiento como las secundarias a meningitis (17), CMV congénito (5) e hipoacusias progresivas (10). Finalmente participaron en el estudio 151 niños implantados.

### 4.7.1 Edad de diagnóstico, adaptación de audífonos y edad de implantación

Para efectuar el estudio se formaron dos grupos en función del método de detección de la hipoacusia. El primer grupo: “screening” compuesto por 80 niños del programa de implante coclear cuya hipoacusia había sido detectada por el cribado auditivo y un segundo grupo “no screening” con 71 pacientes que su hipoacusia había sido detectada por otros métodos. Se estudió en cada paciente la edad a la que se le diagnosticó su hipoacusia, la edad de adaptación de prótesis auditivas y la edad a la que recibieron su primer implante coclear.



Gráfica 18 Edad media en meses: en el momento del diagnóstico (Edad dx), edad de adaptación de audífonos (Edad HA), y edad de implantación coclear (Edad IC) en el grupo de pacientes no detectados por screening (no screening) y en el grupo de screening (screening)

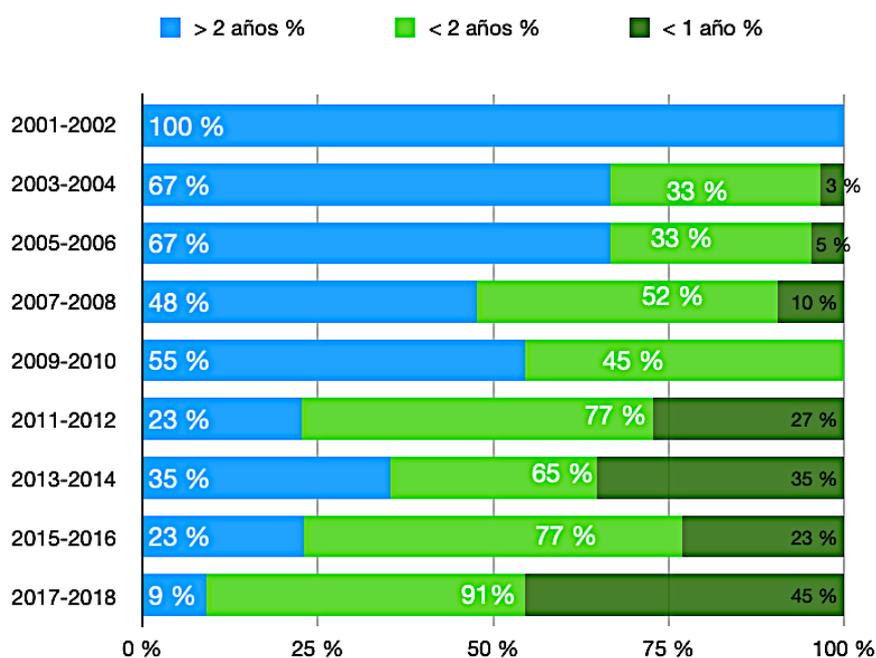
La edad media en el momento del diagnóstico de los niños con pérdida auditiva del grupo de screening fue de 4,41 meses mientras que en el grupo de niños que fueron detectados por métodos tradicionales, la edad media de diagnóstico fue de 19,86 meses (Gráfica 18). La edad promedio de adaptación de prótesis auditivas en el primer grupo (screening) fue de 8,34 meses mientras que en el segundo grupo (no screening) fue de 23,32 meses. La cirugía del implante coclear se realizó más precozmente en los niños detectados por el screening con una edad media de 17,3 meses, mientras que los niños detectados por métodos tradicionales su edad media alcanzó los 33,13 meses.

Todos los resultados se compararon con la prueba U de Mann Whitney encontrando: una diferencia significativa entre la edad de diagnóstico del grupo de screening con el de no screening con una  $U=213$  con  $p<0,001$ , también en la edad de adaptación de audífonos con una  $U=326$  con  $p<0,001$  y en la edad de implante coclear con  $U=575$  y  $p<0,001$ .

#### 4.7.2 Impacto del cribado auditivo neonatal

Para analizar la influencia del cribado auditivo en el programa de implantes cocleares se estudió el porcentaje de niños que fueron implantados antes de los 2 años a lo largo de los años de estudio (Gráfica 19). En el periodo 2003-2006 se sitúa en el 33%, posteriormente en el periodo 2007-2010 los niños implantados menores de 2 años superan el 45%, entre 2011-2016 este porcentaje fue mayor del 65% y finalmente, el 90% de los niños implantados en el periodo 2017-2018 eran menores de 2 años.

Un 3% de los niños recibieron su primer implante coclear antes del año de vida en el periodo 2003-2004. Este porcentaje se va incrementado a lo largo del periodo de estudio hasta llegar al 45% en los últimos años.



Gráfica 19 El porcentaje de niños implantados con menos de 24 meses (verde claro) y menos de 12 meses (verde oscuro) en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe a lo largo del estudio.

#### 4.8 Limitaciones del screening auditivo universal

Para determinar las limitaciones del cribado auditivo se estudiaron 188 niños que habían recibido un IC antes de los 5 años en el Hospital Universitario la Fe de Valencia durante los años 2005 a 2018.

En esta ocasión se excluyeron 17 niños que presentaron una hipoacusia postnatal secundaria a meningitis. Finalmente se realizó el estudio en 171 niños donde se determinó: el método de detección, la edad del diagnóstico, las causas de la hipoacusia y los factores de riesgo implicados en la misma.

118 niños (69%) del programa de implantes cocleares fueron sometidos a un programa de screening auditivo en los diferentes hospitales de la comunidad valenciana. Sin embargo, 30 niños (25%) no fueron diagnosticados precozmente a pesar de ello (edad de diagnóstico > 6 meses). Se analizaron las causas de retraso de diagnóstico y se agruparon en tres grupos.

Un primer grupo de pacientes pasaron el cribado auditivo al nacimiento, 12 pacientes fueron cribados con otoemisiones y 4 con potenciales evocados. La Tabla 18 muestra los pacientes incluidos en el programa de implantes sometidos a screening auditivo distribuidos en función de la causa de hipoacusia o la presencia de factores de riesgo para la misma. A 118 niños se les realizó el cribado auditivo y 16 (13,6%) de ellos lo superaron a pesar de presentar una hipoacusia. Las causas de las hipoacusias en estos pacientes fueron: 4 pacientes eran grandes prematuros, 3 pacientes presentaban una neuropatía auditiva, en 3 casos fue debido a una hipoacusia progresiva de origen genético, un paciente presentó una infección congénita por CMV y en 5 casos no se pudo establecer la causa de la hipoacusia. Ninguna malformación coclear superó el cribado auditivo.

Fallos SA en función de FR

Etiología/Factores de riesgo	Pasa/ Nºcribados(%)	OEA	PEATC
Factores riesgo neonatales	4/18 (22,2%)	3	1
Neuropatía auditiva	3/4 (75%)	3	0
Hipoacusia hereditaria	3/48 (6,3%)	1	2
Infección congénita	1/6 (16,7%)	0	1
Causa desconocida	5/32 (15,6%)	5	0
Malformación oído interno	0/10 (0%)	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>16/118 (13,6%)</b>	<b>12</b>	<b>4</b>

Tabla 17 Resultado del cribado auditivo en función de la causa de la hipoacusia o presencia de factores de riesgo para la misma.

En un segundo grupo el retraso fue debido a un fallo en el seguimiento, 12 niños no superaron el screening auditivo, pero, se perdieron en las diferentes fases del seguimiento, produciéndose un retraso más o menos importante en su diagnóstico.

Por último, en 2 niños su patología de base les impidió ser sometidos a las pruebas diagnósticas antes de los 6 meses de edad.

## 5 DISCUSIÓN

### 5.1 Primera fase de cribado

#### 5.1.1 Cobertura

La cobertura es un indicador clave en el rendimiento de los programas de detección auditiva. En nuestro estudio la cobertura de detección auditiva es alta, con una cobertura media a lo largo del estudio del 91,99%, comparable a tasas publicadas en otros estudios que van de 82,3% al 99,8%<sup>91,92</sup>. Si bien la cobertura media no alcanza los criterios de recomendados por la CODEPEH y JCIH que recomiendan que sea mayor del 95%<sup>49</sup>, es porque se ve influenciada por la primera etapa del estudio donde esta tasa solo se llegó al 68,60%. Al igual que en otros programas la tasa de detección mejoró con los años de experiencia; en la segunda y tercera etapa del estudio los valores están en 97,87% y 99,32% comparable a las tasas más altas publicadas<sup>92-94</sup> y cumpliendo con los indicadores de calidad propuestos.

Las diferencias en la cobertura encontradas entre la primera etapa (2005-2007) y las 2 últimas etapas del estudio son significativas (Tabla 1) y claramente favorables a las últimas etapas. La amplia cobertura conseguida en estas etapas es debida principalmente a la realización del cribado en la mayor parte de los casos antes del alta hospitalaria. En nuestra experiencia, el éxito de la mayor cobertura del programa se debe a una enfermera dedicada exclusivamente al cribado auditivo lo que ha permitido obtener los objetivos deseados. La mayor parte de programas de cribado europeos son llevados a cabo por el personal de enfermería<sup>57</sup>, éste es realizado por todas las enfermeras según disponibilidad y presión asistencial. En nuestro caso, a diferencia de otros hospitales, es una enfermera formada en audiología con dedicación exclusiva para el screening lo que nos ha asegurado un buen funcionamiento del programa.

Al ser un programa neonatal la realización de la primera prueba durante el primer mes de vida es fundamental y debe superar el 95% los RN según los criterios establecidos por la CODEPEH<sup>49</sup>. En nuestro estudio, el índice medio a lo largo de todo el estudio fue del 86,27%. Este índice, aunque bueno, no alcanza los objetivos establecidos por la CODEPEH y JCIH. Esto se debe principalmente a la no realización del cribado los fines de semana; los bebés dados de alta durante el fin de semana o festivos que no han podido ser evaluados son citados a consultas externas para realizar la prueba.

Centrar el cribado en una enfermera especializada, en lugar de ser realizado por todo el personal de enfermería podría dar lugar a una de las debilidades del programa, al no poder realizar el cribado durante los fines de semana. Esto en la primera etapa ocasionó demoras que hemos solucionado en las fases siguientes.

Se alcanzaron niveles óptimos en la tercera etapa del estudio (2013-2018) con el 95% de los pacientes cribados en las primeras 4/5 semanas de edad (Gráfica 2). La mejoría puede atribuirse a los muchos esfuerzos concertados que se hicieron para llegar a los bebés que no pudieron o no fueron evaluados antes del alta domiciliaria.

