

CONTROL DE NIÑOS DE RIESGO DENTRO DE UN PROGRAMA DE CRIBADO AUDITIVO UNIVERSAL

Autores: Trinidad Ramos, Germán¹; Trinidad Ruiz, Gabriel²; Serrano Berrocal, Miguel Ángel³; Chacón, Josefina⁴

¹ Responsable del Programa de Detección Precoz de la Sordera de la Comunidad Autónoma de Extremadura. Centro Extremeño de Desarrollo Infantil. Complejo Hospitalario Infanta Cristina

² Residente O.R.L. Servicio de O.R.L. Complejo Hospitalario Infanta Cristina

³ DUE responsable de la Realización de Pruebas Audiológicas del Área de Sorderas Centro Extremeño de Desarrollo Infantil

⁴ ATS responsable de la realización de pruebas audiométricas. Centro de Especialidades. Complejo Hospitalario Infanta Cristina

RESUMEN

INTRODUCCIÓN.- Las hipoacusias de aparición tardía, que suponen el 20%, el control de un programa de cribado universal con otoemisiones y la existencia de trastornos centrales no identificables por procedimientos electrofisiológicos aconsejan el seguimiento de niños con indicadores de riesgo.

MATERIAL Y MÉTODOS.- 854 niños con factores de riesgo que pasaron la prueba de otoemisiones son controlados cada 6 meses en la consulta de O.R.L. para comprobar el desarrollo normal del lenguaje oral y de su comprensión por medio de una encuesta audiológica, logaudiometría por señalamiento, audiometría tonal infantil y, caso necesario, potenciales evocados auditivos.

RESULTADOS.- Todos los niños han tenido una respuesta normal salvo 32 que no pasaron la encuesta y no respondieron a audiometrías convencionales. 26 de ellos dieron resultado normal a los PEATC y 6 hipoacusia leve de transmisión. 2 niños con otoemisiones y potenciales normales no han desarrollado lenguaje oral por lesión central identificada en un caso desde el nacimiento y en otro a los 2 años (atresia del cuerpo calloso y autismo).

CONCLUSIONES.- El cribado auditivo universal se ha mostrado efectivo para identificar las hipoacusias neonatales. Las lesiones centrales pueden dar resultados normales en las pruebas electrofisiológicas. La encuesta audiológica evita la realización de exploraciones más sofisticadas en la mayoría de los casos dando, además, una visión completa de la integridad auditiva.

INTRODUCCIÓN

Desde 1995¹ se lleva a cabo en nuestra región un programa de detección precoz de la sordera en neonatos constituido, como veremos, por una fase de cribado universal y otra de diagnóstico de certeza y tratamiento de las alteraciones encontradas.

Desde el comienzo del programa, y a lo largo de estos más de siete años de experiencia, trabajamos sobre la premisa de que la principal función de la capacidad auditiva en el ser humano es el adecuado desarrollo del lenguaje oral, y por tanto desde el principio surgió la necesidad de controlar, de alguna manera, esa primera fase de cribado que era y es aplicada en los primeros días de vida, ya que, como es lógico, no se puede en ese momento predecir si un niño va a adquirir el lenguaje oral o no, puesto que esto debe ocurrir en los meses o años siguientes. Además es preciso recordar que aún existe un cierto número de hipoacusias que aparecen precisamente en ese periodo (después del paso del niño por el programa, pero antes de la adquisición del lenguaje), y algunas otras que no pueden ser detectadas por las técnicas empleadas habitualmente en este tipo de protocolos.

De esta forma, como no es posible (ni necesario) controlar periódicamente la evolución de todos los niños que nacen para ver si hablan o no, se tomó entonces un subgrupo poblacional en el que concurren dos circunstancias especiales: por un lado la de tener una serie de factores que hacen más frecuente la aparición de hipoacusias, y por otro la de haber pasado como normales la primera fase de cribado. Por tanto el control de este subgrupo, que en este caso sí es posible, permite alcanzar el doble objetivo de observar la aparición de hipoacusias tardías y retrococleares (más frecuentes también en estos niños), y de comprobar la efectividad de la primera fase del programa.

