

Cortipatía bilateral secundaria a factores adversos durante el periodo neonatal

Bilateral cortipathy secondary to adverse factors during the neonatal period

Carlos Fabián Martínez-Cruz*

Mayra Norma Ramírez-Vargas*

RESUMEN

La hipoacusia adquirida durante eventos adversos en el periodo neonatal no ha sido esclarecida en su totalidad.

Objetivo: Determinar el sitio de lesión auditiva en un grupo de niños escolares con hipoacusia sensorio-neural e historia de ingreso a una unidad de cuidado intensivo neonatal (UCIN).

Material y métodos: Se estudiaron a 12 niños con una edad promedio de 9.3 ± 2 años, mediante audiometría de tonos puros, timpanometría, pruebas de SISI y deterioro del umbral tonal. Se documentaron algunas variables asociadas a lesión auditiva en niños con historia de UCIN.

Resultados: El promedio días de estancia en la UCIN fue de 22 ± 10 días, la edad gestacional al nacer fue de 32.2 ± 2 semanas, con peso de $1,552 \pm 795$ g.

El grado de hipoacusia documentado en la muestra fue severo, la prueba de SISI, fue positiva en el 70% de las frecuencias analizadas y las pruebas del deterioro del umbral tonal resultaron negativas. Los factores de riesgo para hipoacusia documentados en la muestra en orden de frecuencia fueron: exposición a amikacina, seguido de aplicación de furosemida, e hiperbilirrubinemia neonatal.

Conclusiones: Los resultados del presente estudio son sugestivos de una cortipatía bilateral con lesión a la célula ciliada del órgano de Corti, posiblemente por exposición a fármacos ototóxicos.

Palabras clave: Audiometría. Hipoacusia sensorio-neural. Prueba de SISI. Ototóxicos.

ABSTRACT

The hearing loss acquired during adverse events in the neonatal period has not been entirely clarified.

Objective: To determine the site of auditory lesion in a group of school children with sensory-neural hearing loss and history of being in a neonatal intensive care unit (NICU).

Material and methods: Twelve school children were studied with a mean age of 9.3 ± 2 years, pure tone Audiometry, tympanometry, SISI Test and Tone Decay Test were done. Some variables associated to auditory lesions were documented in children discharged from NICU.

Results: The average stay in the NICU was of 22 ± 10 days; mean gestational age at birth was 32.2 ± 2 weeks and a weight of 1552 ± 795 g.

The hearing loss observed in our sample was severe degree, the SISI test was positive in 70% of the analyzed frequencies and the Tone Decay tests were negative.

The most frequent audiologic risk factors, documented in the sample were exposure to amikacyn followed by furosemide application, and neonatal hyperbilirrubinemia.

Conclusions: The results of the present study are suggestive of a bilateral cortipathy with lesion to the hair cell of the organ of Corti, possibly due to exposure to ototoxic drugs.

Key words: Audiometry. Sensorineural hearing loss. SISI Test. Ototoxic drugs.

(*) Instituto Nacional de Perinatología.

INTRODUCCIÓN

Fué ha finales de la década de los 70 cuando Shulman y Galambos señalan a los recién nacidos egresados de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), como grupo de alto riesgo para presentar hipoacusia. Reportando hipoacusia en 1 de cada 50 recién nacidos egresados de una UCIN.(1)

En nuestro país la frecuencia de hipoacusia en niños con historia de cuidado intensivo neonatal se ha estimado con variaciones que van del 6 al 13%.(2) La hipoacusia adquirida durante eventos adversos en el periodo neonatal no ha sido esclarecida en su totalidad, considerándose de etiología multifactorial.

Algunos estudios de seguimiento audiológico en niños hipoacúsicos con historia de haber estado en cuidados intensivos neonatal, reportan la presencia de hipoacusia sensorio - neural bilateral de grado severo a profundo, con predominio de lesión en frecuencias agudas en el 95% de los casos, sugestiva de ototoxicidad por aminoglucósidos o una neuropatía secundaria a hiperbilirrubinemia, y que se acompañan de disfunción vestibular hasta en el 80% de los casos.(2-8)

Toda audiometría es diagnóstica en cuanto contribuye a determinar el sitio y grado de la lesión auditiva. La relación entre los umbrales de conducción por vía aérea y vía ósea, por ejemplo, constituyen una de las bases principales para diferenciar a las pérdidas auditivas conductivas de las sensorio-neurales.

Los tres lugares donde se asientan los trastornos del sistema auditivo periférico son: el oído medio, la cóclea y el VIII nervio. Estos comparten todas o algunas de las características siguientes: a) Deterioro en la habilidad del sujeto para responder a los estímulos sonoros o percibir señales complejas como el lenguaje, b) distorsión, c) adaptación anormal, y d) síntomas ipsilaterales.

Estas características suelen explorarse con señales de prueba utilizando tonos sinusoidales. Las pruebas audiológicas conocidas como supraliminales constituyen evaluaciones psicoacústicas útiles para diferenciar trastornos auditivos al nivel de la coclea

(sensoriales) de los del nervio auditivo (neurales).

Los objetivos del presente estudio son:

1) Determinar el sitio de lesión auditiva en un grupo de niños escolares con hipoacusia sensorio-neural e historia de haber estado en la unidad de cuidados intensivos neonatal; determinar si la lesión se localiza en cóclea, o corresponde a una afección en la primera porción del nervio auditivo (retrococlear).

2). Intentar correlacionar a los factores de riesgo audiológico implicados, con el sitio de lesión.

MATERIAL Y MÉTODO

En un estudio prospectivo, de cohorte transversal, descriptivo y analítico se incluyeron a niños en edad escolar, con historia de Cuidados Intensivos Neonatales, que presentaban hipoacusia bilateral de tipo sensorio- neural, pertenecientes a una clínica de seguimiento pediátrico para el recién nacido de alto riesgo neurológico en la ciudad de México D.F.

Criterios de exclusión: Antecedentes de hipoacusia familiar, infecciones materno fetales del 1º trimestre del embarazo (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes, sífilis.), Padecimientos genéticos asociados con hipoacusia, y patología de oído medio al momento del estudio.

Se informó a los padres acerca de los propósitos del estudio y beneficios esperados de la investigación. Se solicitó consentimiento informado.

