

ESTUDIO DE AFECTACIÓN COCLEOVESTIBULAR EN PACIENTES CON MUTACIONES EN EL GEN *COCH*

Autora: Aida Veiga Alonso

Directores: Carmelo Morales Angulo, Esther Onecha de la Fuente.

Doctorado en Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad de Cantabria

2025

AGRADECIMIENTOS

A Carmelo y Rocío gracias por todo y desde siempre. Habéis estado continuamente pendientes y me habéis enseñado y motivado en el mundo de la otorrino desde el día que os conocí. Sois un grandísimo ejemplo de dedicación y vocación para mí.

A Esther, sin cuya ayuda no habría podido comprender los entresijos de la genética.

A Patri por su disposición a ayudarme con todos los detalles.

A mis padres y referentes, que me enseñaron el valor del trabajo, el sentido de las prioridades, y el cariño que guarda el apoyo incondicional.

Al resto de mi familia en Vigo y Santiago, mi pareja y mis amigos cercanos, por acompañarme desde que decidí ser médico, y también durante la elaboración de esta tesis.

Gracias a todos, de corazón, por alegraros conmigo en cada nuevo escalón que subo, no tiene precio.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la frecuencia en la Comunidad de Cantabria de variantes patogénicas o probablemente patogénicas en el gen *COCH* (DFNA9) en una cohorte de pacientes con hipoacusia neurosensorial no sindrómica de probable origen genético. Por otra parte, describir las características clínicas y opciones terapéuticas asociadas a las variantes identificadas.

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo en 264 pacientes adultos con hipoacusia neurosensorial no sindrómica postlingual con sospecha de origen genético, sometidos a un estudio genético mediante secuenciación de nueva generación en el departamento de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre Enero de 2019 y Diciembre de 2024.

Resultados: Se identificó al menos una variante causante de hipoacusia en el 22,7% de los pacientes. En diez de ellos se detectó la variante c.263G>C en el dominio LCCL del gen *COCH*, en heterocigosis. Se llevó a cabo un estudio de segregación entre los familiares, obteniendo una muestra final de 29 pacientes con la citada variante. La mayoría de la muestra presentó hipoacusia neurosensorial moderada a severa rápidamente progresiva con un perfil descendente de inicio en la edad adulta. Un 69% de los pacientes presentaba algún tipo de alteración vestibular, apareciendo, en general, después de la hipoacusia. Hubo cinco casos de hipofunción vestibular bilateral. El tratamiento más habitual fueron las audioprótesis bilaterales. Se detectaron 2 casos de implantación coclear, con buenos resultados funcionales.

Conclusiones: Las mutaciones en el gen *COCH* son comunes en la región de Cantabria, siendo la variante patogénica c.263G>C la más frecuente en nuestro estudio. El fenotipo más habitualmente asociado a la citada variante consiste en hipoacusia neurosensorial bilateral rápidamente progresiva de inicio en la edad adulta, seguida de inestabilidad secundaria a hipofunción vestibular. En más del 90 % de los casos, las técnicas de imagen no muestran alteraciones. El manejo de estos pacientes requiere en su mayoría la indicación de audioprótesis. El implante coclear ha demostrado tener buenos resultados a pesar de la afectación estructural de la cóclea por la variante.

SUMMARY

Objective: To determine the population frequency in the region of Cantabria of pathogenic or likely pathogenic variants in the *COCH* (DFNA9) gene within a cohort of patients with suspected non-syndromic hearing loss of genetic origin. Additionally, to describe the clinical characteristics and therapeutic options associated with the identified variants.

Materials and Methods: This is a retrospective observational study involving 264 adult patients with postlingual non-syndromic sensorineural hearing loss suspected to be of genetic origin. All patients underwent genetic testing through next-generation sequencing at the Department of Otolaryngology, Marqués de Valdecilla University Hospital, between January 2019 and December 2024.

Results: At least one causative variant for hearing loss was identified in 22,7% of patients. Among them, 10 individuals were found to carry the heterozygous *COCH* variant c.263G>C located in the LCCL domain. A segregation analysis was conducted among their relatives, resulting in a final sample of 29 individuals carrying the variant. Most individuals exhibited rapidly progressive moderate-to-severe sensorineural hearing loss with a descending audiometric pattern, typically beginning in adulthood. Vestibular dysfunction was present in 69% of cases, generally manifesting after the onset of hearing loss. There were 5 patients presenting with bilateral vestibular hypofunction. The most common treatment was bilateral hearing aids. Two patients underwent cochlear implantation, both achieving good functional outcomes.