PACIENTES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO.-

I. OBJETIVOS.- los objetivos de este estudio se exponen en la tabla 1.

Tabla 1

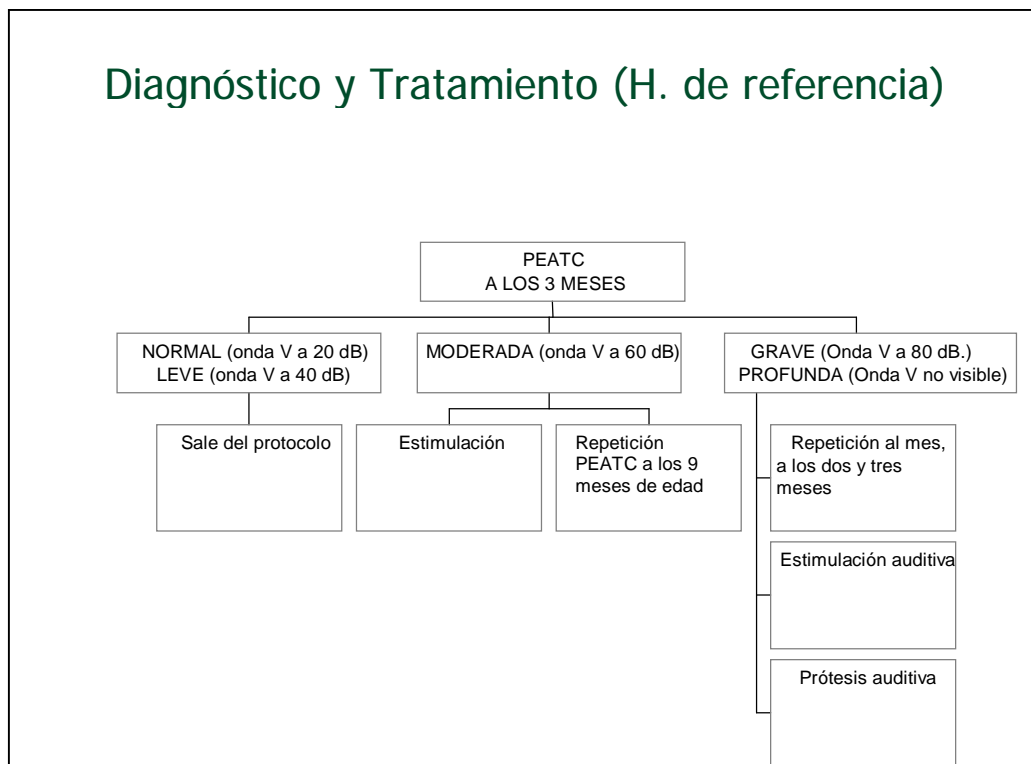
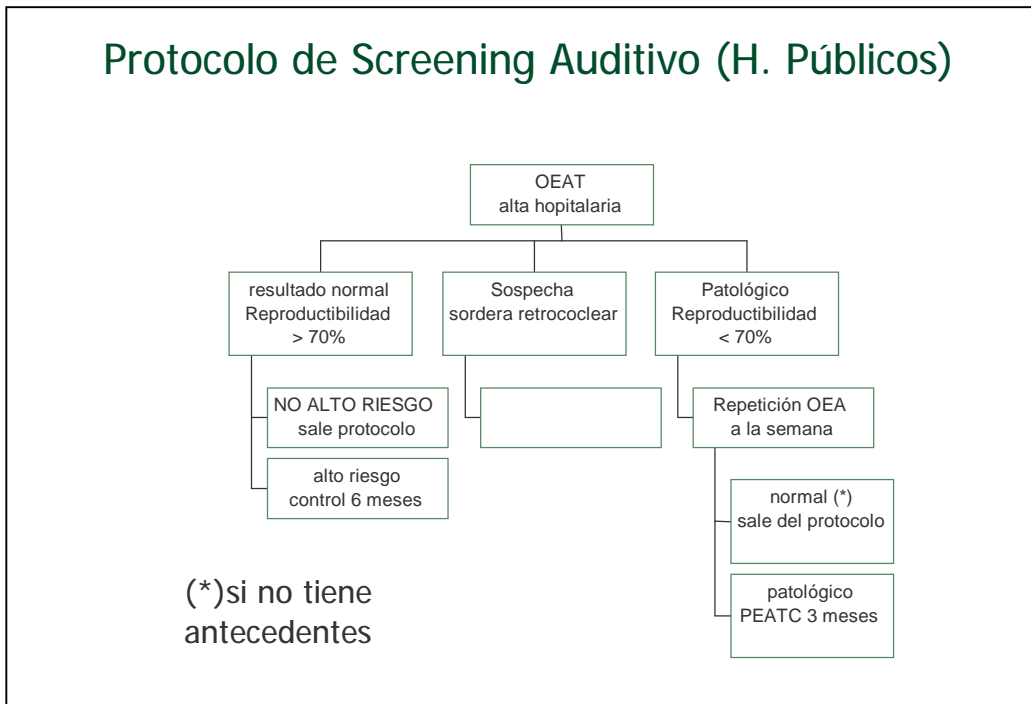
OBJETIVOS DEL ESTUDIO.-
<ul style="list-style-type: none">• Comprobar la adquisición del lenguaje oral en niños de alto riesgo• Detectar las sorderas tardías• Detectar las hipoacusias retrococleares• Controlar la primera fase del cribado auditivo
HIPÓTESIS PREVIAS
<ul style="list-style-type: none">• La prevalencia de la sordera es mayor en niños de riesgo.• Un resultado normal en las OAE implica una alta seguridad de normalidad audiológica.• La normalidad audiológica no implica normal desarrollo del lenguaje.