Comparando con los estudios publicados <sup>95</sup> Wood y col. presenta un 97,5% de población cribada a lo largo de las primeras 4/5 semanas de edad, si bien esto solo ocurre en los últimos años de su estudio presentado coberturas alrededor del 88 % durante los primeros años de su estudio. Sequí y col. <sup>94</sup> presentan un 98,3% de cobertura; en este hospital se realiza cribado también durante los fines de semana a diferencia del nuestro. Escobar y col. presentan un 100% de cribados durante el primer mes de vida<sup>96</sup>. Linnebjerg y col. presenta la principio del estudio un 89% cribados al mes y acaban finalizando es estudio con 99% cribado en las primeras 4-5 semanas<sup>97</sup>.

### 5.1.2 Edad media

La edad media de realización del cribado auditivo fue de 11±16 días, dentro del primer mes y de acuerdo con lo recomendado en la CODEPEH y JCIH. En el niño sin factores de riesgo permanece estable durante todo el estudio con una edad media de realización del SA de 9 días que oscila entre 6 y 11 días en las diferentes etapas. Aunque el cribado se realiza normalmente en las primeras 48 horas antes del alta, la no realización del mismo en fin de semana y festivos hace que la media de edad se mayor, esto se observa con mayor claridad en la tercera etapa del estudio donde se concentran un mayor número de casos en las primeras 48 horas de vida (Gráfica 5) de una manera significativa, aunque sin disminuir mucho la edad media en cada etapa.

En cuanto al niño con FR la edad media de realización del SA es de 31 días. En este caso si que se observa una disminución significativa de la edad en la última etapa del estudio bajando de 35 días a 26 días de media. Esto es debido a la introducción de los PEATCa portátiles en la ultima etapa lo que ha permitido realización la prueba antes del alta hospitalaria en niños ingresados en UCIN y neonatos disminuyendo así el tiempo de realización de esta y permitiendo realizar la prueba más precozmente. Así en la tercera etapa del estudio también observamos como se concentra un mayor número de pruebas en las primeras 48 horas de vida en la población de riesgo (Gráfica 6).

Nuestros resultados fueron consistentes con los reportados por otros investigadores: Granell y col.<sup>64</sup> reportan una edad media de 11 días para la primera prueba que luego mejoran a lo largo del estudio; Linnebjerg y col.<sup>97</sup> presentan una media de 39 días que disminuyen a 7 días al final de su serie; Borkosky Barrriero y col.<sup>98</sup> sin realizar cribado en fin de semana presentan 5 días de edad media y finalmente, Mc Gurgan y col.<sup>65</sup> con población solo de riesgo habla de 23 días.

### 5.1.3 Factores de riesgo

La cobertura en los pacientes con factores de riesgo fue del 100% desde el comienzo del programa de SA.

Un 5,82% de nuestra población presentaba FR para hipoacusia lo que corresponde con otros estudios publicados en la literatura<sup>48,92,93,96</sup>, a pesar de ser un hospital terciario, no observamos un porcentaje mayor de pacientes con factores de riesgo para hipoacusia. Con respecto a los factores de riesgo más frecuentes encontrados en la población existe una alta variabilidad entre los diferentes estudios publicados, pero predominan la exposición a ototóxicos<sup>37,65,98</sup>, la prematuridad asociada a bajo peso con estancias en UCIN mayor de 5 días<sup>89,96</sup> y la historia familiar de hipoacusia<sup>48,98</sup> que son los factores de riesgo que con mayor frecuencia hemos hallado en nuestro estudio.

Casi un tercio de los pacientes con factores de riesgo (31,27%), presentaban mas de un factor de riesgo para hipoacusia, porcentaje similar a lo publicado en la literatura<sup>89</sup>.

### 5.1.4 Tasa de derivación primera fase.

La tasa de derivación es el porcentaje de pacientes que no superan la primera prueba de cribado. Una tasa baja de falsos positivos ofrece dos ventajas: evita preocupar a los padres innecesariamente y en segundo lugar minimiza la repetición innecesaria de pruebas en la segunda fase.

En la primera etapa del estudio (2005-2007) la tasa de derivación a la segunda fase es del 5,77% (Tabla 3), la razón de que sea la tasa más baja de todas se debe seguramente a que durante esta etapa el RN era dado de alta hospitalaria entre el 2º y 3º día de vida, lo que mejoraba el rendimiento de la prueba auditiva, en contraposición, la cobertura en esta etapa fue bastante baja. Durante el segundo periodo estudiado 2008-2012 la tasa de referencia aumenta a un 8,14%, pensamos que la causa del aumento fue debida al cambio de política de las altas hospitalarias que pasó a realizarse a las 48 horas del nacimiento. Esto dio lugar a un menor rendimiento de las otoemisiones en el cribado. En la tercera etapa disminuye la tasa al 7,64% influenciada por la introducción de PEATCa en el RN con FR; la tasa alcanza en los últimos años el 6% (Tabla 2 y 3).

La tasa de derivación a la segunda fase se ve influenciada en las distintas etapas por la metodología del screening utilizada y también por la política de las altas hospitalarias que cambió en la segunda etapa del estudio adelantando las altas hospitalarias a 48 horas tras el nacimiento lo que obligó a adelantar la prueba de screening. Aún así, no se observan diferencias significativas en la tasa de derivación en las diferentes etapas del estudio.

Comparando con la literatura las cifras de derivación a la primera fase son similares en hospitales que utilizan OEA y realizan el cribado en las primeras 48 horas de vida<sup>13,48,64,94,96</sup>. Estas cifras son superadas en centros donde se realiza la primera fase del screening con PEATCa<sup>68,91,92</sup>.

## 5.2 Segunda y tercera fase del cribado

### 5.2.1 Tasa de participación en la segunda fase

La cobertura media en la segunda fase del cribado es mayor del 95% tal como recomienda la CODEPEH. Se produce un incremento progresivo de la participación a lo largo de todo el estudio (Tabla 4). Al comparar las diferentes etapas (Gráfica 8) observamos niveles mejores de cobertura en la tercera etapa del estudio, creemos que esto es debido a una mejor política de citación del paciente durante esta etapa.

Se observa una disminución progresiva en el tiempo transcurrido entre la primera fase y la segunda del screening (Gráfica 9). El tiempo de espera para el examen se estabiliza en 2-3 semanas en la última etapa del estudio. Pensamos que al realizar una citación más precoz en el tiempo conseguimos una mayor implicación de los progenitores y como consecuencia que se pierdan menos pacientes en esta fase.

Comparando con otros estudios presentamos una buena cobertura en los pacientes recribados donde los diferentes estudios van de un 62% a un 96%<sup>48,64,92-94,96,98</sup>.

## 5.3 Fase de confirmación

### 5.3.1 Índice de referencia

Los diferentes protocolos de cribado han mostrado una baja tasa de derivación a pruebas diagnósticas en comparación con el indicador propuesto por la CODEPEH. El índice de referencia a la fase de confirmación 1,07% permanece por debajo del 4% durante todo el estudio (Tabla 5).

En la primera etapa (2005-2007) el protocolo de screening era realizar TEOEA en 2 fases, el índice de referencia a la fase de confirmación fue un 2% de los pacientes cribados. Comparando con la literatura observamos que el cribado TEOEA en 2 fases tiene un índice de referencia que varía entre un 2 y un 16,7% en los diferentes estudios publicados <sup>13,68,84,92,96,98</sup>.

En la segunda etapa (2008-2012) el protocolo de cribado fue en 3 fases: 2 fases de TEOEA seguida de una con PEATCa. Los bebés cribados que no pasan la segunda prueba y los que tienen factores de riesgo de hipoacusia serían remitidos a la fase de diagnóstico. Para disminuir este índice de referencia se realiza una tercera fase con PEATCa y así, el índice de referencia baja 0,51% de la población. En la literatura, La tasa de referencia inicial cuando una TEOEA de dos pasos y la detección de PEATCa está involucrada varía entre 1,04 y 6,5%<sup>84</sup>.

En la tercera etapa (2013-2018) realizamos el protocolo en 2 fases: una fase con TEOEA seguida de una con PEATCa. El índice de referencia fue de 1,20%, estos resultados son también significativamente diferentes a los de la primera etapa. La combinación de TEOEA y PEATCa en los programas de detección de 2 fases proporciona unas tasas de seguimiento más altas y unas tasas más bajas de falsos positivos respaldado por diferentes estudios europeos <sup>84,92,95</sup> y americanos<sup>13,91</sup>.

### 5.3.2 Hipoacusias, tasa de detección general

La tasa de detección general es la cantidad de hipoacusias diagnosticadas con respecto a la población estudiada, valora la eficacia diagnóstica de los diferentes protocolos de cribado.

Presentamos una tasa de detección general de hipoacusia para 14 años de 0,36%, esto concuerda con lo publicado en la literatura. Así, en la revisión de estudios realizada por Papacharalampous y col. se encuentra una tasa de detección general que oscila entre 0,04% y 0,52%<sup>84</sup>. Más concretamente Guirri y col.<sup>99</sup> que utiliza un protocolo similar al nuestro en el último periodo del estudio presenta tasas de detección muy similares a las nuestras 0,42%, Escobar-Ipuz, y col. presentan una tasa del 0,45% utilizando en su protocolo TEOEA en dos fases para pacientes sin factores de riesgo<sup>96</sup>.

Comparando las diferentes etapas del estudio se observa una diferencia significativa de la capacidad diagnóstica en la tercera etapa (2013-2018) con 0,45% con respecto a las dos primeras que oscilan entre 0,20-0,25% (Tabla 6). Por lo tanto, el protocolo utilizado en el periodo 2013-2018 de TEOEA seguido de PEATCa en RN sano y de PEATCa en RN con FR permite detectar mayor número de hipoacusias en la población de RN.

### 5.3.3 Hipoacusias. Edad de diagnóstico y tratamiento

El objetivo de cualquier programa de screening auditivo es el diagnóstico precoz de la hipoacusia para desarrollar habilidades lingüísticas mejoradas en comparación con aquellos niños que se diagnostican posteriormente. Es importante que el diagnóstico de la hipoacusia se realice en los primeros 6 meses de vida, esto permite el objetivo final de un programa de screening auditivo que es la intervención temprana.

En nuestro estudio, la edad media de diagnóstico es de 132 días, esta edad, aunque mayor a lo deseable, va disminuyendo a medida que el programa de cribado auditivo va afianzándose. El protocolo utilizado en la tercera etapa del estudio (2013-2018), consigue realizar el diagnóstico a los tres meses como recomienda los diferentes organismos JCHI y la CODEPEH.

La derivación a intervención temprana y la adaptación de audífonos se han reducido a lo largo del estudio. Esta mejora se puede atribuir la mayor validez del cribado universal de recién nacidos. En la tercera etapa del estudio se muestra que en la mayoría de los casos se logró iniciar el tratamiento en los primeros 6 meses de vida.

La edad media de diagnóstico es consistente con lo publicado en otros estudios que obtienen resultados diagnósticos entre 75 y 105 días<sup>13,95-97</sup>. En cuanto a la edad de adaptación de audífonos es similar a otras series cuyo rango de adaptación va de 4 a 15 meses<sup>100-102</sup>.