Conclusions: Mutations in the *COCH* gene are relatively common in the Cantabria region. Our study characterizes the pathogenic variant c.263G>C. The associated phenotype is consistent with bilateral sensorineural hearing loss, with a rapidly progressive course beginning in adulthood, followed by vestibular dysfunction due to hypofunction. In over 90% of cases, imaging studies do not reveal structural abnormalities. Management of these patients generally involves the use of hearing aids, although cochlear implantation remains a viable therapeutic option with favorable outcomes, despite the cochlear structural involvement caused by the variant.

ABREVIATURAS

A: adenina

ACMG: del inglés, *American College of Medical Genetics*

AD: herencia autosómica dominante

ADN: ácido desoxirribonucleico

AG: aminoglucósidos

AON: oligonucleótido antisentido

ATL: audiometría tonal líminal

AMP: del inglés, *Association for Molecular Pathology*

AR: herencia autosómica recesiva

ARN: ácido ribonucleico

ARNm: ARN mensajero

B: variante benigna

BMN: bocio multinodular

C: citosina

CAE: conducto auditivo externo

CNV: variaciones en el número de copias, del inglés *Copy Number Variation*

CS: conducto semicircular

dB: decibelios

DCSS: dehiscencia del canal semicircular superior

DFN: del inglés, *deafness*.

DFNA: DFN con herencia AD

DFNB: DFN con herencia AR

DFNX: DFN con herencia ligada al cromosoma X

DFNY: DFN con herencia ligada al cromosoma Y

DVP: válvula de derivación ventrículo-peritoneal

eCAP: potencial compuesto de acción evocado eléctricamente

EM: Enfermedad de Ménière

G: guanina

HVB: hipofunción vestibular bilateral

HGMD: del inglés, *Human Gene Mutation Database*

HINTS: Test de impulso cefálico, Nistagmo y Prueba de oclusión alternante; del inglés *Head-Impulse test, Nystagmus y Test of Skew*

HNS: hipoacusia de percepción o neurosensorial

HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Hz: hercios

IC: implante coclear

IL: interleucina

InDels: delecciones o inserciones de varios nucleótidos

IV: implante vestibular

IVC: implante vestíbulo-coclear

LARP: izquierdo anterior derecho posterior, del inglés *Left Anterior Right Posterior*

LCR: líquido cefalorraquídeo

NCBI: del inglés, *National Center for Biotechnology Information*

NGS: secuenciación masiva o de nueva generación, del inglés *Next Generation Sequencing*

NHGRI: del inglés *National Human Genome Research Institute*

OMIM: del inglés, *Online Mendelian Inheritance in Man*

p: brazo corto

P: variante patogénica

PB: variante probablemente benigna

PP: variante probablemente patogénica

PTA: promedio de tonos puros, del inglés, *Pure Tone Average*

q: brazo largo

RALP: derecho anterior izquierdo posterior, del inglés *Right Anterior Left Posterior*

RNM: resonancia nuclear magnética

RVO: reflejo vestíbulo-ocular

RVE: reflejo vestíbulo-espinal

SAF: síndrome antifosfolípido

Sd.: síndrome

SEORL-CCC: Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

SGC: células ganglionares espirales, del inglés *spiral ganglion neuron*

SNC: sistema nervioso central

SNP: polimorfismos de un solo nucleótido, del inglés *Single Nucleotide Polymorphism*

SRT: umbral de reconocimiento del habla, del inglés, *Speech Recognition Threshold*

SS: Síndrome de Sticker

T: timina

TC: tomografía computarizada

VEMPs: potenciales miogénicos evocados vestibulares

cVEMP: VEMP cervical

oVEMP: VEMP ocular

vHIT: prueba de impulso cefálico videoasistida, del inglés *video Head Impulse Test*.