Para descartar la patología de oído medio, los niños se estudiaron con un oto-microscopio Carl-Zeiss OP MI-9 F-125, y una timpanometría, la cual debía registrar una curva tipo A según la clasificación de Jerger (9,10) con variación de presión de -150 a +50 decapascal (daPa), compliancia de 0.3 a 1.3 ml.

Para la timpanometría el tono de prueba utilizado fue de 226 Hertz \pm 3%, 85 decibeles (dB) rango de presión: -600 a +300 (daPa), exactitud de 10%. Rango de compliancia 0.1 a 5.0 ml, exactitud \pm 5% o 0.1 ml. Se utilizó un impedanciometro marca Interacustics modelo MT-10, con calibración, ANSI 3.60-1989.

Se les practicó audiometría de tonos puros determinando vía aérea y vía ósea, con método audiométrico convencional. Se consideró audición normal al umbral igual o menor a 20 decibeles. El criterio de hipoacusia sensorio - neural se considero al encontrar tanto la vía aérea como la vía ósea descendidas y superpuestas la una sobre la otra.

La pérdida auditiva se clasificó en grados al promediar las frecuencias de 500, 1000 y 2000 Hz: Superficial de 25 – 40 dB, media de 45-60 dB, severa de 65-90 dB y profunda a más de 95 dB.

Se utilizó un audiómetro clínico marca Grason-Stadler GSI 61 Welch Allyn Company de dos canales con calibración ANSI S3.6-1989; ISO 389; UL 544. Audífonos (THD-50P equilibrado), vibrador óseo B-71 colocado en región frontal. Para el enmascaramiento auditivo contralateral se usó ruido blanco con sincronía automática a 10 decibeles por debajo del nivel auditivo de la frecuencia analizada.

La audiometría se realizó dentro de una cámara amortiguada sónicamente, de 2 m².

Se efectuaron dos pruebas supraliminales de acuerdo al grado de hipoacusia:

Prueba de SISI, del inglés short increment sensibility index o Índice de sensibilidad de incrementos cortos, la cual consiste en que cada cinco segundos aparece un incremento de un decibel durante 200 milisegundos en el auricular del oído a explorar.

Paradójicamente los pacientes que presentan patología coclear pueden detectar mejor los pequeños incrementos de intensidad a niveles de sensación más bajos (reclutamiento) que los pacientes con audición normal o los que tienen patologías ubicadas en otras partes del sistema auditivo (11,12).

Procedimiento:

Usando Audífonos THD 50 P y el audiómetro clínico previamente descrito el cual cuenta con dispositivos especiales para esta prueba psicoacústica, se estableció el umbral auditivo del oído bajo examen.

Se indica al niño antes de examinarlo que escuchará un sonido constante y que ocasionalmente ocurrirá un pequeño incremento en la intensidad. El cual deberá señalar pulsando un interruptor manual.

Se familiariza al niño para que responda con incrementos notorios de intensidad proporcionándole pruebas de práctica con 5 dB, y 2 dB.

Una vez comprendido el procedimiento, se presenta un tono continuo de la frecuencia analizada, en el oído bajo examen a 20 dB, por arriba del umbral tonal y cada cinco segundos, se introduce un incremento de 1 dB al tono presentado en forma continua por un lapso de 200 milisegundos. Se presentan 20 incrementos de 1 dB, y se pide al niño que señale todas las veces que se detecte el incremento.

Después de la quinta, décima y decimoquinta presentaciones, el incremento se omitió o elevo a 5dB como verificación de la validez de las respuestas y para asegurarse de que no existían “condiciones rítmicas”.

Se registró por el explorador cada respuesta correcta y cada respuesta equivocada. La puntuación de la prueba SISI aparece en la pantalla del audiómetro en tanto por ciento. La respuesta correcta para cada incremento de 1 dB fué valorada con un 5%.

Se analizaron las frecuencias de 1000, 2000, 3000, y 4000 Hz en cada oído, cuando el grado de pérdida auditiva lo permitía.

Interpretación de los resultados en la prueba de SISI: el promedio en el rango de 0 a 20% fué determinado como negativo. De 25 a 65% fué cuestionable o dudoso. El promedio de 70 a 100% fue considerado como positivo, característico de casos con disfunción coclear. El resultado de la prueba SISI es positivo en los trastornos cocleares y negativo en los trastornos del VIII nervio.

El segundo examen supraliminar estuvo representado por: El deterioro del umbral tonal o Tone Decay con modificación Carhart (1957).

Los pacientes con patología retrococlear del octavo nervio craneal manifiestan una “adaptación

auditiva anormal” o un “cambio temporal del umbral auditivo” en respuesta a la presentación de un tono sinusoidal continuo, siendo este un indicador de patología retrococlear. Es un fenómeno de atenuación de la sensibilidad, y su recuperación es inmediata si se suspende el estímulo (13).

Procedimiento:

Una vez establecido el umbral auditivo para el oído bajo examen usando audífonos THD-50P y tonos sinusoidales.

Se exploraron las frecuencias de 500 1000 y 2000Hz. en cada oído, con 5 dB por arriba del umbral auditivo.

Se indica al niño que presione el interruptor manual tan pronto se oiga un tono, y que libere el interruptor manual sólo cuando el tono se vuelva inaudible.

Se inicia el examen con un tono continuo y con interrupciones aleatorias, con una intensidad 20 dB por arriba del umbral auditivo para presentar un caso más fácil de escuchar y asegurar la comprensión de la prueba.

Una vez comprendido el procedimiento, apenas responda el paciente, se inicia el cronometraje presionando el botón cronómetro en el audiómetro. Si el tono, estímulo de prueba es percibido durante un minuto, se termina la prueba. Si el niño indica que no escucha el estímulo tonal antes del minuto, se aumenta la intensidad en 5 dB sin interrumpir el tono, regresando a cronometrar a 0 y siguiendo hasta cronometrar 1 minuto, para terminar la exploración en dicha frecuencia.

La prueba Tone Decay deberá ser negativa en los trastornos cocleares y positiva en los trastornos del VIII nervio, se consideró coclear si el declive no excedía de 30 dB y del VIII nervio si el declive excedía de 30 dB.

Las anomalías del Tone Decay señalan asociación con lesión retrococlear y pueden ser observadas en casos de degeneración neural.

Se documentaron las siguientes variables

descriptivas de los respectivos expedientes clínicos:

Días de estancia en la UCIN, días de ventilación mecánica, edad gestacional, peso al nacer.