II. HIPÓTESIS PREVIAS.- Como en todo estudio prospectivo, partimos de varias hipótesis previas:

- a. La prevalencia de sorderas es mayor en el subgrupo de riesgo, por lo que, al estar ésta relacionada inversamente con el valor predictivo del resultado negativo, esta fracción poblacional es la ideal para controlar la técnica de cribado, al ser más probable en ella la aparición de falsos negativos.
- b. Un resultado normal de las otoemisiones garantiza con un alto grado de seguridad una audición normal.
- c. La normalidad audiológica no implica un correcto desarrollo del lenguaje. Con las otoemisiones llegamos a controlar el órgano periférico, y si aplicamos los PEATC, aumentamos las posibilidades hasta el tronco cerebral, pero no podemos saber lo que ocurre a partir de ahí, y hay que tener en cuenta que la gran mayoría de las lesiones retrococleares de este grupo de edad se producen a ese nivel.

III. SELECCIÓN DE LOS CASOS.- en este trabajo se tomó el conjunto de la población a estudio, por lo que los parámetros que se expondrán más adelante no son fruto de estimación estadística sino derivados directamente de datos poblacionales. Todos los niños con factores de riesgo que pasaron como normales la primera fase de cribado universal entre los años 1995 y 2001 han sido incluidos en este estudio.

Gráfico 1.- Protocolo de diagnóstico precoz de sorderas



IV. PRUEBAS REALIZADAS.- en el marco del protocolo que seguimos (gráfico 1), todos los recién nacidos vivos de nuestra Comunidad Autónoma son sometidos a un proceso de cribado mediante la realización de Otoemisiones Acústicas. Los niños que no pasan esta primera etapa (faltan otoemisiones al menos en dos ocasiones separadas más de 24h), y aquellos en los que se sospecha una lesión retrococlear son citados a los tres meses de vida para la realización de Potenciales Evocados de

Tronco Cerebral. Los niños que pasan como normales la primera fase de cribado se dividen en dos grupos:

- a. Niños sin factores de riesgo.- salen del programa.
- b. Niños con factores de riesgo.- son reevaluados cada 6 meses hasta la adquisición de un lenguaje oral satisfactorio mediante una **Encuesta audiológica** (descrita en la tabla 2) que incluye una **logoaudiometría y audiometría infantil** en cuanto es posible su realización. Si existen dudas en estas pruebas se procede a realizar estudios de PEATC y multifrecuencia, y se efectúan interconsultas con las especialidades que se consideren oportunas incluyendo también pruebas de imagen y estudios genéticos.

Tabla 2

ENCUESTA AUDIOLÓGICA	
6 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Responde a su nombre • Responde a sonidos
12 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Responde a nombre y sonidos • Dice unas 5 palabras • Obedece órdenes
18 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Dice unas 15 palabras • Obedece órdenes • Identifica partes del cuerpo • Puede hacer logoaudiometría por señalamiento
24 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Dice alguna frase • Obedece órdenes • Identifica partes del cuerpo • Logoaudiometría por señalamiento
30 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Vocabulario de 200 palabras • Obedece órdenes • Identifica partes del cuerpo y objetos • Audiometría tonal infantil • Logoaudiometría por señalamiento

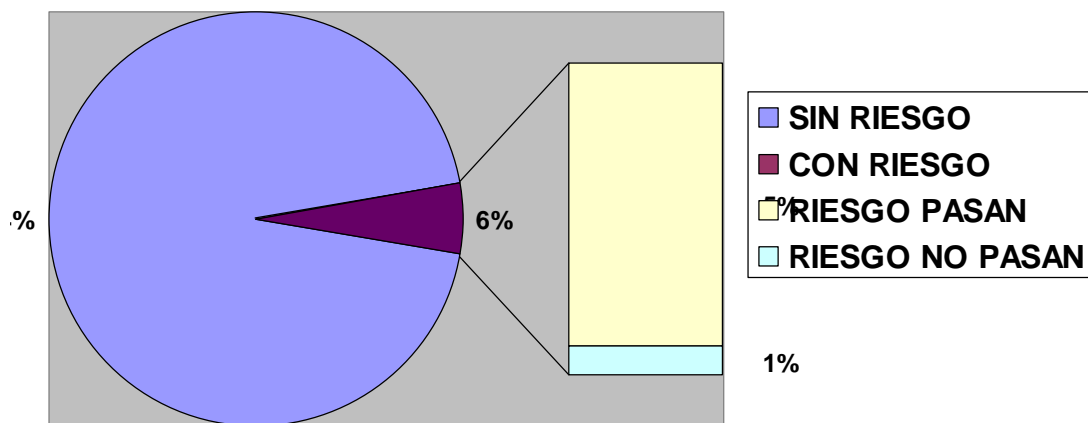
V. DATOS RECOGIDOS.-

- a. Frecuencia de cada factor de riesgo
- b. Proporción de niños a los que hubo que realizar pruebas adicionales (además de la encuesta audiológica)
- c. Patologías encontradas en los niños que sometidos a pruebas adicionales
- d. Proporción de niños con lenguaje oral adecuado