VNG: videonistagmografía

VPPB: vértigo posicional paroxístico benigno

VSI: variante de significado incierto

VUS: variante de significado incierto, del inglés *Variant of Unknown Significance*

WES: secuenciación del exoma completo, del inglés *Whole Exome Sequencing*

WGS: secuenciación del genoma completo, del inglés *Whole Genome Sequencing*

ÍNDICE

| | |
|--|--------|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | - 1 - |
| 1.1 Esquema anatómico y fisiológico de los sistemas auditivo y vestibular | - 2 - |
| 1.1.1 Oído externo..... | - 2 - |
| 1.1.2 Oído medio..... | - 2 - |
| 1.1.3 Oído interno..... | - 3 - |
| 1.1.3.1 Órgano auditivo..... | - 3 - |
| 1.1.3.2 Órgano vestibular | - 8 - |
| 1.2 Definición, clasificación y epidemiología de la hipoacusia | - 13 - |
| 1.2.1 Definición de la hipoacusia | - 13 - |
| 1.2.2 Clasificación de la hipoacusia | - 13 - |
| 1.2.2.1 En función de la localización | - 13 - |
| 1.2.2.2 En función de la edad de presentación | - 14 - |
| 1.2.2.3 En función la etiología | - 14 - |
| 1.2.2.4 En función del grado de pérdida auditiva..... | - 15 - |
| 1.2.2.5 En función del patrón audiométrico | - 15 - |
| 1.2.2.6 En función de la progresión | - 17 - |
| 1.2.3 Epidemiología de la hipoacusia..... | - 17 - |
| 1.3 Definición, clasificación y epidemiología del vértigo periférico | - 18 - |
| 1.3.1 Definición de vértigo periférico | - 18 - |
| 1.3.2 Clasificación del vértigo periférico | - 18 - |
| 1.3.3 Epidemiología del vértigo periférico..... | - 19 - |
| 1.4 Genética..... | - 20 - |
| 1.4.1 Genoma humano | - 20 - |
| 1.4.2 Patrones de herencia y enfermedades genéticas..... | - 22 - |
| 1.4.3 Secuenciación genética | - 25 - |

| | | |
|---------|---|--------|
| 1.4.3.1 | Secuenciación convencional o método Sanger..... | - 25 - |
| 1.4.3.2 | Secuenciación masiva o de nueva generación..... | - 26 - |
| 1.4.4 | Herramientas para el análisis genético | - 29 - |
| 1.4.4.1 | Panel de genes | - 29 - |
| 1.4.4.2 | Secuenciación de exomas | - 30 - |
| 1.4.4.3 | Secuenciación del genoma..... | - 30 - |
| 1.4.4.4 | Genes candidatos | - 31 - |
| 1.4.5 | Interpretación del análisis genético | - 31 - |
| 1.4.5.1 | Bases de datos genéticas..... | - 32 - |
| 1.4.5.2 | Clasificación de variantes genéticas | - 33 - |
| 1.5 | Genética de las hipoacusias no sindrómicas | - 33 - |
| 1.6 | Consejo genético | - 36 - |
| 1.7 | Fisiopatología de las mutaciones en el gen <i>COCH</i> | - 37 - |
| 2. | OBJETIVOS | - 40 - |
| 3. | MATERIAL Y MÉTODOS | - 42 - |
| 3.1 | Diseño del estudio | - 43 - |
| 3.2 | Criterios de inclusión..... | - 43 - |
| 3.3 | Recogida de datos y análisis estadístico | - 44 - |
| 3.4 | Análisis genético | - 46 - |
| 4. | RESULTADOS | - 49 - |
| 5. | DISCUSIÓN | - 60 - |
| 5.1 | Epidemiología | - 61 - |
| 5.2 | Características y patogenicidad de la variante del estudio | - 62 - |
| 5.3 | Diferencias con mutaciones en otros dominios del gen <i>COCH</i> | - 63 - |
| 5.4 | Otras variantes obtenidas en el estudio | - 63 - |
| 5.5 | Perfil audiológico | - 64 - |

| | |
|--|---------|
| 5.6 Perfil vestibular | - 65 - |
| 5.6.1 Vestibulopatía bilateral | - 67 - |
| 5.6.2 Diferencias con la Enfermedad de Menière | - 68 - |
| 5.7 Correlación entre hipoacusia y clínica vestibular | - 69 - |
| 5.8 Comorbilidades asociadas a la variante c.263G>C | - 70 - |
| 5.9 Pruebas de imagen | - 73 - |
| 5.10 Opciones de tratamiento | - 75 - |
| 5.10.1 Implante coclear | - 76 - |
| 5.10.1.1 Indicaciones de IC en adultos..... | - 76 - |
| 5.10.1.2 Contraindicaciones del IC | - 77 - |
| 5.10.1.3 Rendimiento del IC en pacientes con mutaciones en el gen <i>COCH</i> ... | - 80 - |
| 5.10.2 Implantes vestibular (IV) y vestíbulo-coclear (IVC) | - 81 - |
| 5.10.3 Otras alternativas en fase de investigación | - 83 - |
| 5.11 Consejo genético | - 85 - |
| 6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO | - 87 - |
| 7. CONCLUSIONES..... | - 89 - |
| 8. BIBLIOGRAFÍA..... | - 92 - |
| 9. FUENTES DE FINANCIACIÓN | - 106 - |
| 10. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES | - 106 - |
| 11. ANEXOS..... | - 107 - |