En búsqueda de variables asociadas a lesión auditiva en niños egresados de una UCIN se documentan las siguientes (Tabla 1).

Para el análisis estadístico de los datos se utilizaron medias, desviaciones estándar, porcentajes, pruebas con T de Student. Con un intervalo de confianza del 95%.

Los datos fueron procesados en el programa estadístico SPSS versión 10.0 para Windows® (14).

RESULTADOS

Se estudiaron a 12 niños con una edad promedio de 9.3 ± 2 años. Ocho del sexo masculino y cuatro del femenino.

El promedio días de estancia en la UCIN fue de 22 ± 10 días, 11 niños ameritaron ventilación mecánica durante un promedio de 10 ± 8 días.

Once sujetos fueron prematuros y uno de término, la edad gestacional promedio al nacer fue de 32.2 ± 2 semanas y el peso de $1,552 \pm 795$ gramos. La calificación de apgar al nacer fue en promedio de 4 al minuto y 6 a los cinco minutos.

Los factores de riesgo audiológico fueron múltiples en la muestra con un promedio de 4 factores por niño evaluado: Los doce niños estudiados habían recibido amikacina vía intravenosa, 10 recibieron furosemida, 9 presentaron hiperbilirrubinemia neonatal, con bilirrubinas indirectas promedio de 13.1 ± 8.5 mgrs/dl, 4 niños habían ameritado de exanguinotransfusión, 7 presentaron asfixia, 6 hemorragia intraventricular, 2 meningitis neonatal y 2 circulación fetal persistente.

El grado de hipoacusia documentado en la muestra (24 oídos) fue en promedio severo.

La audiometría de tonos puros en las frecuencias analizadas no mostró diferencias significativas entre el género masculino y el femenino. Sin embargo

Tabla 1.

Variables asociadas a la lesión auditiva Sensorio-Neural en niños egresados de UCIN y su posible fisiopatología
Asfixia severa:(15,16) Hipoxia coclear y de núcleos cocleares
Hiperbilirrubinemia neonatal:(17) Daño a núcleos cocleares y/o ganglio espiral al nivel del tallo cerebral.
Aminoglucósidos: (18,19) Las moléculas del aminoglucósido pueden interactuar con los fosfolípidos presentes en las células ciliada del órgano de Corti y el aparato vestibular produciendo daño irreversible. Los recién nacidos especialmente los prematuros tienen baja filtración glomerular resultando en una elevada concentración de aminoglucósido, potenciando reacciones de nefro y ototoxicidad; la coclea en mamíferos es más sensitiva al daño ototóxico durante su maduración anatómica y funcional que en los adultos. Se ha reportado susceptibilidad genética para la ototoxicidad por aminoglucósidos.
Furosemida:(20,22) Edema en estría vascular, cambios hidro-electrolíticos en líquidos laberínticos.
Hemorragia subependimaria intraventricular:(23) Episodios de hemorragia dentro de compartimientos del oído interno (modiolus, ductococlear, hemorragia vía cápsula ótica y retrógrada vía vena coclear).
Meningitis neonatal:(24) reacción inflamatoria meníngea que se extiende a través del ducto coclear o del conducto auditivo interno hacia la cóclea, generando laberintitis supurativa o neuritis del VIII par craneal. Tromboflebitis séptica y/o vasculitis de los vasos que irrigan el oído interno. Daño hipóxico del VIII par secundario a la infección o aumento de la presión intracraneana. Laberintitis serosa
Circulación fetal persistente:(25) Morbilidad neonatal con alta asociación de asfixia severa. Hipoxia coclear y de núcleos cocleares.

la comparación de frecuencias medias entre oído derecho vs. izquierdo resultó con diferencias significativas con $P < 0.05$ en las frecuencias de 125, 250, y 500 hertz, con mayor grado de hipoacusia en oídos izquierdos en las frecuencias bajas, y sin diferencias significativas en las frecuencias de 1000, 2000, 3000, 4000, y 8000 hertz.

Se realizaron 63 evaluaciones con la prueba de SISI, resultando 44 (70%) positivas, 5 (8%) dudosas, y 14 (22%) negativas.

En la prueba Tone Decay se realizaron 58 evaluaciones, resultando negativas en el 100% de los ensayos y sin evidencia de declive. Los resultados de la audiometría tonal y pruebas supraliminales se presentan en las tablas 1 y 2.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio son sugestivos de una cortipatía bilateral con lesión a la

Tabla 2.

Resultados de la audiometría tonal (24 oídos analizados)								
	Frecuencias analizadas en Hertz							
	125	250	500	1000	2000	3000	4000	8000
Media de umbral auditivo. Oído Derecho	32+24	40+25	52+26	75+31	85+22	91+26	95+25	100+23
Media de umbral auditivo Oído izquierdo	42+22	56+23	62+27	73+30	78+30	90+23	100+23	102+22
Diferencia de medias Oído derecho vs. izquierdo	0.05*	0.01*	0.03*	NS	NS	NS	NS	NS

Desviación estandar.

Valor de $P < 0.05$ t de Student

NS= No significativo

célula ciliada del órgano de Corti con predominio en la región basal, lo anterior se deduce al encontrar reclutamiento positivo en el 70% de las evaluaciones y mayor grado de lesión en frecuencias altas, a la vez que no se documentaron datos de lesión retrococlear, utilizando la prueba del deterioro del umbral tonal.

Las variables de riesgo para hipoacusia documentadas en la muestra, destacan en orden de frecuencia la exposición al antibiótico aminoglucósido amikacina seguido de la aplicación del diurético furosemida. Los antibióticos aminoglucósidos y la furosemida se conocen como fármacos potencialmente cócleo-tóxicos y han sido descritos como posibles causas de hipoacusia en los recién nacidos egresados de las UCIN (2, 8).

La simetría de lesión auditiva en las frecuencias de 1000 a 8000 Hertz entre oídos derechos e izquierdos documentada en la muestra se suma a la sospecha de lesión auditiva secundaria a ototoxicidad. La percepción psicoacústica de la altura tonal está representada en el audiograma por las frecuencias en Hertz, esta tiene una distribución espacial a lo largo del ducto coclear, y es conocida como escala anatómica de frecuencias o citococleograma. Los agentes que afectan regiones específicas del ducto coclear se expresará

funcionalmente como pérdida de umbrales que afectan selectivamente el espectro auditivo representado en el audiograma y como pérdida de células ciliadas en el citococleograma(26).