PACIENTES ESTUDIADOS.-

Entre 1995 y 2001 pasaron por el programa de detección precoz de sorderas **16876** niños, de los cuales **940** (5,57%) fueron identificados como de alto riesgo para padecer alguna alteración auditiva. De éstos **854** (90,85%) pasaron como normales la primera fase de cribado, y por tanto fueron incluidos en este estudio y han sido revisados cada 6 meses hasta la adquisición de un lenguaje oral (en su caso) satisfactorio (gráfico 2).

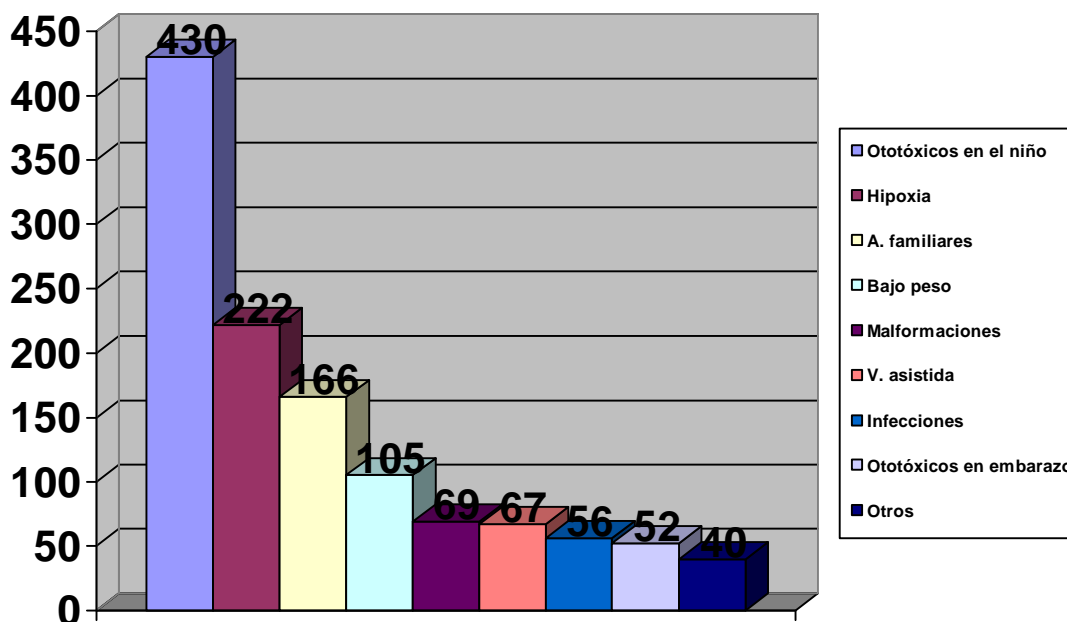
Gráfico 2.- Pacientes estudiados



RESULTADOS

I. FACTORES DE RIESGO.- siguiendo los criterios marcados por la CODEPEH respecto a los factores considerados de riesgo para la aparición de hipoacusia neonatal, se estudiaron niños con los predisponentes representados en el gráfico 3 (teniendo en cuenta que en cada niño puede aparecer más de un factor).

Gráfico 3.- Factores de riesgo



II. PRUEBAS ADICIONALES.- de todos los 854 niños explorados, solo existió duda de un correcto desarrollo del lenguaje oral en 32 (3,7%). En estos casos dudosos se realizó la prueba de PEATC con los siguientes resultados (tabla 3):

- *Normal.*- **26**
- *Hipoacusia leve de transmisión.*- **6**
- *Otras alteraciones.*- **no se encontró ninguna hipoacusia moderada o grave ni alteración coclear o retrococlear.**