— 1. INTRODUCCIÓN —

1.1 Esquema anatómico y fisiológico de los sistemas auditivo y vestibular

El oído se encuentra dentro del peñasco del hueso temporal y se divide en tres partes bien diferenciadas: el oído externo, el oído medio y el oído interno.

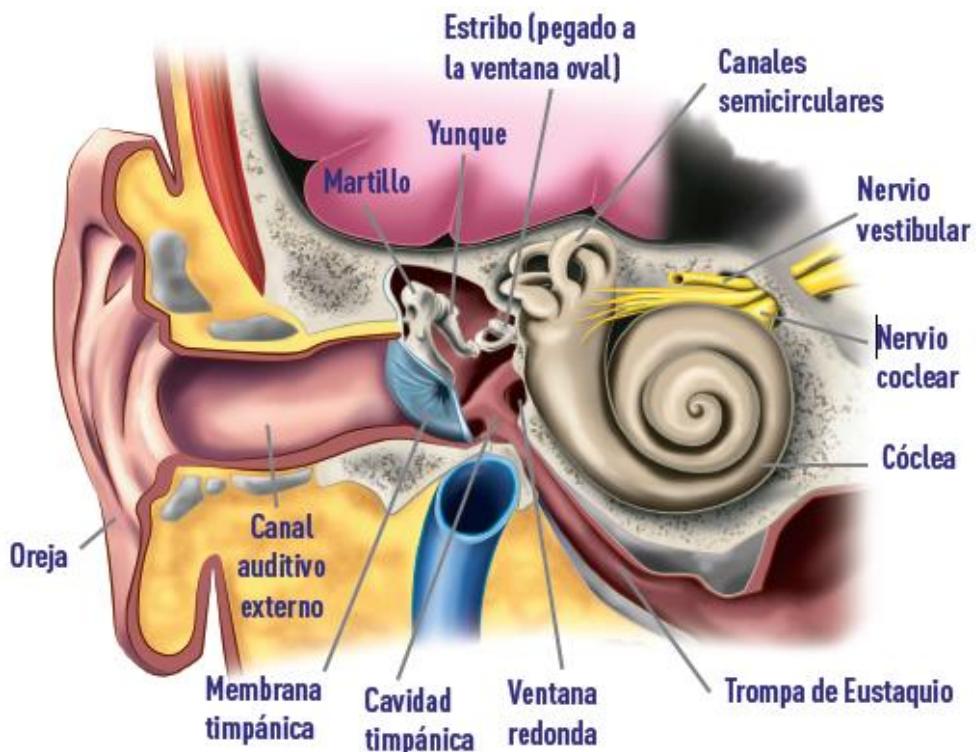


Figura 1: Estructura anatómica del oído. Fuente: <https://cursovertigomultidisciplinar.com/approximacion-al-paciente-con-vertigo/>

1.1.1 Oído externo

El oído externo está compuesto por el pabellón auricular y el conducto auditivo externo (CAE). Medialmente se encuentra la membrana timpánica, límite anatómico con el oído medio. Su función es captar, amplificar y conducir la onda sonora hacia el oído medio.

1.1.2 Oído medio

El oído medio está conformado por la membrana timpánica y la cadena de huesecillos, que incluye martillo, yunque y estribo. Su función principal es transportar y amplificar las ondas sonoras que llegan desde la membrana timpánica, transformándose en ondas mecánicas. Estas ondas se transmiten hacia el oído interno a través de la ventana oval, permitiendo que la señal sonora continúe su recorrido para ser finalmente procesada.