La propiedad de afectar predominantemente las frecuencias agudas se ha descrito para agentes como la amikacina (2, 8).

La tercera variable en orden de frecuencia la ocupó la hiperbilirrubinemia neonatal. La hipoacusia documentada en niños con antecedente de hiperbilirrubinemia es bilateral sensorio neural y más severa en las frecuencias agudas. Wolf 1967 estudió tres pares de huesos temporales de recién nacidos con eritroblastosis fetal (hiperbilirrubinemia) y encontró órganos de Corti normales pero algunos cambios degenerativos en el ganglio espiral. La hiperbilirrubinemia ocasionará lesión de la vía auditiva a nivel retrococlear en el tallo cerebral(17). Se ha sugerido que la hipoacusia secundaria a este factor constituye una manifestación de encefalopatía hiperbilirrubinémica. Sin embargo en el presente estudio no encontramos datos de lesión retro-coclear.

Aunque teóricamente posible, la búsqueda de una asociación entre los diferentes trastornos neonatales y la presencia de lesión posterior, modelo de nuestro estudio, hace necesario considerar los siguientes puntos: Los neonatos gravemente enfermos que

Tabla 3

Resultados de las pruebas supraliminales (24 oídos analizados)				
Frecuencias analizadas en Hertz	1000	2000	3000	4000
SISI Oído derecho				
Positivo	6	7	6	5
Dudoso	1	1	0	1
Negativo	3	0	1	1

SISI Oído izquierdo				
Positivo	6	6	4	4
Dudoso	1	0	1	0
Negativo	3	3	2	1

Frecuencias analizadas en Hertz	500	1000	2000
<i>Tone Decay</i> oído derecho			
Positivo	0	0	0
Negativo	10	10	9
<i>Tone Decay</i> Oído izquierdo			
Positivo	0	0	0
Negativo	10	10	9

ameritan ingresar a una UCIN, difícilmente cursan con un trastorno único al que se pueda atribuir directamente la causa de lesión. La secuela se manifiesta como un proceso evolutivo, es decir, una secuencia o un conjunto de estadios que son consecuencia del daño neurológico o sensorial, como condición necesaria, el agente agresor no está activo,

REFERENCIAS

1. Shulman-Galambos C, Galambos R. Brainstem evoked response audiometry in newborn hearing screening. Arch Otolaryngol 1979; 105: 68-90.
2. Martínez-Cruz CF, Fernández-Carrocer LA, Ortigosa-Corona E. Perfil audiométrico del niño hipoacúsico egresado de una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal: análisis de 40 casos. Bol Med Hosp Infant Mex. 2000; 57 (3) 140-47.
3. Meyer C, Witte J, Hildmann A, Hennecke K-H, Schunck K-U, et al. Neonatal Screening for Hearing Disorders in Infants at Risk: Incidence, Risk Factors, and Follow-up. Pediatrics 1999; 104 (4) 900-904.
4. Doyle LW, Keir E, Kitchen WH, Ford GW, Richards AL, Kelly EA. Audiologic assessment of extremely low birth weight infants: A preliminary report. Pediatrics 1992; 90: (5) 744-49.
5. Eviatar A, Eviatar L. Aminoglycoside ototoxicity in the neonatal period: Possible etiologic factor in delayed postural control. Otolaryngol Head Neck Surg. 1981; 89: 818- 21.
6. Martínez-Cruz CF, Ishiwara-Niembro JK, Fernández-Carrocer LA, Trujillo-Bracamontes MR. Exploración otoneurológica en escolares egresados de una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal. Bol Med Hosp Infant Mex 2000; 57: 554-63.
7. American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Informe sobre la posición en 1994 del Joint Committee on Infant Hearing. Pediatrics 1995; 39:1 55-8
8. Borradori C, Fawer CL, Buclin T, Calame A. Risk factors of sensorineural hearing loss in preterm infants Biol Neonate 1997; 71 (1):1-10.

o no puede ser identificado (27). El periodo neonatal durante el cual se sucede la lesión auditiva es considerado como un periodo crítico, es decir en otras edades y contextos clínicos esta morbilidad no se presenta o bien no resultan en lesión a la vía auditiva. Así por ejemplo el infarto agudo al miocardio con arresto cardiaco e hipoxia en el adulto rara vez se asocia con hipoacusia sensorio neural como secuela.

La evaluación del niño hipoacúsico amerita de un seguimiento audiológico longitudinal. Conforme el niño avanza en su edad cronológica y mental ofrecerá mejores posibilidades de evaluación psicoacústica pudiendo definirse con mayor precisión un topo - diagnóstico así como su grado de lesión.

CONCLUSIONES

La evaluación audiológica supraliminar de una cohorte de niños hipoacúsicos con historia de cuidado intensivo neonatal resulto sugestiva de una cortipatía bilateral con lesión a la célula ciliada del órgano de Corti con predominio en la región basal, posiblemente por exposición a fármacos ototóxicos.