Tabla 3.- Resultados de los PEATC

PEATC realizados en.-	Resultados encontrados.-
<ul style="list-style-type: none"> • 5 Hipoxia-isquemia • 2 Antecedentes familiares • 1 Bajo peso al nacer • 2 Ventilación asistida • 8 Ototóxicos en el embarazo • 4 Lesiones neurológicas • 7 Hiperbilirrubinemias • 4 Meningitis neonatales 	<p>1. <u>NORMAL.- 26 (81,2%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 Hipoxia-isquemia • 2 Antecedentes familiares • 1 Bajo peso al nacer • 1 Ventilación asistida • 5 Ototóxicos en el embarazo • 3 Lesiones neurológicas • 7 Hiperbilirrubinemias • 4 Meningitis neonatales <p>2. <u>HIPOACUSIA LEVE DE TRANSMISIÓN.- 6 (18,8%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 Hipoxia-isquemia • 1 Ventilación asistida • 3 Ototóxicos en el embarazo • 1 Lesiones neurológicas <p>3. <u>OTRAS LESIONES.- no se encontraron otras alteraciones en los PEATC</u></p>
<p>Interpretación de los resultados.-</p> <p>1. <u>NORMAL.-</u> onda V presente a 20dB en ambos oídos, con latencias e interlatencias normales.</p> <p>2. <u>HIPOACUSIA LEVE DE TRANSMISIÓN.-</u> onda V presente a 40dB en ambos oídos y ausente en al menos uno, con desplazamiento de ondas e interlatencias normales.</p>	

III. DESARROLLO DE LENGUAJE ORAL.- en el seguimiento de los 854 niños que constituyeron este estudio, se observó la adquisición normal de un lenguaje oral satisfactorio en **852 (99,76 %)**, mientras que en solo **2** casos éste no se ha desarrollado.

En uno de los dos niños existe comprensión del lenguaje pero ausencia del habla, y se encuentra una atresia del cuerpo calloso identificada desde el nacimiento.

En el otro caso se observa un retraso psicomotor aún por filiar.

Ambos casos presentaron Otoemisiones y PEATC normales.

DISCUSIÓN

Cuando en el ámbito del diagnóstico de la hipoacusia apareció la posibilidad de registrar la respuesta eléctrica de la vía auditiva², el problema que suponía la diferenciación topográfica de la etiología de la sordera quedó en gran parte resuelto, y esto, unido a la característica objetividad de este tipo de pruebas, supuso la inclusión inmediata de los Potenciales Evocados de Tronco Cerebral dentro de los protocolos para la detección precoz del déficit auditivo en neonatos que fueron apareciendo con posterioridad^{1,3}, unas veces como referencia confirmatoria del diagnóstico emitido de forma presunta en la fase de cribado (a cargo de técnicas más baratas pero menos específicas), y otras como fundamento único del cribado neonatal.

Sin embargo, aunque la prueba de PEATC sigue siendo en ambos casos la referencia en el diagnóstico de la hipoacusia, no debemos olvidar que aún presenta unas limitaciones claramente establecidas (tabla 4), y que no siempre es necesario ni rentable realizarla.

Tabla 4

LIMITACIONES DE LOS PEATC
<ul style="list-style-type: none">- Hipoacusia de más de 80 dB.- Hipoacusia selectiva.- Hipoacusia debida a lesión de estructuras superiores al lemnisco lateral.- Colaboración del paciente (mínima relajación).- Necesidad de personal entrenado.

Todo esto, y especialmente la circunstancia de que la práctica totalidad de las hipoacusias detectadas dentro de nuestro programa tienen su etiología en lesiones periféricas (oído medio/interno) o centrales (más allá del lemnisco lateral), unido a lo que ya mencionábamos al principio de este trabajo acerca de que la principal función de la capacidad auditiva en el ser humano es el adecuado desarrollo del lenguaje oral, nos lleva a plantearnos si la realización de PEATC en los niños de riesgo normales, incluso con alta probabilidad de padecer sordera retrococlear debe ser obligada. Para ello realizamos una revisión bibliográfica razonada sobre los factores indicados por la CODEPEH como de alto riesgo para la aparición de hipoacusia neonatal.

I. Antecedentes familiares de hipoacusia hereditaria no sindrómica⁴.-

Al menos el 60% de las hipoacusias neonatales se deben a alteraciones genéticas que se transmiten a la descendencia según patrones de herencia dominantes, recesivos, ligados al sexo o a ADN mitocondrial. A medida que se van conociendo las alteraciones puntuales que se asocian a estas hipoacusias se van identificando posibles mecanismos fisiopatológicos que van encaminados, en la práctica totalidad de los casos hacia modificaciones de proteínas que intervienen en la función del órgano de Corti (ej.: conexina 26^{5,6}). Hasta el momento, y con la excepción de la neuropatía auditiva, todas las lesiones hereditarias no sindrómicas que cursan con hipoacusia son detectadas por las otoemisiones acústicas.

II. Estigmas de síndromes que cursan o pueden cursar con hipoacusia⁴.-

El 25% de las hipoacusias hereditarias aparecen asociadas a síndromes malformativos, en los que se identifican, al igual que comentábamos anteriormente, modificación de genes codificadores de proteínas implicadas en la función del oído interno, y que por tanto producen alteraciones de las otoemisiones acústicas por su interferencia con la correcta función del órgano de Corti.

También cabe reseñar en este apartado otra serie de enfermedades multiorgánicas que cursan con hipoacusia de transmisión, como por ejemplo el síndrome de Ehlers-Danlos, y que son asimismo detectadas por las Otoemisiones.