1.1.3 Oído interno

El oído interno está constituido por dos partes fundamentales: el laberinto anterior o cóclea, encargada de la percepción auditiva, y el laberinto posterior, que incluye el vestíbulo y los conductos semicirculares, responsables de la orientación espacial y el equilibrio. Este sistema se compone de un laberinto óseo externo que actúa como continente, y un contenido membranoso interno que alberga los receptores sensoriales cócleo-vestibulares. El laberinto membranoso está lleno de endolinfa, un líquido rico en potasio, mientras que el espacio entre el laberinto membranoso y el óseo está ocupado por la perilinfa, rica en sodio.

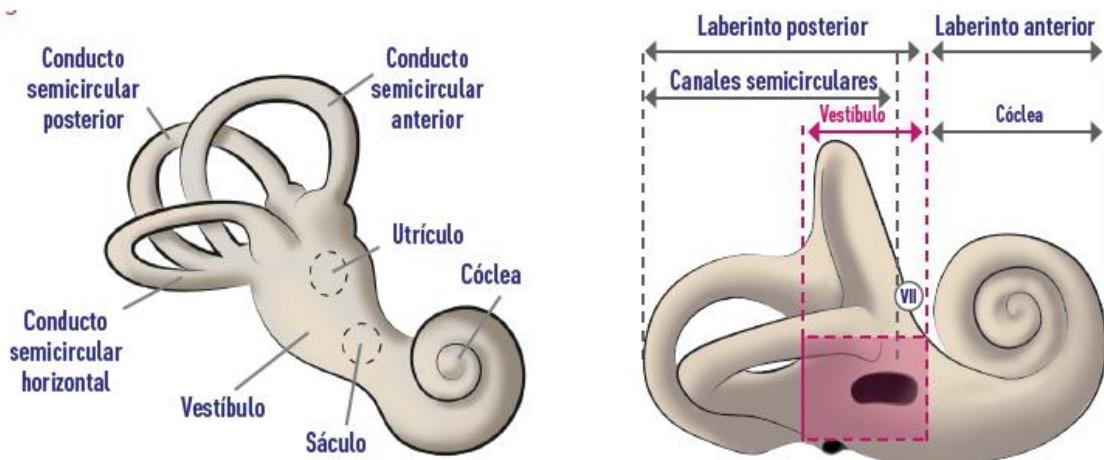


Figura 2: Anatomía del oído interno. En la parte izquierda la figura muestra el laberinto anterior (cóclea) y el laberinto posterior (conductos semicirculares y vestíbulo). En la parte derecha la figura representa los límites de los laberintos, con el vestíbulo entre ellos, donde se encuentran el sáculo y el utrículo. Fuente: <https://cursovertigosmultidisciplinar.com/aproximacion-al-paciente-con-vertigo/>

1.1.3.1 Órgano auditivo

La cóclea es una estructura en forma de espiral que se enrolla dos vueltas y media alrededor de un eje central denominado columela o modiollo. En su base presenta una abertura por la cual atraviesan las fibras del nervio auditivo o VIII par craneal. La parte externa de la cóclea la conforma la cápsula ótica, que contiene dos aberturas: la ventana oval y la ventana redonda. El interior de la cóclea se encuentra dividido en tres compartimentos o rampas: la rampa vestibular (que conecta con la ventana oval), la rampa coclear o media (o cóclea membranosa), y la rampa timpánica (en continuidad con la ventana redonda) 1, como se muestra en la figura 3. Tanto la rampa vestibular como la timpánica contienen perilinfa,

mientras que la rampa coclear contiene endolinfa y en ella se encuentra el receptor sensorial auditivo, conocido como órgano de Corti.