9. Marchant CD, McMillan PM, Shurin PA, Johnson CE, Cols. Objective diagnosis of otitis media in early infancy by tympanometry and ipsilateral acoustic reflex thresholds. *J Pediatr* 1986; 109:590-5.
10. Northern JL. Advanced Techniques for measuring middle ear Function *Pediatrics* 1978;68 (5) 761-7.
11. Buus S, Florentine M, Redden RB. The SISI test: a review. Part I. *Audiology* 1982;21(4):273-93.
12. Buus S, Florentine M, Redden RB. The SISI test: a review. Part II. *Audiology* 1982;21(5):365-85.
13. Jerger J, Jerger S. A simplified tone decay test. *Arch Otolaryngol* 1975; 101(7): 403-7
14. Ferran-Aranaz M. SPSS para Windows Programación y análisis estadístico. México: Ed. McGraw-Hill/Interamericana de España; 1996.
15. D'Souza SW ,McCartney E, Nolan M, Taylor IG. Hearing, speech and language in survivors of severe perinatal asphyxia. *Arch Dis Child* 1981; 56:245-52.
16. Jiang ZD Long-term effect of perinatal and postnatal asphyxia on developing human auditory brainstem responses: peripheral hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995; 33(3):225-38.
17. Chisin R, Perlman M, Sohmer H. Cochlear and brain stem responses in hearing loss following neonatal hyperbilirubinaemia *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979;88(3):352-7.
18. Gatell, J.M., Ferran, F., Araujo, V. y cols. Univariate and multivariate analyses of risk factors predisposing to auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1383- 87.
19. Fischel GM, Prezant TR, Bu X, Oztas S. Mitochondrial ribosomal RNA gene mutation in patient with sporadic aminoglycoside ototoxicity. *Am J Otolaryngol* 1993; 14: 399-403.
20. Brown DR, Watchko JF, Sabo D. Neonatal sensorineural hearing loss associated with furosemide: A cases control study. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 816-23.
21. Rybak LP. Furosemide ototoxicity: clinical and experimental aspects. *Laryngoscope* 1985; 95:1-14.
22. Rybak LP, Whitworth C, Scott V, Weberg A. Ototoxicity of furosemide during development. *Laryngoscope* 1991;101(11):1167- 74.
23. Spector GJ, Pettit WJ, Davis G, Strauss M, Rauchbach E. Fetal respiratory distress causing CNS and inner ear hemorrhage. *Laryngoscope* 1978; 88: 764-84.
24. Baldwin RL, Sweltzer RS, Freind DB. Meningitis and sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1985; 95: 802-5.
25. Hendricks MKD, Walton JP. Perdida de audición en niños con circulación fetal persistente. *Pediatrics* (ed esp) 1988; 25: 287-92.
26. Schuknecht HF. Pathology of the Ear USA: Lea and Febiger 2 ed. 1993. p 1-27, 255-75.
27. Sánchez- Pérez M, Romero- Esquiliano G, Méndez- Ramírez I, y Cols. Las secuelas neurológicas de origen perinatal en su relación con los factores de riesgo. Modelo de estudio. *Perinatol Reprod Hum* 1997; 11: 161-74.

Bilateral cortipathy secondary to adverse factors during the neonatal period

Cortipatía bilateral secundaria a factores adversos durante el periodo neonatal

Carlos Fabián Martínez-Cruz*

Mayra Norma Ramírez-Vargas*

ABSTRACT

The hearing loss acquired during adverse events in the neonatal period has not been entirely clarified.

Objective: To determine the site of auditory lesion in a group of school children with sensory-neural hearing loss and history of being in a neonatal intensive care unit (NICU).

Material and methods: Twelve school children were studied with a mean age of 9.3 ± 2 years, pure tone Audiometry, tympanometry, SISI Test and Tone Decay Test were done. Some variables associated to auditory lesions were documented in children discharged from NICU.

Results: The average stay in the NICU was of 22 ± 10 days; mean gestational age at birth was 32.2 ± 2 weeks and a weight of 1552 ± 795 g.

The hearing loss observed in our sample was severe degree, the SISI test was positive in 70% of the analyzed frequencies and the Tone Decay tests were negative.

The most frequent audiologic risk factors, documented in the sample were exposure to amikacyn followed by furosemide application, and neonatal hyperbilirrubinemia.

Conclusions: The results of the present study are suggestive of a bilateral cortipathy with lesion to the hair cell of the organ of Corti, possibly due to exposition to ototoxic drugs.

Key words: Audiometry, Sensorineural hearing loss, SISI Test, Ototoxic drugs.

RESUMEN

La hipoacusia adquirida durante eventos adversos en el periodo neonatal no ha sido esclarecida en su totalidad.

Objetivo: Determinar el sitio de lesión auditiva en un grupo de niños escolares con hipoacusia sensorio-neural e historia de ingreso a una unidad de cuidado intensivo neonatal (UCIN).

Material y métodos: Se estudiaron a 12 niños con una edad media de 9.3 ± 2 años, mediante audiometría de tonos puros, timpanometría, pruebas de SISI y deterioro del umbral tonal. Se documentaron algunas variables asociadas a lesión auditiva en niños con historia de UCIN.

Resultados: El promedio días de estancia en la UCIN fue de 22 ± 10 días, la edad gestacional al nacer fue de 32.2 ± 2 semanas, con peso de 1552 ± 795 g.

El grado de hipoacusia documentado en la muestra fue severo, la prueba de SISI, fue positiva en el 70% de las frecuencias analizadas y las pruebas del deterioro del umbral tonal resultaron negativas. Los factores de riesgo para hipoacusia documentados en la muestra en orden de frecuencia fueron exposición a amikacina, seguido de aplicación de furosemide, e hiperbilirrubinemia neonatal.

Conclusiones: Los resultados del presente estudio son sugestivos de una cortipatía bilateral con lesión a la célula ciliada del órgano de Corti, posiblemente por exposición a fármacos ototóxicos.

Palabras clave: Audiometría, Hipoacusia sensorio-neural. Prueba de SISI. Ototóxicos.

(*) Instituto Nacional de Perinatología.

INTRODUCTION

At the end of the 1970's, Shulman and Galambos reported that newborns discharged from the neonatal intensive care unit (NICU) constitute a high risk of hypoacusis (sensoryneural hearing loss) group, because 1 out of every 50 of them suffered this disturbance.(1)

In Mexico, it has been estimated that the incidence of sensoryneural hearing loss in children with history of treatment in NICU fluctuates between 6% and 13%.(2) The acquired hypoacusis caused by adverse events during the newborn period has not been clearly defined, and its ethiology is considered multifactorial.

Some studies of audiologic surveillance in hypoacusic children treated previously in the NICU report serious to deep bilateral sensoryneural hearing loss, with predominance of the lesion in the acute frequency range in 95% of the cases, fact suggestive of aminoglycoside ototoxicity or neuropathy secondary to hyperbilirubinemia, that is accompanied by vestibular disfunction in up to 80% of the cases.(2-8)

The audiometry is always diagnostic, because it contributes to determine the place and the degree of auditive lesion. The relation between the thresholds of bony and air conduction, for example, constitutes one of the main bases to distinguish between the conductive and the sensoryneural hearing losses.

The three places in which the peripheral auditive system disturbances are located are: middle ear, cochlea and VIII cranial nerve. These locations have in common all or some of the following features: a) deterioration of the ability of the subject to respond to sound stimuli or to perceive complex signals as those of speech, b) distortion, c) abnormal adaptation, and d) ipsilateral symptoms. These features are generally explored using test signals by means of sinusoidal tones.

The audiologic tests known as supraliminal are useful psychoacoustic evaluations to distinguish between the auditive disturbances at cochlear (sensory) and auditive (neural) nerves levels.