III. Malformaciones de cabeza y cuello^{7,8}.-

La detección de malformaciones en estructuras del macizo cráneo-facial debe ser indicación para buscar alteraciones en el propio oído en sus tres secciones (sobre todo externo y medio), puesto que la proximidad en tiempo y espacio del desarrollo de éste con el de aquellas puede determinar que un mismo agente teratógeno afecte a ambos⁹. En este sentido se asocian malformaciones de la trompa de Eustaquio (responsables, por ejemplo de OME persistentes) con diversas lesiones como el paladar hendido o el Snd. de Down, o alteraciones de la cadena de huesecillos a distintas anormalidades del pabellón auricular. Ninguna de estas lesiones de la vía auditiva puede entenderse más allá del órgano periférico.

IV. Hiperbilirrubinemia que precisa exanguinotransfusión^{10,11,12}.-

La asociación entre hiperbilirrubinemia importante y déficit auditivo es clásica y bien conocida. Además la lesión sobre los núcleos cocleares del tronco cerebral que produce no puede ser detectada (en principio) por las Otoemisiones Acústicas puesto que característicamente respeta el órgano periférico. Sin embargo este cuadro no es frecuente en la actualidad, y, cuando se produce, raramente tiene tanta gravedad como para producir lesión auditiva. En nuestro programa 7 hiperbilirrubinemias con exanguinotransfusión pasaron como normales el cribado, y a las 7 se les realizó la prueba de PEATC, como parte del protocolo expuesto en el gráfico 1. En los 7 casos la respuesta fue normal, lo que resulta congruente con lo encontrado por otros autores.

V. Medicaciones ototóxicas^{12,13}.-

Es evidente que la capacidad de determinados fármacos para dañar las células del órgano de Corti (aminoglucósidos) o para inducir alteraciones electrolíticas en la endolinfa (furosemida), pueden determinar la aparición de hipoacusia neurosensorial tanto si se emplean durante el embarazo como si se administran al recién nacido. Estas alteraciones son bien conocidas y constituyen una de las indicaciones principales de las Otoemisiones Acústicas.

VI. Meningitis^{15,16,17}.-

Las meningitis bacterianas, especialmente las producidas por H. influenzae, pueden producir hasta un 20% de sorderas permanentes mediadas por la invasión del espacio perilinfático a través del espacio subaracnoideo (comunicados en la mayoría de los recién nacidos), y por tanto por la lesión inflamatoria del laberinto. Lógicamente estas lesiones son fácilmente detectables tanto por los PEATC como por las Otoemisiones Acústicas.

VII. Infección fetal^{18,19,20}.-

Algunas infecciones congénitas que cursan con cuadros diseminados durante el período gestacional o neonatal pueden dar lugar a sorderas neurosensoriales de distinto tipo:

- **Citomegalovirus.**- está documentada la posibilidad frecuente de hipoacusia permanente o incluso fluctuante en caso de infección intrauterina por CMV (sobre todo cuando se asocia retraso mental). La destrucción de las células

sensitivas del órgano de Corti (cuya lesión detectarían las Otoemisiones) o incluso de neuronas del VIII par es la responsable de estas alteraciones.

- **Herpes simple.-** la infección por el VHS se manifiesta en el período neonatal de tres formas distintas: *enfermedad diseminada, encefalítica y localizada*. En cualquiera de los tres casos (sobre todo los dos primeros) puede encontrarse déficit auditivo tanto por lesión de las estructuras centrales de la vía auditiva (encefalitis) como por lesión directa del órgano de Corti.
- **Rubéola congénita.-** desde la introducción de la vacuna contra la rubéola esta patología se ve raramente, aunque puede ser un cuadro dramático durante el período neonatal. En el caso de la pérdida auditiva que asocia hasta en un 90% de los casos, se acompaña de graves alteraciones neurológicas, y puede ser difícil de evaluar en los casos en los que se debe a una lesión cortical que implica la incapacidad de responder al sonido (*impercepción auditiva*).
- **Sífilis congénita.-** el caso de la sífilis congénita es algo distinto puesto que produce una hipoacusia tardía que aparece a partir de los 2 años de edad de forma progresiva y que se debe a procesos inflamatorios mantenidos y a la cicatrización.
- **Toxoplasmosis congénita.-** la patogenicidad de este germen es bien conocida, sobre todo por ser responsable de un número importante de cegueras en la edad adulta (por lesión de la retina). Sin embargo no está clara su implicación en la pérdida auditiva del neonato.