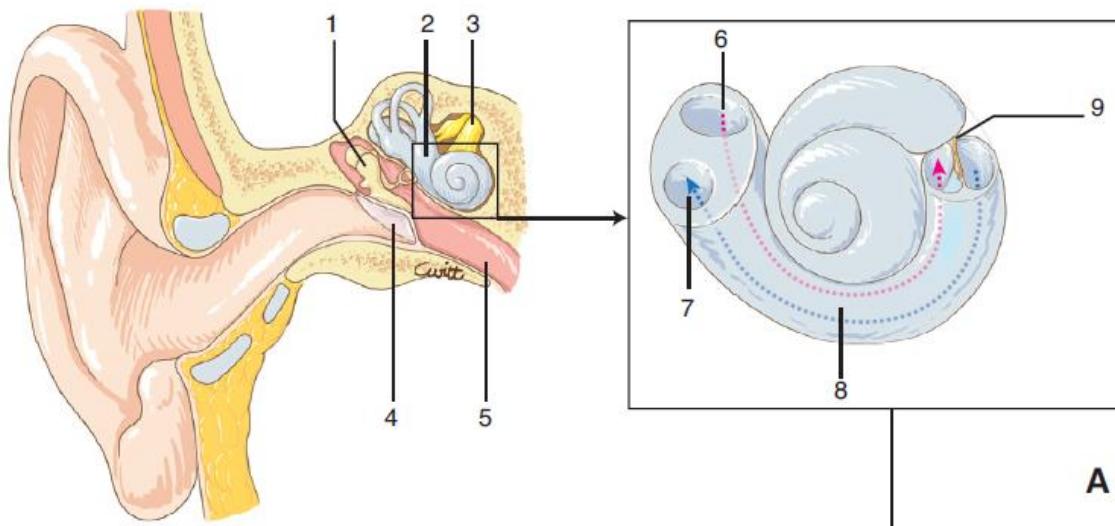


Figura 3: 1. Huesecillos; 2. oído interno; 3. nervio vestibulococlear (VIII); 4. tímpano; 5. trompa de Eustaquio. Imagen aumentada sobre el enrollamiento de la cóclea que muestra las relaciones del conducto coclear (azul cielo) con la rampa vestibular y la rampa timpánica. 6. Ventana oval con la que se articula la platina del estribo, en comunicación con la rampa vestibular (scala vestibuli); 7. rampa timpánica (scala tympani), en comunicación con la ventana redonda; 8. conducto coclear (scala media); 9. modiollo y lámina espiral. Fuente: DOI:[10.1016/S1632-3475\(23\)47951-9](https://doi.org/10.1016/S1632-3475(23)47951-9)

Los principales componentes de la rampa media incluyen (ilustrado en la figura 4):

- Membrana tectoria: una estructura acelular, compuesta principalmente por glucoproteínas, con carga iónica negativa. Su anchura aumenta radialmente desde la base hacia el vértice de la cóclea, mientras que su rigidez disminuye en la misma dirección. Estas variaciones en rigidez y dimensiones son fundamentales para la tonotopía de la vibración de la membrana tectoria, permitiendo que responda de manera específica según el estímulo recibido ¹.
- Estría vascular: ubicada en la pared lateral de la rampa coclear, cuya función es producir endolinfa y mantener una alta concentración de potasio. Esto es esencial para mantener el gradiente iónico que permitirá la generación de los potenciales de acción de la transmisión neuronal ¹.
- Limbo espiral: es una estructura conjuntiva altamente vascularizada, situada sobre la lámina espiral, un fino conducto óseo por donde transcurren las fibras nerviosas que se dirigen hacia y desde el órgano de Corti. La membrana de Reissner, que separa la rampa

vestibular de la rampa coclear, se inserta en la parte medial del limbo espiral, mientras que en su parte lateral el limbo sirve de punto de inserción para la membrana tectoria. El limbo espiral está compuesto por células epiteliales organizadas en filas radiales, conocidas como células interdentales o células T. En la matriz de este tejido se encuentran capilares, células semejantes a fibroblastos y numerosos filamentos. Aunque su estructura ha sido ampliamente estudiada, se dispone de poca información sobre los aspectos fisiológicos específicos del limbo espiral¹.

- Membrana basilar: separa las rampas media y timpánica, y sobre ella se encuentra el órgano de Corti. Sus características varían en anchura y grosor a lo largo de su extensión, desde la base hasta el vértice de la cóclea, lo que conforma un gradiente basoapical que constituye la base de la tonotopía¹. Su estructura es compleja y está compuesta por tejido conjuntivo que incluye elementos celulares y extracelulares. Medialmente, se conecta con la lámina espiral, mientras que lateralmente se une al ligamento espiral (tejido conjuntivo profusamente vascularizado) para anclarse a la pared lateral de la rampa coclear.