The main objectives of this study were:

- 1) To determine the place of the auditive lesion in a group of school-age children with sensoryneural hypoacusis and previous hospitalization in the NICU, as well as its location at the cochlea or in a correspondent site at the first portion of the auditive nerve (retrocochlear).
- 2) To attempt the identification of a correlation between the auditive risk factors implied with the location of the lesion.

MATERIAL AND METHOD

A prospective, transversal, descriptive and analytic study was performed with school-age children, from a newborn high risk surveillance clinic of Mexico City, previously treated in the NICU and suffering sensoryneural bilateral hypoacusis.

The criteria of exclusion were history of familial hypoacusis, maternofetal infections during the first trimester of pregnancy (toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes, syphilis), illnesses related to hypoacusis and pathology of medium ear when the study was being done.

Parents were informed about the objective of the study and the expected benefits, and their written informed consent was obtained.

In order to exclude the pathology of medium ear, the children were studied with a Carl-Zeiss OP MI-9 F-125 otomicroscope, and a tympanometry which should register an A type curve according to Jerger classification^{9,10} with pressure variation from -150 to +50 decapascals (daPa) and compliance from 0.3 to 1.3 ml.

For the tympanometry, the test tone used was of 226 Hertz \pm 3%, 85 decibels (db) and pressure range of -600 to +300 daPa and precision of 10%. The compliance range was of 0.1 to 5.0 with a precision of also \pm 10% or 1 ml. An Interacoustics impedancemeter model MT-10 with ANSI 3.60-1989 calibration was used.

Pure tone audiometry was practiced to all patients determining air and bony conduction with a conventional audiometric method. A normal auditory function was considered when the threshold was < 20 decibels. The case was diagnosed as one of sensoryneural hearing loss or hypoacusis when decreased and superimposed air and bony conduction were found.

The sensoryneural hearing loss was classified by grade obtaining the average of 500, 1,000 and 2,000 Hz: it was considered superficial when the range was from 25 to 40 dB, mean when the range was from 45 to 60 dB, severe when the range was from 65 to 90 dB, and deep when it was > 95 dB.

To obtain the measurements, a two channel Grason-Stadler GSI 61 Welch Allyn Company clinical audiometer with ANSI S3.6-1989, ISO 389, UL 544 calibration was used with earphones (THD-50P equilibrated) and a B-71 bony vibrator applied over the frontal region. For the auditory contralateral masking, a target sound with automatic synchrony at 10 decibels below the auditory level of the analyzed frequency was employed.

The audiometric study was performed inside a sonic muffled chamber of 2 m² of capacity.

Two supraliminal tests were done, according to the hypoacusis level:

Short Increment Sensitivity Index (SISI) test. In this test, an increase of 1 decibel during 200 milliseconds is produced each five seconds in the earphone of the side being tested.

Paradoxically, patients with cochlear pathology can detect better the little intensity increases at lower sensorial levels (recruiting) than those with normal hearing or with disturbances located at other levels of the hearing system.(11,12)

PROCEDURE

The auditory threshold of the ear under examination was established by means of THD 50P earphones and the clinical audiometer previously described, that

is equipped with special devices for this psychoacoustic test.

1. The child is told, before being examined, that he will perceive a sustained sound with occasional small intensity increments, which he must indicate activating a hand switch.

2. The child is familiarized with the procedure in order to respond to the notorious intensity increases by means of practice tests of 5 and 2 dB.

3. Once the child has understood the procedure, a 20 dB sustained tone of the analyzed frequency is presented to the ear under investigation above the tonal threshold and, each five seconds, an increment of 1 dB is introduced at the same tone continuously during a 200 milliseconds period. Twenty increments of 1 dB are presented, and the child is asked to indicate all the times he notices the increment.

4. After the 5th, 10th and 15th presentations, the mentioned increment was omitted or increased to 5 dB as a means to verify the validity of the answers obtained, and to become sure that there were no "rhythmic conditions."

5. The examiner registered each right and wrong answer. The obtained punctuation of the SISI test appears in the audiometer monitor screen as a percentage. Each right answer to the 1 dB increase was considered with a value of 5%.

6. The 1,000, 2,000, 3,000 and 4,000 Hz frequencies in each ear were analyzed when permitted by the auditory loss degree.

Interpretation of SISI test results. The mean range of 0 to 20% was considered negative, between 25 to 65% limits it was considered doubtful, and the average from 70 to 100% was qualified as a positive result characteristic of cochlear dysfunction cases. The result of SISI test is positive in cochlear ailments and negative in VIII cranial nerve disturbances.

The second supraliminal exam was represented by tonal threshold deterioration, or tone decay, with Carhart modification (1957).

Patients with retrocochlear pathology of eight cranial nerve exhibit an "abnormal auditive adaptation" or a "temporal change of auditive threshold" as a response to the presentation of a sinusoidal continuous tone, indicative of retrocochlear pathology. It is an attenuation sensitivity phenomenon, and its recovery occurs immediately when the stimulus is interrupted.(13)

Procedure

1. The auditive threshold for the ear under study by means of THD 50P earphones and sinusoidal tones is established.
2. The 500, 1,000 and 2,000 Hz frequencies are explored in each ear, with 5 dB above the auditive threshold.
3. The child is asked to activate continuously the hand switch as soon as he perceives a tone, and to interrupt it only when the tone becomes inaudible.
4. The examination is started with a continuous tone and random interruptions, with an intensity of 20 dB above the auditive threshold in order to present a more easily heard sound and to guarantee the understanding of the test.
5. Once the procedure is understood by the child, just when his or her response is obtained, the time counting is activated by pressing the chronometer button mounted in the audiometer. If the tone used as the test stimulus is heard during one minute, the study is finished. If the child indicates that he or she doesn't hear the tonal stimulus before the minute has elapsed, the intensity is increased in 1 dB without changing the tone, restarting in 0 the chronometer count again during another minute in order to terminate the examination at that frequency.

The tone decay test must be negative in cochlear disturbances and positive in those of the VIII cranial nerve; it was considered cochlear if the decay did not exceed the 30 dB limit and of the VIII cranial nerve if this decay exceeded that limit.

The abnormalities of tone decay indicate an association with retrocochlear lesion, and can be observed in case of neural degeneration.

In each clinical chart the following descriptive variables were observed: days of stay in the NICU, days under mechanical ventilation, gestational age and newborn weight. In table 1 the variables associated with auditive lesion of children discharged from the NICU are found.