VIII. APGAR de 0-4 en el primer minuto o de 0-6 a los cinco minutos.-

IX. Ventilación mecánica durante al menos 5 días.-

X. Bajo peso al nacimiento.-

Aparte de la destrucción de células ciliadas externas encontrada en estudios experimentales sobre niños con estancias prolongadas en UCIP¹⁷, estos tres últimos factores, al igual que otros que se pueden incluir en la lista, tienen una estrecha relación con la producción de distintos grados de hipoxia en el momento del nacimiento, o en el período neonatal. La fisiopatología del sufrimiento cerebral neonatal es compleja, y anatomopatológicamente puede ser causa de distintas lesiones responsables de hipoacusia neurosensorial. En diversos artículos^{21,22} se demuestra cómo las neuronas de los núcleos cocleares del tronco cerebral se afectan en casos de hipoxia, pudiendo llegar a producirse un cuadro llamado *necrosis neuronal selectiva*, que asienta especialmente en las células de la protuberancia en los prematuros. Sin embargo la lesión más característica²³ de la anoxia fetal es la necrosis

multifocal de la corteza parasagital y la sustancia blanca subcortical en caso de recién nacidos atérmino, o de la sustancia blanca periventricular en los pretérmino. Por tanto la lesión de la vía auditiva puede producirse a nivel del tronco cerebral (detectada por los PEATC) o en estructuras superiores a él.

De cualquier forma tanto las alteraciones genéticas, como algunas infecciosas, como las producidas por sufrimiento fetal, pueden producir con frecuencia incapacidad auditiva de forma retardada, y por tanto, ni un cribado auditivo (sea cual sea su técnica diagnóstica), ni la realización puntual de pruebas audiológicas es suficiente para el control de estos niños, siendo conveniente en ellos un seguimiento que permita detectar de manera temprana cualquier deterioro en la audición.

CONCLUSIONES

Hablábamos al principio de este trabajo sobre cómo la prevalencia más alta de sordera en el grupo de riesgo que tomamos para controlar la primera fase de cribado hacía que la posibilidad de que un resultado negativo (es decir, un niño con otoemisiones normales) provenga de un paciente sano (es decir, de un niño sin alteración auditiva), es menor que en la población general. Si observamos los resultados del estudio (tabla 3), entre los 32 casos en los que surgieron dudas no se encontró ninguna alteración moderada o grave, y las 6 hipoacusias que se detectaron fueron de transmisión, es decir, posiblemente de aparición posterior al paso de los niños por el protocolo. Por tanto es razonable pensar que el cribado auditivo universal por medio de otoemisiones garantiza descubrir la mayoría de hipoacusias neonatales, como primera conclusión de este estudio, puesto que, además, los resultados de las mismas coinciden en una alta proporción con los de los PEATC, y en ningún caso difieren de forma significativa, de tal manera que si las dos pruebas se realizaran el mismo día su concordancia se acerca mucho más al 100%.

Sin embargo, aún más importante que la detección de las hipoacusias neonatales, es el hecho de que el seguimiento de estos niños con especial predisposición para padecer discapacidad auditiva incluso tardía demuestra que cuando un niño pasa como normal el cribado de las otoemisiones tiene también una alta probabilidad de desarrollar un lenguaje normal (solo 2 casos no lo desarrollaron).

En cualquier caso debemos destacar que los dos casos de no adquisición del lenguaje se deben a alteraciones centrales que no fueron detectadas ni por las otoemisiones ni por los PEATC, es decir, un resultado normal en una o en ambas

pruebas no confiere la total seguridad de audición normal, y tampoco de desarrollo normal del lenguaje, no solo porque la localización de la lesión puede dificultar el diagnóstico, sino también por la posible aparición diferida de la hipoacusia.

Por tanto pensamos que es preciso huir tanto de la infundada desconfianza hacia las pruebas de órgano periférico (asiento, como hemos visto, de la mayor parte de las hipoacusias congénitas), como de la falsa seguridad en las neurofisiológicas, pues si bien aportan mayores especificidad y sensibilidad al diagnóstico, son también más costosas, y pueden no aportar un beneficio que justifique su uso en todos los casos.

En nuestra unidad empleamos los PEATC siempre que hay sospecha de lesión retrococlear (independientemente del resultado de las otoemisiones) y en todos los casos en los que, a lo largo de la evolución vigilada de estos pacientes de riesgo, surge alguna duda acerca del desarrollo adecuado del lenguaje.

Pensamos, como conclusión, que un seguimiento razonable (hasta la adquisición del lenguaje) de estos pacientes mediante un método sencillo y barato como la encuesta audiológica es una forma eficaz de cumplir con todos los objetivos propuestos al principio del estudio, y que los PEATC deben complementar y apoyar este seguimiento pero no sustituirlo, puesto que su realización puntual no implica la total seguridad de audición normal y su repetición no supone beneficios sobre la observación estrecha del desarrollo del lenguaje. Además esta observación periódica aporta el beneficio añadido de implicar un compromiso por parte de los padres en el sentido de la estimulación precoz y la aceleración de la maduración de las capacidades comunicativas del niño, ayudas ambas de gran valor tanto para el desarrollo normal del niño, como para su correcta adaptación en caso de aparición tardía de la sordera.