## 5.4 Pérdidas a lo largo del estudio

La primera etapa del estudio 2005-2007 concentra el mayor número de pérdidas de nuestro estudio. La razón principal es que el programa de cribado estaba en sus inicios. Observamos que la mayor parte de las mismas se originan en la primera etapa, los niveles de cobertura fueron bajos, alrededor del 68% (Gráfica 2) lo que condicionó estas pérdidas. Las pérdidas observadas en la segunda fase 7,3% y en la fase de confirmación 13,7% son altas aunque similares a los reflejados en otros estudios<sup>13,96,103</sup>.

En la segunda etapa (2008-2012) los niveles de cobertura del SA ya son superiores al 95%. En esta etapa se introduce una fase más en el cribado para disminuir el índice de referencia a la fase de confirmación. La mayoría de los autores aceptan la introducción de más pasos en el programa cribado para reducir la tasa de referencia inicial reduciendo así los falsos positivos. Sin embargo, una intervención de este tipo suele conducir a altas tasas de recién nacidos perdidos durante el seguimiento<sup>84</sup>. Esto se ve reflejado en nuestro estudio en esta etapa. En este periodo de tiempo, el cribado en 3 fases consigue disminuir el índice de referencia a la fase de confirmación a 0,51% (Tabla 5). Por otra parte, concentra mayor número de pérdidas durante el seguimiento (Tabla 7).

En cuanto a la tercera etapa (2013-2018) es el periodo de nuestro estudio que presenta un menor número de pérdidas a lo largo de todo el proceso. Esta diferencia es significativa con respecto a las pérdidas de la primera y segunda etapa (Tabla 8). La utilización de PEATCa para la fase de recribado en pacientes sin factores de riesgo permite reducir mucho el índice de referencia a la fase diagnóstica lo que tiene como consecuencia menos pérdidas. En pacientes con factores de riesgo cuyas características peculiares hacen que normalmente el diagnóstico sea más tardío realizar el cribado en una sola fase durante el ingreso y remitir al paciente directamente a la fase de diagnóstico contribuye a un diagnóstico más precoz además de disminuir el número de pérdidas.

El porcentaje de pérdidas de nuestra serie del 8,7%, es consistente con el que vemos en la literatura que oscila entre el 0 y el 11%<sup>84,104</sup>. Cabe destacar, que en la última etapa del estudio, las pérdidas se reducen a menos del 1%, comparable con los programas que ofrecen mejores resultados<sup>68,92,94</sup>.

## 5.5 Criterios de calidad del programa

Durante la primera etapa del estudio (2005-2007) el protocolo utilizado no cumple los indicadores recomendados por la CODEPEH. El nivel de cobertura fue bajo durante la puesta en marcha del programa y en la segunda fase tampoco alcanzamos los niveles deseados (Tabla 9). La inexperiencia en el programa también explica que únicamente el 64% de los RN fueran cribados antes del mes de vida como recomiendan los indicadores y que solamente el 40% de los RN fueran diagnosticados antes de los 4 meses de vida. El índice de derivación de la población general a la fase de confirmación del 2% es el único criterio que se encuentra dentro de los parámetros recomendados en esta etapa.

En la segunda etapa del estudio (2008-2012), encontramos un nivel de participación en la primera fase del 97,87% que cumple con el criterio de universalidad como indicador de cobertura. La participación en la segunda fase es del 93%, similar a la anterior etapa, pero sin llegar a los estándares recomendados por la CODEPEH. También observamos una importante mejora en el cribado realizado antes del mes de vida llegando a niveles del 89%, si bien, en esta etapa la confirmación diagnóstica sigue en niveles muy bajos, alrededor del 45% de RN son diagnosticados antes del 4º mes. El índice de derivación a la fase de confirmación en esta etapa es del 0,41%, muy por debajo del 4% recomendado, esto es debido al protocolo utilizado en esta etapa en 3 fases, 2 fases con OEA y la tercera con PEATCa.

La tercera etapa del estudio 2013-2018 cumple holgadamente los criterios de calidad recomendados por la CODEPEH en todos los parámetros excepto en la edad de confirmación diagnóstica. Este protocolo en dos fases, primera fase con OEA y segunda fase con PEATCa ha permitido unos niveles de cobertura muy buenos, por encima del 99% en la primera fase y una participación en la segunda fase del 97,7%. Con respecto a la edad de realización del cribado en esta etapa se alcanza un 95 % de los RN cribados en el primer mes de vida y un 78,51% de RN diagnosticados antes del 4º mes. Por otro lado, el protocolo de cribado utilizado en esta etapa muestra una tasa de derivación a las pruebas diagnósticas del 1.2% la cual sigue estando muy por debajo del indicador del 4% propuesto. En el campo diagnóstico, hemos experimentado una notable mejora con respecto a las etapas anteriores, pero seguimos teniendo dificultades para realizar precozmente las pruebas diagnósticas debido a la sobrecarga asistencial y el proceso de citación de los pacientes.

Comparando esta tercera etapa con estudios recientes de nuestro entorno <sup>94,96,98,105</sup> observamos que los indicadores de calidad de cribado auditivo presentan valores similares a los nuestros. Con niveles de cobertura en la primera fase que oscilan entre el 95,6% y el 98,3%. La participación en la segunda fase se encuentra entre 89,4%-94,1% mientras que nosotros alcanzamos niveles de más del 97%. En cuanto a la realización del cribado en el primer mes de vida no alcanzamos niveles de otros estudios (Sequí y col. con una participación del 98,3%) pero si alcanzamos las recomendaciones de la CODEPEH en esta última etapa.

En cuanto a la fase de confirmación diagnóstica la CODEPEH recomienda que se realice antes del 4º mes en el 90% de los pacientes, nuestro estudio alcanza el 79%. Aunque Escobar y col. reportan niveles superiores al 90%, en los demás estudios solo refieren que el diagnóstico de hipoacusia debe realizarse antes de los 6 meses<sup>98</sup>. Por último, los niveles de referencia a la fase diagnóstica se sitúa niveles similares a los encontrados en estos estudios que oscilan entre 0.6% y el 3.8%.

#### 5.5.1 Especificidad y sensibilidad.

Como se ha citado anteriormente, la especificidad del cribado es el porcentaje de RN sin hipoacusia que fueron identificados correctamente como normales. La sensibilidad es la capacidad de la prueba para detectar la hipoacusia, es decir el porcentaje de RN con hipoacusia detectados por la técnica utilizada. El valor predictivo negativo es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano. El valor predictivo positivo es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo la prueba.

La sensibilidad de un protocolo de cribado auditivo es difícil de cuantificar, ya que los falsos negativos solo pueden identificarse en un periodo posterior cuando no está claro si la hipoacusia es congénita o de aparición tardía. En nuestro caso se buscaron todas las hipoacusias controladas en el Hospital la Fe que hubieran nacido entre el 2005 al 2018 y se determinó si habían superado el cribado auditivo para determinar el número de falsos negativos. En los programas de cribado auditivo el alto número de falsos positivos que se producen condiciona valores predictivos positivos bajos. Evaluamos la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del protocolo de cribado utilizado en cada etapa y los comparamos con los valores resultantes en estudios que usaron esos protocolos.

En la primera etapa (2005-2007) utilizamos un protocolo en 2 fases con TEOEA, nuestros niveles de sensibilidad 94,12% y especificidad 98,28% son equiparables a los encontrados en la literatura; estudios similares presentan una sensibilidad que oscila entre 90,9% y 100% y una especificidad con valores entre 99,3% y el 99,7%. El valor predictivo positivo de esta fase del 14,29% es inferior al de otros estudios que llegan al 54% <sup>92,93,106</sup>.

En la segunda etapa el protocolo utilizado es de 3 fases (TEOEA/TEOEA/PEATCa) y permanecen valores altos de sensibilidad y especificidad. Se observa un aumento del valor predictivo positivo como se ve reflejado en otros estudios con 3 fases en la literatura <sup>92,107</sup>. Una tercera fase de cribado reduce considerablemente el número de niños remitidos a la fase de diagnóstico, aumentando así el valor predictivo positivo del protocolo hasta un 52,59%.

En la tercera etapa el protocolo utilizado en 2 fases (TEOEA seguido de PEATCa) un enorme grupo de referencias bibliográficas apoyan este protocolo por su alta sensibilidad y especificidad como se ve reflejado en nuestro estudio con valores alrededor del 99%<sup>11</sup>. Estos valores son comparables a otros estudios que utilizan el mismo protocolo donde encontramos niveles de sensibilidad que oscilan entre 85,2 al 100% y niveles de especificidad del 95,3 al 99,5% <sup>12,91,108,109</sup>. El valor predictivo positivo en esta etapa de 38,8% ha aumentado con respecto a la primera etapa del estudio al combinar TEOEA con PEATCa lo que reduce la tasa de falsos positivos, este valor en la literatura es muy variable y oscila entre el 2 y el 84% <sup>110</sup>.

El valor predictivo negativo se mantiene durante todas las etapas por encima del 99,9% como observamos en la mayor parte de estudios publicados<sup>13,59</sup>.

## 5.6 Fase de diagnóstico

### 5.6.1 Incidencia de hipoacusia

En nuestro estudio, se diagnosticó de déficit auditivo a 250 niños, es decir que se encontró una incidencia de hipoacusia del 3,6‰ de los recién nacidos en el periodo analizado. Este número es más alto que el encontrado en otros estudios, donde la incidencia oscila entre 1,1 y el 1,5‰ RN vivos <sup>13,15-18</sup>. Esto se explica porque la población estudiada no es la población general sino la de un hospital terciario que incluye una unidad de cuidados intensivos neonatales. Así, un 55% de los RN con hipoacusia en nuestro estudio, tenían factores de riesgo audiológico. La incidencia de hipoacusia encontrada en estudios realizados en hospitales terciarios es similar a la nuestra <sup>20,48,96,99</sup>.

La incidencia de hipoacusia profunda bilateral en nuestro estudio es del 0,57‰ de todos los RN. Revisando la literatura es variable aunque en la mayor parte de los estudios se encuentra alrededor el 0,6‰ <sup>93,111</sup>.

La incidencia en población de riesgo es 10 veces mayor que la población general y alcanza en nuestro estudio el 3,4%. Estos resultados son consistentes con los diferentes estudios consultados donde la incidencia va desde el 2 al 10 % de los RN con factores de riesgo <sup>20,48,63,109,110</sup>.

### 5.6.2 Hipoacusias características clínicas.

La mayoría de los estudios muestran que la discapacidad auditiva es más común en niños varones que en las niñas con un promedio entre hombres y mujeres de 1,24:1<sup>16</sup>. En nuestro estudio la proporción es mayor 1,94:1, mostrando que los hombres tienen el doble de probabilidades de tener problemas de audición en comparación con las mujeres como en algunos estudios se ve reflejado<sup>112</sup>. Sin embargo, es difícil de comparar con otros estudios debido a la variabilidad en las edades, diseño del estudio y la definición de la discapacidad auditiva.