Means, standard deviations, percentages and Student t tests were used for the statistical analysis of obtained data, with determination of the 95% confidence level.

These data were analyzed with the statistical computer program SPSS version 10.0 for Windows©.(14)

RESULTS

Twelve children (8 of them males and 4 females) 9.3 ± 2 years of age were studied.

The average stay in the NICU was of 22 ± 10 days, and 11 children required mechanical ventilation during 10 ± 8 days.

Eleven of the cases were premature and the latter was born at term, with an average gestational age of 32.2 ± 2 weeks and an average weight of $1,552 \pm 795$ g. The average Apgar score after birth was 4 at the first minute and 6 at five minutes.

The audiologic risk factors of this sample were multiple, with an average of four factors per evaluated child: the 12 studied children had received intravenous amikacin, 10 had received furosemide, (9) experienced neonatal hyperbilirubinemia with a mean indirect bilirubin measurement of 13.1 ± 8.5 mg/dl, 4 required exchange transfusion, 7 suffered from asphyxia, 6 experienced intraventricular hemorrhage, 2 presented neonatal meningitis and in 2 there was persistent fetal circulation.

The confirmed average sensoryneural hearing loss in this sample (24 ears) was severe.

The pure tone audiometry in the analyzed frequencies did not show significant differences between both genders. However, the comparison of the mean frequencies between the right and the left ear showed significant differences with $P < 0.05$ in the

Table 1

Variables associated with sensoryneural auditive loss in children discharged from NICU and their possible physiopathology
Severe asphyxia (15,16) Cochlea and cochlear nuclei hypoxia.
Newborn hyperbilirubinemia (17) Lesion of cochlear nuclei and/or spiral ganglion at brain stem level.
Aminoglycosides (18,19) The aminoglycoside molecules can interact with the phospholipids present in the ciliated cells of Corti's organ and the vestibular apparatus producing irreversible damage. Newborns, specially the premature, have a low glomerular filtration rate that produces high concentrations of aminoglycosides, that potentiate nephro- and ototoxicity responses; the cochlea in mammals is more sensitive to ototoxic damage during its anatomic and functional maturation than in the adult animal. Genetic susceptibility to ototoxicity caused by aminoglycosides has been reported.
Furosemide (20-22) Produces edema in vascular striae, with hydroelectrolitic changes in labyrinthine fluid.
Intraventricular subependimary hemorrhage (23) Hemorrhage crisis inside the compartments of inner ear (in modiolus, cochlear duct, via otic capsule, retrograde via cochlear vein).
Neonatal meningitis (24) Meningeal inflammatory response extended over the cochlear duct or inner auditive duct to the cochlea, producing suppurative labyrinthitis or neuritis of the VIII cranial nerve. Septic thrombophlebitis and/or vasculitis of blood vessels of the inner ear. Hypoxic damage of VIII nerve secondary to infection or increase of intracranial pressure. Serous labyrinthitis.
Persistant fetal circulation (25) Newborn congenital disturbance associated with severe asphyxia. Cochlea and cochlear nerves hypoxia.

frequencies of 125, 250 y 500 Hz, with sensoryneural hearing loss of higher degree in left ears in the low frequencies and without significative differences in those of 1,000, 2,000, 3,000, 4,000 and 8,000 Hz.

Sixty three SISI test evaluations were done, 44 (70%) positive, 5 (8%) doubtful and 14 (22%) negative.

With the tone decay test 58 evaluations were done, all of them with negative results and without

signs of decay. In tables 1 and 2 the results of tonal audiometry and supraliminal tests are presented.

DISCUSSION

The results of this study suggest a bilateral cortipathy with lesion of the ciliated cells of Corti's organ, predominantly in basal region. This conclu-

Table 2.

Results of the tonal audiometry (24 ears analyzed)								
Analyzed frecuencies in Hertz								
	125	250	500	1000	2000	3000	4000	8000
Mean of auditive threshold Right ear	32+24	40+25	52+26	75+31	85+22	91+26	95+25	100+23
Mean of auditive threshold Left ear	42+22	56+23	62+27	73+30	78+30	90+23	100+23	102+22
Difference of means Right vs. left ear	0.05*	0.01*	0.03*	NS	NS	NS	NS	NS

± = Standard deviation.

*P < 0.05, Student t.

NS = Not significant.

sion was based on the positive recruitment found in 70% of the evaluations with the higher lesion degree in the high frequencies, and on the absence of retrocochlear lesion signs after the tonal threshold deterioration test.

In regard to the proved risk hypoacusis variables in this sample, in frequency order stood out the exposure to the aminoglycoside antibiotic amikacin and the administration of the diuretic furosemide. Both types of medications are considered potentially cochleotoxic, and have been mentioned as possible causes of sensoryneural auditive loss in the newborns discharged from the NICU. (2,8)

The symmetry of the auditive lesion in the 1,000 to 8,000 Hz between left and right ears demonstrated in this sample increases the suspicion of secondary auditive lesion to ototoxicity. The psychoacoustic perception of tonal height is represented in the audiogram by the frequencies in Hz, has a spatial distribution along the cochlear duct and is known as the anatomic frequencies scale or cytochleogram. The agents that affect specific regions of cochlear duct are functionally expressed as losses of thresholds that affect selectively the auditive spectrum represented in the audiogram and as a loss of ciliated cells in the cytochleogram.(26) The property to affect predominantly the acute frequency of agents as amikacin has been described. (2,8)

The third variable in order of frequency was the neonatal hyperbilirubinemia. The hypoacusis documented in children with history of hyperbilirubinemia is sensoryneural bilateral and most severe in the acute frequencies. In 1967, Wolf studied three pairs of temporal bones of newborns with fetal erythroblastosis (hyperbilirubinemia), and found normal Corti organs but some degenerative changes in the spiral ganglion. The hyperbilirubinemia will produce in these cases lesion of the auditive pathway at retrocochlear level in the brain stem. (17) It has been suggested that the hypoacusis secondary to this factor constitutes a manifestation of encephalopathy caused by the hyperbilirubinemia. However, in this study no retrocochlear lesion signs were found.