BIBLIOGRAFÍA.-

1. Trinidad Ramos G, Pando Pinto J, Vega Cuadri A, Serrano Berrocal M, Trinidad Ruiz G, Blasco Huelva A. Early detection of hearing loss in neonates using transient evoked otoacoustic emissions. *An Esp Pediatr* 1999 Feb;50(2):166-71
2. Hecox K, Galambos R. Brainstem auditory evoked response in human infants and adults. *Arch. Otolaryngol* 1974; 99:30-33.
3. Levi H, Tell L, Feinmesser M, Gafni M, Sohmer H. Early detection of hearing loss in infants by auditory nerve and brain stem responses. *Audiology* 1983;22(2):181-8
4. Bronya J. B. Keats, Charles I. Berlin. Genomics and Hearing Impairment. *Genome Research*. www.genome.org
5. Denoyelle F., G. Lina-Granade, H. Plauchu, R. Bruzzone, H. Chaib, F. Levi-Acobas, D. Weil, and C. Petit. 1998. Connexin 26 gene linked to a dominant deafness. *Nature* **393**: 319–320.
6. Denoyelle, F., D. Weil, M.A. Maw, S.A. Wilcox, N.J. Lench, D.R. Allen-Powell, A.H. Osborn, H.M. Dahl, A. Middleton, M.J. Houseman et al. 1997. Prelingual deafness: High prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene. *Hum. Mol. Genet.* **6**: 2173–2177.
7. Maxon AB, White KR, Vohr BR, Behrens TR. Feasibility of identifying risk for conductive hearing loss in a newborn universal hearing screening program. *Sem Hear* 1995;14:73-87.
8. Capella B, Morera C. El síndrome de Down: Factor de riesgo de hipoacusia neonatal. Reunión Internacional Sobre Screening Auditivo en la Infancia. Valencia, 12-13 de diciembre de 1997.
9. Eviatar L. Valoración de la audición en el lactante de alto riesgo. Lactantes de alto riesgo. *Clin Ped Nor Am* 1984; 1:157-178.
10. Shapiro SM, Nakamura H. Bilirubin and the auditory system. *J Perinatol* 2001 Dec;21 Suppl 1:S52-5; discussion S59-62.
11. Huang L, Kaga K, Hashimoto K. Progressive hearing loss in an infant in a neonatal intensive care unit as revealed by auditory evoked brainstem responses. *Auris Nasus Larynx* 2002 Apr;29(2):187-90.
12. Oysu C, Ulubil A, Aslan I, Baserer N. Incidence of cochlear involvement in hyperbilirubinemic deafness. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002 Nov;111(11):1021-5.
13. Honorato J, Sabada B, Escolar M, García E. Antibióticos Aminoglucósidos. *Medicine* 1998;7:3525-3523
14. Moral L. Sordera familiar por aminoglucósidos: la detección de los trastornos genéticos desde Atención Primaria. *Formación Médica Continuada de Atención Primaria* 1997;4:193-197
15. Moro M, Rodríguez MC, Campos J, Mateos P. detección precoz de la hipoacusia en la infancia. *An Esp Pediatr* 1987; Supl Nov XX:36-39
16. Martín-Ancel A, García-Alix A, Quero J. Meningitis bacteriana; Mecanismos de daño cerebral y nuevas aproximaciones terapéuticas. *An Esp Pediatr* 1997; 47:126-134
17. Manrique M, Morera C, Moro M. Detección precoz de la hipoacusia infantil en recién nacidos de alto riesgo. Estudio Multicéntrico. *An Esp Pediatr* 1994; 40(Supl 59):11-45.
18. Bonfils P, Francois M, Aidan D, Avan P, Parat S, Boissinot C, Narcy P. La surdit  en p riode n onatale: les bases du d epistage. *Arch Pediatr* 1995; 2:685-691.
19. Stagno S, Reynolds DW, Amos CS, Dahle AL, McCollister FP, Mohindra I, Ermocilla R, Alford CA. Auditory and visual defects resulting from symptomatic and subclinical congenital cytomegaloviral and toxoplasma infections. *Ped* 1977; 59:669-678.
20. Ames MD, Plotkin SA, Winchester RA, et al; Central Auditory Imperception; A significant factor in Congenital Rubella deafness. *JAMA* 1970; 213-419

21. Marron MJ, Crisafi MA, Driscoll JM, Wung J, Driscoll YT, Fay TH, James LS. Audición y evolución del desarrollo neurológico en los supervivientes de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. *Ped (ed española)* 1992;34:126-130
22. Borg E. Perinatal asphyxia, hypoxia, ischemia and hearing loss: an overview. *Scand Audiol* 1997;26:77-91
23. Scher M. Perinatal asphyxia: timing and mechanisms of injury in neonatal encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2001 Mar;1(2):175-84