En cuanto a la distribución por el grado de hipoacusia encontramos la hipoacusia de grado moderado como más frecuente seguida de las de grado profundo esto se ve reflejado en estudios que abarcan gran cantidad de población<sup>92,112</sup>. Sin embargo existe una gran variabilidad de distribución en el grado de hipoacusias en los diferentes estudios<sup>13,48,94,96,113</sup>, creemos que es debido a que los criterios utilizados para clasificar los pacientes son diferentes a los nuestros.

Hemos encontrado un 44,8% de casos de hipoacusia de transmisión en nuestra serie, comparado con otras series esta proporción es mayor que en estudios más antiguos<sup>13,48,93,114</sup>, sin embargo, los estudios más recientes presentan resultados similares a los nuestros<sup>20,96</sup>. Esta diferencia puede ser debida a que no se contabilizaban como hipoacusias las otitis medias secretoras en estos estudios<sup>115</sup>.

Las hipoacusias más frecuentes en nuestro estudio fueron las neurosensoriales con un 45,6%, seguidas de las hipoacusias de transmisión con un 44,8% y un 9,6% de hipoacusias mixtas. La gran mayoría de estudios en la literatura se refieren únicamente a hipoacusias neurosensoriales.

Los factores de riesgo más frecuentes que hemos encontrado asociados a una hipoacusia neurosensorial fueron: la estancia en UCIN > 5 días, los antecedentes familiares de hipoacusia, la administración de ototóxicos y la infección congénita por CMV. Estos factores de riesgo con mayor índice de patogenicidad se corresponden con los publicados en la literatura<sup>48,55,99,112,113,115</sup>. Una de las diferencias que muestra nuestro estudio, es la hiperbilirrubinemia, la cual es un factor de riesgo significativo en otros estudios<sup>20,116,117</sup>. En cuanto a las hipoacusias de transmisión encontramos como factor de riesgo asociado más importante la presencia de malformaciones craneofaciales, la literatura también encuentran una relación significativa con este factor de riesgo<sup>117,118</sup>.

### 5.6.3 Etiología de las hipoacusias

#### ○ *Hipoacusias de transmisión*

Las hipoacusias de conducción son consecuencia de patología en el oído externo y/o la cadena osicular del oído medio. La hipoacusia conductiva congénita depende de alteraciones anatómicas que involucran a las estructuras del oído medio, así como el pabellón auricular y el conducto auditivo externo. Las malformaciones del oído medio y externo pueden estar relacionadas con defectos cromosómicos como parte de síndromes como la osteogénesis imperfecta, el síndrome de Treacher Collins, CHARGE, Klippel-Feil, Goldenhar y Crouzon<sup>119</sup>. La fisura palatina es una malformación craneofacial que también puede ocasionar una hipoacusia de transmisión pero en este caso asociada a otitis medias secretoras secundarias a una alteración funcional del tensor del velo del paladar y de la trompa de Eustaquio<sup>120</sup>.

Una gran parte de las hipoacusias encontradas en este estudio son de conducción (45%), lo que coincide con otros estudios que incluyen las hipoacusias de transmisión en su casuística. En estos estudios, aproximadamente un 50% de los déficits auditivos detectados corresponden a este tipo de sorderas<sup>20</sup>. En 112 de los casos la etiología de la misma fue una otitis media serosa, lo que supone un 41% de las causas de todas las hipoacusias. Se encontró una asociación estadísticamente significativa de anomalías craneofaciales con hipoacusias de transmisión (Tabla 14) como muestran otros autores<sup>20,117,118</sup>. También se observó con una relativa frecuencia asociada al síndrome de Down (8 pacientes), tuvimos un caso de síndrome velo-cardio-facial y otro de una duplicación del cromosoma 14.

En 9 casos (7,2%) las hipoacusias eran debidas a malformaciones de oído medio o externo, esta proporción es similar a otros estudios<sup>20,115</sup>. Un tercio de estos pacientes presentaban defectos cromosómicos: 2 con síndrome de primer arco y un síndrome de Goldenhar.

o *Hipoacusias neurosensoriales e hipoacusias mixtas*

En general se acepta que los factores genéticos y ambientales son cada uno responsables del 50 % de las hipoacusias congénitas<sup>14</sup>. Sin embargo, la mayoría de los estudios presentan tasas de diagnóstico entre el 55-75%<sup>23,25,115,121,122</sup> por lo que no se tiene evidencia franca sobre este hecho. En nuestro estudio se estableció la etiología en el 66% de los casos, distribuyéndose un 28% a causas adquiridas, un 24% a un origen hereditario y el 14 % restante se atribuyó a malformaciones de oído o centrales.

Como la mayoría de los programas de cribado se centran únicamente en las hipoacusias bilaterales, comparamos con los hallazgos de la literatura los casos de hipoacusia bilateral de nuestra serie. En los diferentes estudios el porcentaje de causas desconocidas es el mismo. Las etiologías genéticas representan entre un 30-39%, las causas ambientales oscilan entre el 21-30% y el resto 7% se atribuye a una miscelánea donde se incluye las malformaciones craneofaciales no hereditarias<sup>25,122</sup>. En nuestro estudio el porcentaje de etiologías genéticas (33%) aunque dentro del rango establecido fue menor que en otros estudios que se acercan más al 39%<sup>25,99</sup>. Frente a esto el grupo de pacientes con etiología adquirida (26%) fue mayor que en estas series.

La pérdida auditiva unilateral en niños no se detectaba antes del inicio del cribado auditivo neonatal universal a menos que hubiera alguna dolencia médica que condujera a realizar una audiometría. Desde los años 80 se ha visto la importancia de este tipo de hipoacusias que presentan algunas diferencias con respecto a las bilaterales. La etiología de la sordera se establece entre el 55-70%<sup>123</sup>, nosotros pudimos establecer la causa en el 64% de los casos. Hemos observado que existe un mayor porcentaje de malformaciones que afectan al oído medio e interno que en las hipoacusias bilaterales. En nuestro estudio representan el 25% de las mismas, esta frecuencia, es similar a lo publicado en la literatura<sup>124-126</sup>. Las causas genéticas son menos frecuentes en las sorderas unilaterales por lo que se recomienda realizar un estudio genético únicamente en los casos con sospecha clínica, para rentabilizar el uso de esta prueba<sup>126</sup>. En nuestro estudio se encontró etiología genética en un 7% de los casos. Con respecto a las causas adquiridas son similares a las relacionadas con la HNS bilateral, la estancia prolongada en UCIN, la prematuridad, la utilización de ototóxicos y la infección congénita por CMV fueron comunes en nuestros pacientes en analogía con lo publicado por otros autores<sup>123,126</sup>.

## Estudio genético

Por todos es aceptado que las hipoacusias genéticas suponen un 50 % de las hipoacusias congénitas. Sin embargo, revisando la literatura no existen estudios que corroboren esta teoría. Si nos centramos en estudios realizados en Europa encontramos que la proporción de casos de hipoacusia congénita atribuibles a etiologías genéticas oscila entre el 19,4% y el 33,3%<sup>127</sup>.

La mayoría de los casos hereditarios de las sorderas (60-70%) se presenta de forma aislada sin asociar otros trastornos (forma no sindrómica). Dentro de este grupo el 75-80% son de herencia autosómica recesiva, el 20% autosómica dominante, entre el 1-5% ligada al cromosoma X y aproximadamente el 2% como herencia mitocondrial<sup>24</sup>. Aunque la hipoacusia neurosensorial no sindrómica es muy heterogénea, las mutaciones en el gen GJB2 representan casi el 50% de los casos de hipoacusia neurosensorial congénita, autosómica recesiva<sup>27</sup>. Estudiando específicamente las causas genéticas de hipoacusia de nuestra población, la hipoacusia neurosensorial no sindrómica estuvo presente en el 68% de los casos y la sindrómica en el 32%. Las mutaciones del gen GJB2 representaron el 50% de los casos genéticos, un 17% (4 pacientes) presentaron hipoacusias con herencia autosómica dominante donde estaban implicados el genTECTA y GJB2 y un 8% (2 pacientes) presentaban herencia mitocondrial. Este hallazgo, está de acuerdo con las causas genéticas de pérdida auditiva prelingual en la mayor parte de las series publicadas<sup>23,25,115,122,128</sup>.

La presencia de una incidencia más elevada de herencia mitocondrial que el resto de las series puede explicarse a que la prevalencia de la mutación A1555g en España, se sitúa entre el 20-30% de las hipoacusias postlocutivas. En algunos de estos individuos la pérdida de audición se desencadena como consecuencia de la administración de aminoglucósidos, mientras que en otros la hipoacusia aparece espontáneamente<sup>129</sup>. En nuestro estudio un paciente estuvo ingresado en la UCIN y recibió aminoglucósidos durante su estancia y el otro tenía antecedentes familiares de hipoacusia en la rama materna.

Las hipoacusias sindrómicas representan el 30 % de las hipoacusias genéticas. El síndrome de CHARGE es un síndrome autosómico dominante que presenta coloboma, defectos cardíacos, atresia de coanas, retraso del crecimiento y desarrollo, anomalías genitales, hipoacusia y disfunción vestibular. Esta causado por mutaciones del gen CHD7<sup>26</sup>. En nuestro estudio encontramos 6 pacientes con este síndrome, 5 casos fueron bilaterales y uno unilateral. Destaca la alta frecuencia del síndrome de CHARGE de nuestro estudio, en la literatura se observa también con relativa frecuencia<sup>130</sup> aunque las series presentan gran variedad de síndromes sin ningún resultado homogéneo. Esto no es sorprendente, dada la extrema heterogeneidad genética y la fenotípica de la hipoacusia<sup>131</sup> con más de 400 síndromes que incluyen a la sordera como característica de los mismos<sup>23,132</sup>.

## Estudio de imagen

El estudio radiológico por medio de TC de peñascos y/o RM de oído interno es actualmente un componente importante en la evaluación de los niños con hipoacusia neurosensorial. Sin embargo, la indicación de estudio de imagen cambia según los diferentes autores<sup>133,134</sup>. Basándonos en la bibliografía entre un 20-40% de los niños con hipoacusia tienen algún tipo de malformación en el oído interno<sup>124,135</sup> y esta incidencia aumenta si la hipoacusia es unilateral<sup>130</sup>. En nuestra población un 17% de los pacientes con hipoacusia neurosensorial presentaba lesiones en el oído interno aumentando hasta el 26% en hipoacusias neurosensoriales unilaterales.

Hay que señalar que no en todos nuestros pacientes se realizaron pruebas de imagen. Esto ocurrió principalmente en hipoacusias leves o moderadas y cuando la etiología parecía clara después de la exploración clínica y/o las pruebas genéticas.

El hallazgo más frecuente en la RM fue la dilatación del acueducto vestibular (6 pacientes) en 2 casos asociada a hipoplasia de la cóclea. La dilatación del acueducto vestibular es la malformación más frecuente en el oído interno en niños<sup>135</sup>, estos hallazgos coinciden con otras series publicadas<sup>23</sup>.