Although theoretically possible, the search of an association between the different neonatal disturbances and the presence of posterior lesion, that was the model in this study, makes it necessary to take into account the next facts: the severely sick newborns that need to be hospitalized in the NICU do not evolve necessarily with an isolated disturbance to which the lesion cause could be attributed. The sequel is manifested as an evolutive process, that is to say, a sequence or a series of stages produced by the neurological or sensory damage as a necessary requirement, and the causal agent is not active or can't be identified.(27) The newborn period during

Tabla 3

Results of supraliminal tests (24 ears analyzed)				
Frecuencias analizadas en Hertz	1000	2000	3000	4000
SISI, right ear				
Positive	6	7	6	5
Doubtful	1	1	0	1
Negative	3	0	1	1

SISI, left ear				
Positive	6	6	4	4
Doubtful	1	0	1	0
Negative	3	3	2	1

Analyzed frecuencies in Hertz	500	1000	2000
Tone decay, right ear			
Positive	0	0	0
Negative	10	10	9
Tone decay, left ear			
Positive	0	0	0
Negative	10	10	9

which the auditive lesion occur is considered as a critical period, i.e., in other groups of age and clinical situations this morbidity is not found or, in any

REFERENCES

1. Shulman-Galambos C, Galambos R. Brainstem evoked response audiometry in newborn hearing screening. *Arch Otolaryngol* 1979; 105: 68-90.
2. Martínez-Cruz CF, Fernández-Carrocera LA, Ortigosa-Corona E. Perfil audiométrico del niño hipoacúsico egresado de una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal: análisis de 40 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2000; 57 (3) 140-47.
3. Meyer C, Witte J, Hildmann A, Hennecke K-H, Schunck K-U, et al. Neonatal Screening for Hearing Disorders in Infants at Risk: Incidence, Risk Factors, and Follow-up. *Pediatrics* 1999; 104 (4) 900-904.
4. Doyle LW, Keir E, Kitchen WH, Ford GW, Richards AL, Kelly EA. Audiologic assessment of extremely low birth weight infants: A preliminary report. *Pediatrics* 1992; 90: (5) 744-49.
5. Eviatar A, Eviatar L. Aminoglycoside ototoxicity in the neonatal period: Possible etiologic factor in delayed postural control. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1981; 89: 818- 21.
6. Martínez-Cruz CF, Ishiwara-Niembro JK, Fernández-Carrocera LA, Trujillo-Bracamontes MR. Exploración otoneurológica en escolares egresados de una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2000; 57: 554-63.
7. American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Informe sobre la posición en 1994 del Joint Committee on Infant Hearing. *Pediatrics* 1995; 39:1 55-8
8. Borradori C, Fawer CL, Buclin T, Calame A. Risk factors of sensorineural hearing loss in preterm infants *Biol Neonate* 1997; 71 (1):1-10.
9. Marchant CD, McMillan PM, Shurin PA, Johnson CE, Cols. Objective diagnosis of otitis media in early infancy by tympanometry and ipsilateral acoustic reflex thresholds. *J Pediatr* 1986; 109:590-5.
10. Northern JL. Advanced Techniques for measuring middle ear Function *Pediatrics* 1978;68 (5) 761-7.
11. Buus S, Florentine M, Redden RB. The SISI test: a review. Part I. *Audiology* 1982;21(4):273-93.
12. Buus S, Florentine M, Redden RB. The SISI test: a review. Part II. *Audiology* 1982;21(5):365-85.
13. Jerger J, Jerger S. A simplified tone decay test. *Arch Otolaryngol* 1975; 101(7): 403-7
14. Ferrán-Aranaz M. SPSS para Windows Programación y análisis estadístico. México: Ed. McGraw-Hill/ Interamericana de España; 1996.

case, does not produce auditive pathway lesion. As an example, the acute myocardial infarction with heart arrest and hypoxia in the adult rarely occurs associated with sensoryneural hypoacusis as a sequel.

The evaluation of hypoacusis child requires a longitudinal audiologic follow-up. As the child progresses in his or her chronologic and mental age, there will be better possibilities of psychoacoustic evaluation with a more accurate defined topodiagnosis and lesion degree.

CONCLUSION

The supraliminal audiologic evaluation of a cohort of children with hypoacusis and history of treatment in the NICU suggested

bilateral cortipathy with lesion of the ciliated cell of Corti organ predominantly in the basal region, probably by exposure to ototoxic drugs.

15. D'Souza SW ,McCartney E, Nolan M, Taylor IG. Hearing, speech and language in survivors of severe perinatal asphyxia. *Arch Dis Child* 1981; 56:245-52.
16. Jiang ZD Long-term effect of perinatal and postnatal asphyxia on developing human auditory brainstem responses: peripheral hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995; 33(3):225-38.
17. Chisin R, Perlman M, Sohmer H. Cochlear and brain stem responses in hearing loss following neonatal hyperbilirubinemia *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979;88(3):352-7.
18. Gatell, J.M., Ferran, F., Araujo, V. y cols. Univariate and multivariate analyses of risk factors predisposing to auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1383- 87.
19. Fischel GM, Prezant TR, Bu X, Oztas S. Mitochondrial ribosomal RNA gene mutation in patient with sporadic aminoglycoside ototoxicity. *Am J Otolaryngol* 1993; 14: 399-403.
20. Brown DR, Watchko JF, Sabo D. Neonatal sensorineural hearing loss associated with furosemide: A cases control study. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 816-23.
21. Rybak LP. Furosemide ototoxicity: clinical and experimental aspects. *Laryngoscope* 1985; 95:1-14.
22. Rybak LP, Whitworth C, Scott V, Weberg A. Ototoxicity of furosemide during development. *Laryngoscope* 1991;101(11):1167- 74.
23. Spector GJ, Pettit WJ, Davis G, Strauss M, Rauchbach E. Fetal respiratory distress causing CNS and inner ear hemorrhage. *Laryngoscope* 1978; 88: 764-84.
24. Baldwin RL, Sweltzer RS, Freind DB, Meningitis and sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1985; 95: 802-5.
25. Hendricks MKD, Walton JP. Perdida de audición en niños con circulación fetal persistente. *Pediatrics (ed esp)* 1988; 25: 287-92.
26. Schuknecht HF. *Pathology of the Ear USA: Lea and Febiger* 2 ed.1993. p 1-27, 255-75.
27. Sánchez- Pérez M, Romero- Esquiliano G, Méndez- Ramírez I, y Cols. Las secuelas neurológicas de origen perinatal en su relación con los factores de riesgo. *Modelo de estudio. Perinatol Reprod Hum* 1997; 11: 161-74.