## Hipoacusias adquiridas

En la literatura los factores ambientales más importantes responsables de la hipoacusia congénita son las infecciones, la ototoxicidad, prematuridad y asfixia perinatal<sup>35</sup>. En nuestro estudio, el 28% de las hipoacusias neurosensoriales fueron atribuibles a causas ambientales.

La infección congénita por CMV es la causa más frecuente de hipoacusia neurosensorial no genética en niños<sup>19,45</sup>. En nuestro estudio estuvo presente en el 8% de los casos y fue la causa más frecuente de hipoacusia adquirida. El diagnóstico de infección congénita por CMV en nuestro centro, se realiza mediante PCR de antígenos virales en muestras de orina o saliva realizados en pacientes que no superan la primera fase de screening auditivo antes de las 2ª semana de vida. Una vez que los niños tienen más de 2 o 3 semanas, el diagnóstico se vuelve más difícil al no poder diferenciarse de una infección postnatal. Presentamos una incidencia similar a otras series<sup>20,25,115</sup> aunque sin llegar al 19% de otros estudios<sup>122</sup>, esto puede ser debido a que antes del 2014 no se realizaba cribado de CMV en niños que no superaban el screening auditivo. En RN que no superan la primera fase del SA, se recomienda la exclusión de una infección congénita por CMV antes de las 2 primeras semanas de vida mediante PCR de ADN viral en orina o saliva.

La meningitis fue la causa de hipoacusia neurosensorial adquirida en 5 niños (3,6%) en nuestra población. La prevalencia de la meningitis como causa de hipoacusia neonatal varía en los diferentes estudios publicados de 1,1%<sup>122</sup> a 3,4%<sup>25,121</sup>.

En nuestro estudio a 25 pacientes la causa de la sordera se atribuyó a factores de riesgo perinatales una vez descartadas otras etiologías. Más del 50% de estos pacientes presentaban más de un factor de riesgo asociado. La estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) aumenta la probabilidad de una pérdida auditiva mixta o neurosensorial bilateral significativa en un recién nacido<sup>119</sup>. Gran parte del aumento en el riesgo es secundario a la morbilidad relacionada con los trastornos que están asociados con el tratamiento del recién nacido en la UCIN como la hiperbilirrubinemia, prematuridad, el uso de aminoglucósidos y la ventilación mecánica<sup>14</sup>. En nuestro estudio hemos encontrado que la estancia en UCIN y la administración de ototóxicos presenta asociación significativa con el establecimiento de la hipoacusia neurosensorial.

La neuropatía auditiva define una variedad de trastornos periféricos debidos a la disincronía del sistema periférico auditivo. La modificación de la frecuencia de la descarga neuronal conduce a la ausencia de potenciales auditivos de tronco cerebral y la conservación de las otoemisiones acústicas y de los potenciales microfónicos cocleares debido a la preservación de las células ciliadas externas. Las causas pueden ser ambientales como hiperbilirrubinemia neonatal grave, hipoxia o prematuridad neonatal o genéticas<sup>119</sup>. Se diagnosticó en 6 pacientes una neuropatía auditiva, 4 de ellos con estancia en UCIN > 5 días y 2 de ellos con hiperbilirrubinemia.

Nuestros resultados muestran que se pudo determinar la causa de la hipoacusia en el 66% de los pacientes. Para determinar la etiología, es importante una buena historia clínica y la exploración física. Se valora la historia familiar de sordera, con la realización de un árbol genealógico si es posible. Los factores de riesgo de hipoacusia incluyendo datos sobre la historia perinatal y postnatal y la exploración física en busca de signos que orienten hacia patología sindrómica.

Los casos de hipoacusias neurosensoriales bilaterales sin causa aparente son principalmente secundarias a mutaciones en el gen GJB2 por lo que las pruebas genéticas son las primeras que deben realizarse para el diagnóstico etiológico. En caso de herencia dominante o enfermedad sindrómica, se recomienda el análisis del gen sospechoso. Cuando las pruebas genéticas resultan negativas, las pruebas de imagen son el siguiente paso. Aunque la TC y la RM son complementarias, la RM puede realizarse como prueba aislada dada la exposición a la radiación de la TC en pacientes jóvenes. Las pruebas de imagen pueden considerarse como primer paso antes de las pruebas genéticas, en pacientes con hipoacusia unilateral o de transmisión. Otras investigaciones, como análisis de laboratorio, ECG y ecografía renal podrían ser útiles en pacientes seleccionados que sugirieran un síndrome.

## 5.7 Screening auditivo y tratamiento de la hipoacusia

El objetivo de todo programa de cribado auditivo es conseguir un diagnóstico y una intervención temprana de la hipoacusia, por ello se tiende a hablar de “programas de detección, diagnóstico e intervención precoz”. Existe una evidencia consolidada que muestra el efecto beneficioso de la implantación temprana, la edad en el momento de la implantación parece ser el factor predictivo más importante para las habilidades del habla y el lenguaje de un niño implantado<sup>136-139</sup>.

Los resultados de nuestro estudio han confirmado que el screening auditivo reduce la edad de diagnóstico, la edad de adaptación de audífonos y la edad de implantación (Gráfica 16).

El cribado auditivo redujo la edad en el momento de diagnóstico nuestro programa de IC a 4,4 meses frente a 19,9 meses de los niños que no habían sido detectados con el screening auditivo. En la mayoría de los niños evaluados de una manera temprana, se identificó una discapacidad dentro de los primeros 4 meses de edad.

En cuanto al tratamiento, en nuestra serie la edad de la primera adaptación de audífonos fue de 8,3 meses en el grupo de screening frente a los 23,3 meses del otro grupo.

Hay que resaltar que, en los casos con hipoacusias más graves susceptibles de tratamiento con implantes cocleares, la edad de implantación media fue de 17,3 meses en el grupo de screening frente a los 33,1 meses del grupo que había sido detectado por métodos tradicionales. Por lo tanto, este estudio muestra que la instauración del cribado neonatal universal da lugar a una implantación más temprana. Estos hallazgos coinciden con los resultados de estudios similares que evalúan el efecto del cribado auditivo en el recién nacido sobre la edad de intervención de implante coclear<sup>140-143</sup>.

La introducción del cribado auditivo neonatal ha supuesto un descenso progresivo en la edad media de implantación a lo largo de los años de estudio. A medida que un mayor número de niños son detectados por el cribado auditivo aumenta el número de niños implantados antes de los dos años de edad, llegando a alcanzar el 90 % en el periodo 2017-2018. Teniendo en cuenta a los niños que recibieron un implante coclear antes de los cinco años, nuestros resultados confirman los hallazgos de estudios similares que evalúan el impacto del screening auditivo en la edad al momento de recibir el implante coclear<sup>79,140-142</sup>.

## 5.8 Limitaciones del cribado auditivo

Los programas de detección de la audición neonatal han cambiado por completo la perspectiva de la sordera congénita consiguiendo disminuir de una manera significativa la edad de diagnóstico lo que ha producido un efecto positivo en el manejo y tratamiento de la hipoacusia. Sin embargo, presentan algunas limitaciones <sup>144</sup>.

Estudiamos la edad de diagnóstico en los pacientes del programa de implantes cocleares de nuestro hospital, que provienen de diferentes áreas de salud de la Comunidad, desde 2005 a 2018. Revisamos 171 casos, de ellos 118 habían sido detectados con SA, el resto no habían sido cribados por diferentes motivos. De los pacientes cribados, 30 sufrieron un diagnóstico tardío a pesar de haberse realizado screening auditivo en su hospital de nacimiento: 16 superaron el SA, 12 pacientes no superaron el SA, pero no volvieron para seguimiento y 2 pacientes tuvieron patología asociada más grave.

Una de las razones, es la llamada “neuropatía auditiva” (NA), lo que sucedió en 3 de los casos. El programa de SA de la Comunidad se realiza con OEA en la primera fase y la NA cursa con normalidad de otoemisiones acústicas y PEATC alterados. La mayoría de casos de NA aparecen en recién nacidos de alto riesgo por lo que en el programa de nuestra comunidad se recomienda realizar el SA en el grupo de riesgo con PEATC <sup>36</sup>, lo que no se realizó en estos casos en los hospitales correspondientes.

Las hipoacusias de aparición diferida o que no estaban presentes en el momento del cribado también es otra de las causas. En este estudio, 4 pacientes eran grandes prematuros, estos niños, tienen mayor riesgo de experimentar pérdida auditiva progresiva o de aparición tardía, por lo que deben continuar con evaluaciones seriadas tras ser dados de alta en la UCIN<sup>37</sup>. Varios estudios señalan como causas de estas sorderas, la infección congénita por CMV <sup>59,144</sup> y las hipoacusias de origen genético<sup>83</sup>. En nuestro estudio 3 pacientes con hipoacusia hereditaria y uno con una infección congénita por CMV asintomática superaron el screening. Por ello es importante el seguimiento en pacientes con factores de riesgo prestando especial atención al desarrollo del lenguaje y a los comportamientos en el niño que puedan estar detrás de un cambio en el estado auditivo <sup>83</sup>.

Los fallos en el seguimiento de los pacientes que no superaron el screening son otra causa del retraso en el diagnóstico. Así, 12 pacientes fueron detectados por el screening auditivo, pero no volvieron para completar el diagnóstico de hipoacusia. Según la literatura entre un 20 y un 50 % de los pacientes que no superan la primera prueba de audición se pierden durante el seguimiento <sup>59,83,144,145</sup>.

También origina un diagnóstico tardío la presencia de problemas médicos complejos asociados. Los niños con discapacidades adicionales presentan una mayor complejidad en el diagnóstico, pero además, la pérdida de audición recibe una prioridad menor en el contexto de otros problemas médicos<sup>81,83</sup>. En nuestra serie encontramos 2 pacientes cuyas enfermedades asociadas fueron la causa del retraso diagnóstico. En los otros 5 casos no pudimos identificar cuál fue la causa por la que no fueron detectados por el cribado auditivo.

## 6 CONCLUSIONES

1. El Screening Auditivo Neonatal Universal del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia durante un periodo de 14 años ha permitido diagnosticar 250 casos de hipoacusias congénitas.
2. A lo largo del tiempo hemos utilizado 3 protocolos diferentes y hemos analizado la eficacia de cada uno de ellos. Ha habido una mejora continua en el programa de detección auditiva a través de los diferentes protocolos. El protocolo adoptado a partir del año 2013 es el método preferido para el cribado auditivo neonatal universal en nuestro hospital.
3. En nuestra experiencia, la realización del cribado con otoemisiones en el niño sano antes del alta hospitalaria, y el uso de PEATCa en el recribado y como técnica inicial en los pacientes con FR, ha sido el más eficiente. Presenta una sensibilidad del 99%, una especificidad del 99%, su valor predictivo positivo es del 39% y su valor predictivo negativo del 99%.
4. Con este protocolo hemos alcanzado los criterios de calidad propuestos por el JCIH y la CODEPEH. Presenta una participación en la primera fase del screening superior al 99%. Nuestro programa de SA ha conseguido que el 95% de los RN estén cribados en el primer mes de vida, y que la participación en la segunda fase sea del 98%. El índice de referencia a la fase de confirmación es del 1,21% muy por debajo del indicador propuesto del 4%. Alcanzamos cifras de confirmación diagnóstica del 79% antes del 4º mes.
5. La cobertura de la población de riesgo ha sido del 100% desde el inicio del programa. Los factores de riesgo más frecuentemente encontrados en nuestra población han sido la exposición a ototóxicos y la estancia en UCIN > de 5 días asociada RN prematuros con bajo peso.
6. La edad media de realización del cribado en nuestra serie es de 9 días, debido a los retrasos en su realización en las 2 primeras etapas del estudio y a la instauración del alta precoz en neonatología. Actualmente, con el último protocolo la mayoría de los niños son cribados en las primeras 48 horas de vida.

7. El diagnóstico de hipoacusia se realiza en los primeros 3 meses de vida. La edad de tratamiento se encuentra alrededor de los 6 meses en nuestra serie, incluyendo a los pacientes con hipoacusia neurosensorial profunda que reciben el implante entre los 9 y 18 meses de vida con este protocolo.
8. La incidencia de la hipoacusia en nuestro estudio es del 3,3 por 1000, superior al 1 por mil de otros hospitales. Consideramos que es debido al hecho de ser un hospital terciario, donde son referidos muchos niños con factores de riesgo. La incidencia de hipoacusia profunda bilateral es del 0,6 por 1000. La incidencia en la población de riesgo es del 3,4%.
9. Las hipoacusias más frecuentes en nuestra serie son las neurosensoriales con un 46%, seguidas de las hipoacusias de transmisión con un 45% y de un 9% de hipoacusias mixtas.
10. En cuanto a la etiología de las hipoacusias, se consiguió establecer la causa en un 66% de los casos. Un 28% fueron adquiridas, un 26% hereditarias y un 14% secundarias a malformaciones de oído o centrales. En los casos de hipoacusias unilaterales las malformaciones fueron responsables de un 26% y se redujo a un 7% las sorderas hereditarias.
11. El estudio genético de nuestra serie reveló que la hipoacusia hereditaria no síndrómica estuvo presente en el 68% de los casos. En la mitad de ellos fueron autosómicas recesivas secundarias a mutaciones del gen GJB2, un 17% autosómicas dominantes por gen TECTA y GJB2 y, por último, destaca la incidencia de las hipoacusias mitocondriales con un 8%. La causa más frecuente de hipoacusia síndrómica fue el síndrome de CHARGE.
12. La infección congénita por CMV fue la causa más frecuente de hipoacusia adquirida. También encontramos como FR asociados a hipoacusias neurosensoriales la estancia en UCIN > 5 días y los antecedentes familiares de hipoacusia. En las hipoacusias de transmisión las malformaciones craneofaciales fue el factor más relevante encontrado.
13. Los resultados de nuestro estudio sobre el impacto del screening auditivo en el tratamiento de las hipoacusias demuestran que el SA disminuye la edad de diagnóstico y la edad de tratamiento dando lugar a una implantación más temprana en los pacientes cribados.

## 7 BIBLIOGRAFIA

1. Morera Pérez C, Fullana Montoro AM. *Programa de detección precoz de hipoacusias en recién nacidos y lactantes de la Comunidad Valenciana*. 1st ed. Conselleria de Sanitat; 1999.
2. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2000;106(4):798-817.
3. Davis A, Bamford J, Wilson I, Ramkalawan T, Forshaw M, Wright S. A critical review of the role of neonatal hearing screening in the detection of congenital hearing impairment. *Health Technol Assess*. 1997;1-176.
4. Kral A, Sharma A. Developmental neuroplasticity after cochlear implantation. *Trends Neurosci*. 2012;35(2):111-122.
5. Gilley PM, Sharma A, Dorman MF. Cortical reorganization in children with cochlear implants. *Brain Res*. 2008;1239:56-65.
6. Marco J, Matéu DS. *El libro blanco sobre Hipoacusia Detección precoz de la Hipoacusia en recién nacidos*. 1st ed. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.
7. Morera Pérez C, Cavallé Garrido L, Ibáñez Alcañiz I, Collado Martín D. Detección e intervención precoz en la hipoacusia infantil. In: *Investigación, Innovación y Cambio: V Jornadas, Científicas de Investigación Sobre Personas Con Discapacidad*. Amarú; 2003:531-532.
8. Pimperton H, Blythe H, Kreppner J, et al. The impact of universal newborn hearing screening on long-term literacy outcomes: a prospective cohort study. *Arch Dis Child*. 2016;101(1):9-15.
9. Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Wiggin M, Chung W. Early Hearing Detection and Vocabulary of Children With Hearing Loss. *Pediatrics*. 2017;140(2):1-10.
10. Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Wiggin M, Mason CA. Language Outcomes Improved Through Early Hearing Detection and Earlier Cochlear Implantation: *Otol Neurotol*. 2018;39(10):1256-1263.
11. US Preventive Services Task Force. Universal Screening for Hearing Loss in Newborns: USPSTF Recommendation Statement. *Pediatrics*. 2008;122(1):143-148.
12. Keren R, Helfand M, Homer C, McPhillips H, Lieu TA. Projected Cost-Effectiveness of Statewide Universal Newborn Hearing Screening. *Pediatrics*. 2002;110(5):855-864.
13. Mehl AL, Thomson V. The Colorado Newborn Hearing Screening Project, 1992-1999: On the Threshold of Effective Population-Based Universal Newborn Hearing Screening. *Pediatrics*. 2002;109(1):1-8.

14. Smith RJH, Bale JF, White KR. Sensorineural hearing loss in children. *The Lancet*. 2005;365(9462):879-890.
15. Mäki-Torkko EM, Lindholm PK, Väyrynen MRH, Leisti JT, Sorri MJ. Epidemiology of Moderate to Profound Childhood Hearing Impairments in Northern Finland. Any Changes in Ten Years? *Scand Audiol*. 1998;27(2):95-103.
16. Mehra S, Eavey RD, Keamy DG. The epidemiology of hearing impairment in the United States: Newborns, children, and adolescents. *Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2009;140(4):461-472.
17. Mason CA, Gaffney M, Green DR, Grosse SD. Measures of Follow-Up in Early Hearing Detection and Intervention Programs: A Need for Standardization. *Am J Audiol*. 2008;17(1):60-67.
18. Fortnum HM, Summerfield AQ, Marshall DH, Davis AC, Bamford JM. Prevalence of permanent childhood hearing impairment in the United Kingdom and implications for universal neonatal hearing screening: questionnaire based ascertainment study. *BMJ*. 2001;323:1-6.
19. Morton CC, Nance WE. Newborn Hearing Screening A Silent Revolution. *N Engl J Med*. 2006;354(20):2151-2164.
20. Wroblewska-Seniuk K, Dabrowski P, Greczka G, et al. Sensorineural and conductive hearing loss in infants diagnosed in the program of universal newborn hearing screening. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;105:181-186.
21. Driscoll C, Beswick R, Doherty E, D'Silva R, Cross A. The validity of family history as a risk factor in pediatric hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(5):654-659.
22. Mahboubi H, Dwabe S, Fradkin M, Kimonis V, Djalilian HR. Genetics of hearing loss: where are we standing now? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269(7):1733-1745.
23. Deklerck AN, Acke FR, Janssens S, De Leenheer EMR. Etiological approach in patients with unidentified hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(2):216-222.
24. Kochhar A, Hildebrand MS, Smith RJH. Clinical aspects of hereditary hearing loss. *Genet Med*. 2007;9(7):393-408.
25. Korver AMH, Admiraal RJC, Kant SG, et al. Causes of permanent childhood hearing impairment. *The Laryngoscope*. 2011;121(2):409-416.
26. Koffler T, Ushakov K, Avraham KB. Genetics of Hearing Loss. *Otolaryngol Clin North Am*. 2015;48(6):1041-1061.

27. Korver AMH, Smith RJH, Van Camp G, et al. Congenital hearing loss. *Nat Rev Dis Primer*. 2017;3(16094):1-37.
28. Parker M, Bitner-Glindzicz M. Genetic investigations in childhood deafness. *Arch Dis Child*. 2015;100(3):271-278.
29. Rodríguez-Ballesteros M, Reynoso R, Olarte M, et al. A multicenter study on the prevalence and spectrum of mutations in the otoferlin gene (OTOF) in subjects with nonsyndromic hearing impairment and auditory neuropathy. *Hum Mutat*. 2008;29(6):823-831.
30. Mittal R, Patel AP, Nguyen D, et al. Genetic basis of hearing loss in Spanish, Hispanic and Latino populations. *Gene*. 2018;647:297-305.
31. Boppana SB, Ross SA, Novak Z, et al. Dried Blood Spot Real-time Polymerase Chain Reaction Assays to Screen Newborns for Congenital Cytomegalovirus Infection. *JAMA*. 2010;303(14):1375-1382.
32. Fowler KB, McCollister FP, Sabo DL, et al. A Targeted Approach for Congenital Cytomegalovirus Screening Within Newborn Hearing Screening. *Pediatrics*. 2017;139(2):1-7.
33. Lanzieri TM, Chung W, Flores M, et al. Hearing Loss in Children With Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*. 2017;139(3):1-8.
34. Strasnick B, Jacobson JT. Teratogenic hearing loss. *J Am Acad Audiol*. 1995;6(1):28-38.
35. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Pediatrics*. 2007;120(4):898-921.
36. Núñez-Batalla F, Trinidad-Ramos G, Sequí-Canet JM, Alzina De Aguilar V, Jáudenes-Casabón C. Indicadores de riesgo de hipoacusia neurosensorial infantil. *Acta Otorrinolaringológica Esp*. 2012;63(5):382-390.
37. Cristobal R, Oghalai JS. Hearing loss in children with very low birth weight: current review of epidemiology and pathophysiology. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(6):F462-F468.
38. van Dommelen P, Verkerk PH, van Straaten HLM, et al. Hearing Loss by Week of Gestation and Birth Weight in Very Preterm Neonates. *J Pediatr*. 2015;166(4):840-843.e1.
39. Pallás Alonso C, García González P, Jimenez Moya A, et al. Protocolo de seguimiento para el recién nacido menor de 1.500 g o menor de 32 semanas de edad gestación. *An Pediatr*. 2018;88(4):229.e1-229.e10.
40. Liu Q, Chen P, Wang J. Molecular mechanisms and potentials for differentiating inner ear stem cells into sensory hair cells. *Dev Biol*. 2014;390(2):93-101.

41. Sanyelbhaa H, Kabel A, Abo El-Naga HAE-R, Sanyelbhaa A, Salem H. The risk ratio for development of hereditary sensorineural hearing loss in consanguineous marriage offspring. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017;101:7-10.
42. Zakzouk S. Consanguinity and hearing impairment in developing countries: a custom to be discouraged. *J Laryngol Otol.* 2002;116(10):811-816.
43. Cohen BE, Durstenfeld A, Roehm PC. Viral Causes of Hearing Loss: A Review for Hearing Health Professionals. *Trends Hear.* 2014;18:1-17.
44. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. Valganciclovir for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease. *N Engl J Med.* 2015;372(10):933-943.
45. De Leenheer EMR, Janssens S, Padalko E, Loose D, Leroy BP, Dhooge IJ. Etiological diagnosis in the hearing impaired newborn: Proposal of a flow chart. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75(1):27-32.
46. Revuelta CC, Lorenzo IP-R. Documento marco sobre cribado poblacional. 2010.
47. Joint committee on Infant Hearing. Joint Committee on Infant Hearing 1994 Position Statement. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics.* 1995;95(1):152-156.
48. Benito Orejas JI, Ramírez Cano B, Morais Pérez D, Fernández-Calvo JL, Almaraz Gómez A. Results of applying a universal protocol for early detection of hypoacusia in newborn infants for 42 months. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2008;59(3):96-101.
49. Trinidad-Ramos G, de Aguilar VA, Jaudenes-Casabón C, Núñez-Batalla F, Sequí-Canet JM. Recomendaciones de la Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia (CODEPEH) para 2010. *Acta Otorrinolaringológica Esp.* 2010;61(1):69-77.
50. Kennedy C, McCann D, Campbell MJ, Kimm L, Thornton R. Universal newborn screening for permanent childhood hearing impairment: an 8-year follow-up of a controlled trial. *The Lancet.* 2005;366:660-662.
51. Watkin P, Baldwin M. The longitudinal follow up of a universal neonatal hearing screen: The implications for confirming deafness in childhood. *Int J Audiol.* 2012;51(7):519-528.
52. Yoshinaga-Itano C. Levels of evidence: universal newborn hearing screening (UNHS) and early hearing detection and intervention systems (EHDI). *J Commun Disord.* 2004;37(5):451-465.
53. Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, Mehl AL. Language of Early- and Later-identified Children With Hearing Loss. *Pediatrics.* 1998;102(5):1161-1171.
54. Task Force on Newborn and Infant Hearing. Newborn and Infant Hearing Loss: Detection and Intervention. *Pediatrics.* 1999;103(2):527-530.

55. Manrique M, Morera C, Moro M, et al. Early detection of childhood deafness in high risk newborns. Multicentric study. *An Esp Pediatr Suppl.* 1994;40(59):5-45.
56. Sanchez-Alcón Martínez MD. Diagnóstico precoz de la hipoacusia infantil mediante el estudio audiológico con potenciales evocados auditivos de tronco cerebral. 1994.
57. Vos B, Senterre C, Lagasse R, Tognola G, Levêque A. Organisation of newborn hearing screening programmes in the European Union: widely implemented, differently performed. *Eur J Public Health.* 2016;26(3):505-510.
58. Marco J, Almenar A, Alzina V, Bixquert V, Jaudenes MC, Ramos A. Control de calidad de un programa de detección, diagnóstico e intervención precoz de la hipoacusia en recién nacidos. Documento oficial de la comisión para la detección de la hipoacusia en recién nacidos (CODEPEH). *Acta Otorrinolaringológica Esp.* 2004;55(3):103-106.
59. Wroblewska-Seniuk KE, Dabrowski P, Szyfter W, Mazela J. Universal newborn hearing screening: methods and results, obstacles and benefits. *Pediatr Res.* 2017;81(3):415-422.
60. Bakhos D, Marx M, Villeneuve A, Lescanne E, Kim S, Robier A. Electrophysiological exploration of hearing. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2017;134(5):325-331.
61. Watkin PM. The value of the neonatal hearing screen. *Paediatr Child Health.* 2011;21(1):37-41.
62. Sena TA, Ramos N, Rodrigues GRI, Lewis DR. Comparação do tempo de dois procedimentos com novas tecnologias de Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico Automático (PEATE-A). *CoDAS.* 2013;25(1):34-38.
63. Khaimook W, Pantuyosyanyong D, Pitathawatchai P. Accuracy of otoacoustic emissions, and automated and diagnostic auditory brainstem responses, in high-risk infants. *J Laryngol Otol.* 2019;133(5):1-5.
64. Granell J, Gavilanes J, Herrero J, Sánchez-Jara JL, Velasco MJ, Martín G. [Is universal newborn hearing screening more efficient with auditory evoked potentials compared to otoacoustic emissions?]. *Acta Otorrinolaringológica Esp.* 2008;59(4):170-175.
65. McGurgan IJ, Patil N. Neonatal hearing screening of high-risk infants using automated auditory brainstem response: a retrospective analysis of referral rates. *Ir J Med Sci 1971 -.* 2014;183(3):405-410.
66. Ngui LX, Tang IP, Prepageran N, Lai ZW. Comparison of distortion product otoacoustic emission (DPOAE) and automated auditory brainstem response (AABR) for neonatal hearing screening in a hospital with high delivery rate. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;120:184-188.

67. van Dyk M, Swanepoel DW, Hall JW. Outcomes with OAE and AABR screening in the first 48h—Implications for newborn hearing screening in developing countries. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(7):1034-1040.
68. Benito-Orejas JI, Ramírez B, Morais D, Almaraz A, Fernández-Calvo JL. Comparison of two-step transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) and automated auditory brainstem response (AABR) for universal newborn hearing screening programs. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72(8):1193-1201.
69. Chiou S-T, Lung H-L, Chen L-S, et al. Economic evaluation of long-term impacts of universal newborn hearing screening. *Int J Audiol.* 2017;56(1):46-52.
70. Lemons J, Fanaroff A, Stewart EJ, Bentkover JD, Murray G, Diefendorf A. Newborn Hearing Screening: Costs of Establishing a Program. *J Perinatol.* 2002;22(2):120-124.
71. Pérez-Abalo MC, Rodríguez E, Sánchez M, Santos E, Torres-Fortuny A. New system for neonatal hearing screening based on auditory steady state responses. *J Med Eng Technol.* 2013;37(6):368-374.
72. Lins OG, Picton PE, Picton TW, Champagne SC, Durieux-Smith A. Auditory steady-state responses to tones amplitude-modulated at 80–110 Hz. *J Acoust Soc Am.* 1995;97(5):3051-3063.
73. Mijares E, Báez L, Cabrera L, Pérez-Abalo MC, Torres-Fortuny A. Cribado auditivo mediante potenciales evocados auditivos de estado estable obtenidos por estimulación simultánea de la vía aérea y la ósea. *Acta Otorrinolaringológica Esp.* 2015;66(1):8-15.
74. Torres-Fortuny A, Hernández-Pérez H, Ramírez B, et al. Comparing auditory steady-state responses amplitude evoked by simultaneous air- and bone-conducted stimulation in newborns. *Int J Audiol.* 2016;55(6):375-379.
75. Kennedy C, McCann D. Universal neonatal hearing screening moving from evidence to practice. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(5):F378-F383.
76. Shang Y, Hao W, Gao Z, Xu C, Ru Y, Ni D. An effective compromise between cost and referral rate: A sequential hearing screening protocol using TEOAEs and AABRs for healthy newborns. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;91:141-145.
77. Liming BJ, Carter J, Cheng A, et al. International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG) consensus recommendations: Hearing loss in the pediatric patient. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;90:251-258.
78. Lammers MJW, Jansen TTG, Grolman W, et al. The influence of newborn hearing screening on the age at cochlear implantation in children: Influence of Hearing Screening on CI. *The Laryngoscope.* 2015;125(4):985-990.
79. Dettman S, Choo D, Dowell R. Barriers to early cochlear implantation. *Int J Audiol.* 2016;55(sup2):S64-S76.

80. Tortosa Navarro V, Morera Pérez C, Sánchez-Alcón MD. Results of an auditory screening program in preschool children. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2000;51(5):383-386.
81. Fitzpatrick EM, dos Santos JC, Grandpierre V, Whittingham J. Exploring reasons for late identification of children with early-onset hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017;100:160-167.
82. Walker EA, Holte L, Spratford M, Oleson J, Welhaven A, Harrison M. Timeliness of Service Delivery for Children With Later-Identified Mild-to-Severe Hearing Loss. *Am J Audiol.* 2014;23(1):116-128.
83. Núñez-Batalla F, Jáudenes-Casabón C, Sequí-Canet JM, Vivanco-Allende A, Zubicaray-Ugarteche J. Recomendaciones CODEPEH 2014 para la detección precoz de la hipoacusia diferida. *An Pediatría.* 2016;85(4):215.e1-215.e6.
84. Papacharalampous GX, Nikolopoulos TP, Davilis DI, Xenellis IE, Korres SG. Universal newborn hearing screening, a revolutionary diagnosis of deafness: real benefits and limitations. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268(10):1399-1406.
85. Fitzpatrick EM, dos Santos JC, Grandpierre V, Whittingham J. Exploring reasons for late identification of children with early-onset hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017;100:160-167.
86. Weichbold V. Universal Newborn Hearing Screening and Postnatal Hearing Loss. *Pediatrics.* 2006;117(4):e631-e636.
87. Spek IL van N der, Goedegebure A, Hartwig NG, Kornelisse RF, Franken M-CJP, Weisglas-Kuperus N. Normal neonatal hearing screening did not preclude sensorineural hearing loss in two-year-old very preterm infants. *Acta Paediatr.* 2017;106(10):1569-1575.
88. Kraft CT, Malhotra S, Boerst A, Thorne MC. Risk Indicators for Congenital and Delayed-Onset Hearing Loss: *Otol Neurotol.* 2014;35(10):1839-1843.
89. Beswick R, Driscoll C, Kei J, Khan A, Glennon S. Which Risk Factors Predict Postnatal Hearing Loss in Children? *J Am Acad Audiol.* 2013;24(3):205-213.
90. Durieux-Smith A, Fitzpatrick E, Whittingham J. Universal newborn hearing screening: A question of evidence. *Int J Audiol.* 2008;47(1):1-10.
91. Kennedy C. Controlled trial of universal neonatal screening for early identification of permanent childhood hearing impairment: coverage, positive predictive value, effect on mothers and incremental yield. *Acta Paediatr.* 1999;88:73-75.
92. Caluraud S, Marcolla-Bouchetemplé A, de Barros A, et al. Newborn hearing screening: analysis and outcomes after 100,000 births in Upper-Normandy French region. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(6):829-833.

93. Méndez Colunga JC, Álvarez Méndez JC, Carreño Villarreal JM, et al. Despistaje de la hipoacusia neonatal: resultados después de 3 años de iniciar nuestro programa. *Acta Otorrinolaringológica Esp.* 2005;56(2):55-58.
94. Sequi Canet JM, Sala Langa MJ, Collar del Castillo JI. Análisis crítico de una década de cribado neonatal de hipoacusia en un hospital comarcal. *An Pediatría.* 2016;85(4):189-196.
95. Wood SA, Sutton GJ, Davis AC. Performance and characteristics of the Newborn Hearing Screening Programme in England: The first seven years. *Int J Audiol.* 2015;54(6):353-358.
96. Escobar-Ipuz FA, Soria-Bretones C, García-Jiménez MA, Cueto EM, Torres Aranda AM, Sotos JM. Early detection of neonatal hearing loss by otoacoustic emissions and auditory brainstem response over 10 years of experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;127:1-6.
97. Linnebjerg LB, Hansen AE, Møller TR. Hearing screening in newborns in the Central Denmark Region. *Dan Med J.* 2017;64(4):1-4.
98. Borkoski Barreiro SA, Falcón González JC, Bueno Yanes J, Pérez Bermúdez JL, López Cano Z, Ramos Macías Á. Resultados de un programa de detección precoz de la hipoacusia neonatal. *Acta Otorrinolaringológica Esp.* 2013;64(2):92-96.
99. Ghirri P, Liumbruno A, Lunardi S, et al. Universal neonatal audiological screening: experience of the University Hospital of Pisa. *Ital J Pediatr.* 2011;37(16):1-8.
100. Ching TYC, Dillon H, Button L, et al. Age at Intervention for Permanent Hearing Loss and 5-Year Language Outcomes. *Pediatrics.* 2017;140(3):1-11.
101. Spivak L, Sokol H, Auerbach C, Gershkovich S. Newborn Hearing Screening Follow-Up: Factors Affecting Hearing Aid Fitting by 6 Months of Age. *Am J Audiol.* 2009;18(1):24-33.
102. Yilmazer R, Zahide Yazici M, Erdim I, Kaya HK, Ozcan Dalbudak S, Kayhan TF. Follow-Up Results of Newborns after Hearing Screening at a Training and Research Hospital in Turkey. *J Int Adv Otol.* 2016;12(1):55-60.
103. Vos B, Lagasse R, Levêque A. Main outcomes of a newborn hearing screening program in Belgium over six years. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(9):1496-1502.
104. Akinpelu OV, Peleva E, Funnell WRJ, Daniel SJ. Otoacoustic emissions in newborn hearing screening: A systematic review of the effects of different protocols on test outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(5):711-717.

105. Cubillana-Herrero JD, Pelegrín-Hernández JP, Soler-Valcarcel A, et al. The assessment of the Newborn Hearing Screening Program in the Region of Murcia from 2004 to 2012. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;88:228-232.
106. Capua BD, Costantini D, Martufi C, Latini G, Gentile M, Felice CD. Universal neonatal hearing screening: The Siena (Italy) experience on 19,700 newborns. *Early Hum Dev*. 2007;83(9):601-606.
107. Uilenburg N, Kauffman-de Boer M, van der Ploeg K, Oudesluys-Murphy AM, Verkerk P. An implementation study of neonatal hearing screening in the Netherlands. *Int J Audiol*. 2009;48(3):108-116.
108. Almenar Latorre A, Tapia Toca MC, Fernández Pérez C, Moro Serrano M. A combined neonatal hearing screening protocol. *An Esp Pediatr*. 2002;57(1):55-59.
109. O'Connor A, O'Sullivan PG, Behan L, Norman G, Murphy B. Initial results from the newborn hearing screening programme in Ireland. *Ir J Med Sci*. 2013;182(4):551-556.
110. Butcher E, Dezateux C, Cortina-Borja M, Knowles RL. Prevalence of permanent childhood hearing loss detected at the universal newborn hearing screen: Systematic review and meta-analysis. Mathes T, ed. *PLOS ONE*. 2019;14(7):e0219600.
111. Lima MCMP, Rossi TR de F, Françaço M de F de C, Collela-Santos MF, Correa CR. Analysis of neonatal hearing screening program performed on an outpatient basis: Analysis of an outpatient hearing screening program. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(12):2227-2233.
112. Langagne T, Lévêque M, Schmidt P, Chays A. Universal newborn hearing screening in the Champagne-Ardenne region: A 4-year follow-up after early diagnosis of hearing impairment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(10):1164-1170.
113. Wood SA, Davis AC, Sutton GJ. Effectiveness of targeted surveillance to identify moderate to profound permanent childhood hearing impairment in babies with risk factors who pass newborn screening. *Int J Audiol*. 2013;52(6):394-399.
114. Korres S, Nikolopoulos TP, Peraki EE, et al. Outcomes and Efficacy of Newborn Hearing Screening: Strengths and Weaknesses (Success or Failure?). *The Laryngoscope*. 2008;118(7):1253-1256.
115. Lammens F, Verhaert N, Devriendt K, Debruyne F, Desloovere C. Aetiology of congenital hearing loss: A cohort review of 569 subjects. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(9):1385-1391.
116. Botelho MS e N, Silva VB da, Arruda L da S, Kuniyoshi IC, Oliveira LLR de, Oliveira AS de. Caracterização da triagem auditiva neonatal da Clínica Limiar em Porto Velho - Rondônia. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010;76(5):605-610.
117. Thangavelu K, Martakis K, Fabian S, et al. Prevalence and risk factors for hearing loss in high-risk neonates in Germany. *Acta Paediatr*. 2019;108(11):1972-1977.

118. Colella-Santos MF, Hein TAD, de Souza GL, do Amaral MIR, Casali RL. Newborn Hearing Screening and Early Diagnostic in the NICU. *BioMed Res Int*. 2014;2014:1-11.
119. Paludetti G. Infant hearing loss: from diagnosis to therapy. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2012;32(6):347-370.
120. Sheahan P, Miller I, Sheahan JN, Earley MJ, Blayney AW. Incidence and outcome of middle ear disease in cleft lip and/or cleft palate. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67(7):785-793.
121. Morzaria S, Westerberg BD, Kozak FK. Systematic review of the etiology of bilateral sensorineural hearing loss in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004;68(9):1193-1198.
122. Declau F, Boudewyns A, Van den Ende J, Peeters A, van den Heyning P. Etiologic and Audiologic Evaluations After Universal Neonatal Hearing Screening: Analysis of 170 Referred Neonates. *Pediatrics*. 2008;121(6):1119-1126.
123. Vila PM, Lieu JEC. Asymmetric and unilateral hearing loss in children. *Cell Tissue Res*. 2015;361(1):271-278.
124. McClay JE, Booth TN, Parry DA, Johnson R, Roland P. Evaluation of Pediatric Sensorineural Hearing Loss With Magnetic Resonance Imaging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134(9):945-952.
125. Krishnan LA, Van Hyfte S. Management of unilateral hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;88:63-73.
126. Haffey T, Fowler N, Anne S. Evaluation of unilateral sensorineural hearing loss in the pediatric patient. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(6):955-958.
127. Satterfield-Nash A, Umrigar A, Lanzieri TM. Etiology of Prelingual Hearing Loss in the Universal Newborn Hearing Screening Era: A Scoping Review. *Otolaryngol Neck Surg*. 2020;163(4):662-670.
128. Adachi N, Ito K, Sakata H, Yamasoba T. Etiology and one-year follow-up results of hearing loss identified by screening of newborn hearing in Japan. *Otolaryngol Neck Surg*. 2010;143(1):97-100.
129. Cabanillas Farpón R, Cadiñanos Bañales J. Hipoacusias hereditarias: asesoramiento genético. *Acta Otorrinolaringológica Esp*. 2012;63(3):218-229.
130. Wiley S, Arjmand E, JareenMeinzen-Derr, Dixon M. Findings from multidisciplinary evaluation of children with permanent hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75(8):1040-1044.
131. Cabanillas R, Diñeiro M, Cifuentes GA, et al. Comprehensive genomic diagnosis of non-syndromic and syndromic hereditary hearing loss in Spanish patients. *BMC Med Genomics*. 2018;11(58):1-17.

132. Smith, A, Hennessy, S, O'Connor, A, O'Sullivan, P.G., Gibson, L. Permanent Childhood Hearing Impairment\_ Aetiological Evaluation of Infants identified through the Irish Newborn Hearing Screening Programme – Irish Medical Journal.pdf. *Ir Med J.* 2017;110(10):651.
133. de Paula-Vernetta C, Muñoz-Fernández N, Mas-Estellés F, Guzmán-Calvete A, Cavallé-Garrido L, Morera-Pérez C. Malformaciones del octavo par en niños. *Acta Otorrinolaringológica Esp.* 2016;67(5):275-281.
134. van Beeck Calkoen EA, Engel MSD, van de Kamp JM, et al. The etiological evaluation of sensorineural hearing loss in children. *Eur J Pediatr.* 2019;178(8):1195-1205.
135. Núñez-Batalla F, Jáudenes-Casaubón C, Sequí-Canet JM, Vivanco-Allende A, Zubicaray-Ugarteche J, Cabanillas-Farpón R. Diagnóstico etiológico de la sordera infantil: recomendaciones de la CODEPEH. *Acta Otorrinolaringológica Esp.* 2017;68(1):43-55.
136. Manrique M, Cervera-Paz FJ, Huarte A, Molina M. Advantages of Cochlear Implantation in Prelingual Deaf Children before 2 Years of Age when Compared with Later Implantation: *The Laryngoscope.* 2004;114(8):1462-1469.
137. Tajudeen B, Waltzman S, Jethanamest D, Svirsky M. Speech perception in congenitally deaf children receiving cochlear implants in the first year of life. *Otol Neurotol.* 2010;31(8):1254-126k0.
138. Mitchell RM, Christianson E, Ramirez R, et al. Auditory comprehension outcomes in children who receive a cochlear implant before 12 months of age. *The Laryngoscope.* 2020;130(3):776-781.
139. Sharma SD, Cushing SL, Papsin BC, Gordon KA. Hearing and speech benefits of cochlear implantation in children: A review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;133:109984.
140. Profant M, Kabátová Z, Šimková L. From hearing screening to cochlear implantation: cochlear implants in children under 3 years of age. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 2008;128(4):369-372.
141. Philips B, Corthals P, De Raeve L, et al. Impact of newborn hearing screening: Comparing outcomes in pediatric cochlear implant users. *The Laryngoscope.* 2009;119(5):974-979.
142. Boons T, Brokx J, Frijns J, et al. Newborn hearing screening and cochlear implantation: impact on spoken language development. *B-ENT.* 2013;Suppl 21:91-98.
143. Gabriel MM, Geyer L, McHugh C, et al. Impact of Universal Newborn Hearing Screening on cochlear implanted children in Ireland. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;133:109975.

144. Nikolopoulos TP. Neonatal hearing screening: What we have achieved and what needs to be improved. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(5):635-637.
145. Ravi R, Gunjawate DR, Yerraguntla K, Lewis LE, Driscoll C, Rajashekhar B. Follow-up in newborn hearing screening – A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;90:29-36.