El órgano de Corti está compuesto por un conjunto de estructuras sensoriales especializadas:

- Células de sostén: proporcionan soporte estructural a las células receptoras. Forman parte de este grupo las células de Deiters, las células pilares internas y externas, las células falángicas internas, las células de Hensen, las células de Claudius, y las células de Boettcher.
- Células ciliadas (receptoras sensoriales): dispuestas de forma tonotópica a lo largo de la cóclea, estas células presentan estereocilios en su polo apical, conectados entre sí por puentes glucoproteicos, relacionados con canales de potasio¹. Se dividen en dos tipos:
 - Células ciliadas externas: su base se apoya sobre las células de sostén y sus estereocilios están anclados en la membrana tectoria. Estas células poseen capacidad contráctil gracias a la proteína prestina y establecen sinapsis con neuronas aferentes de tipo II y con el sistema eferente medial.
 - Células ciliadas internas: se apoyan en la membrana basilar y establecen sinapsis con neuronas aferentes de tipo I del ganglio espiral. Son responsables de la conversión del estímulo mecánico sonoro en señales eléctricas.

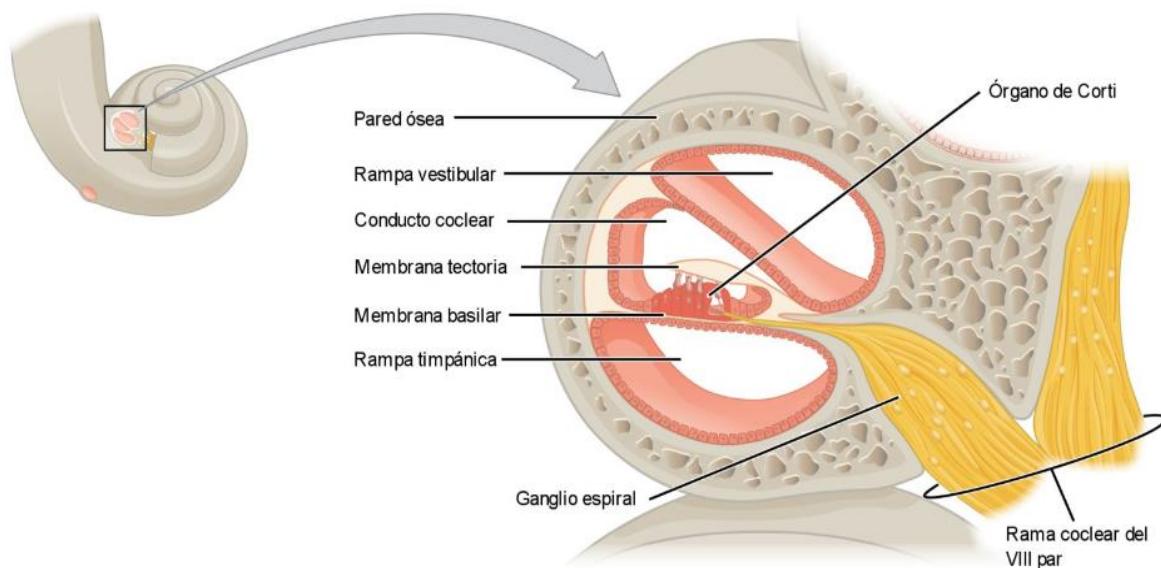


Figura 4: corte axial de la cóclea, donde se pueden visualizar el órgano de Corti, la entrada del nervio auditivo y las rampas vestibular, timpánica y coclear. Fuente:<https://blog.audifono.es/organo-de-corti/>

Fisiología del sistema auditivo

La cóclea humana es capaz de detectar sonidos en un rango de frecuencias de 20 a 20 000 Hz. Las vibraciones sonoras provocan una onda de presión que es transmitida por el estribo a través de la ventana oval hacia la perilinfa de la rampa vestibular, desplazándose luego hacia el ápex de la cóclea y retornando por la rampa timpánica hasta la ventana redonda. Este proceso genera un movimiento diferencial entre la membrana basilar (donde descansa el órgano de Corti) y la membrana tectoria, lo cual permite la discriminación de las distintas frecuencias sonoras¹. La Figura 5 ilustra este fenómeno.

El movimiento de la membrana tectoria causa la inclinación de los cilios en las células ciliadas externas, generando una despolarización y contracción activa en estas células, lo que se cree amplifica las vibraciones en la cóclea. En paralelo, las células ciliadas internas se despolarizan y liberan glutamato, su neurotransmisor, en la hendidura sináptica, lo que despolariza las terminaciones nerviosas aferentes del VIII par craneal y genera un potencial de acción que es transmitido a través del nervio auditivo hacia los núcleos auditivos en el tronco del encéfalo y, posteriormente, a la corteza temporal, donde la información es interpretada y procesada.

La representación de este potencial de acción y de las conexiones nerviosas se encuentra en la Figura 6.

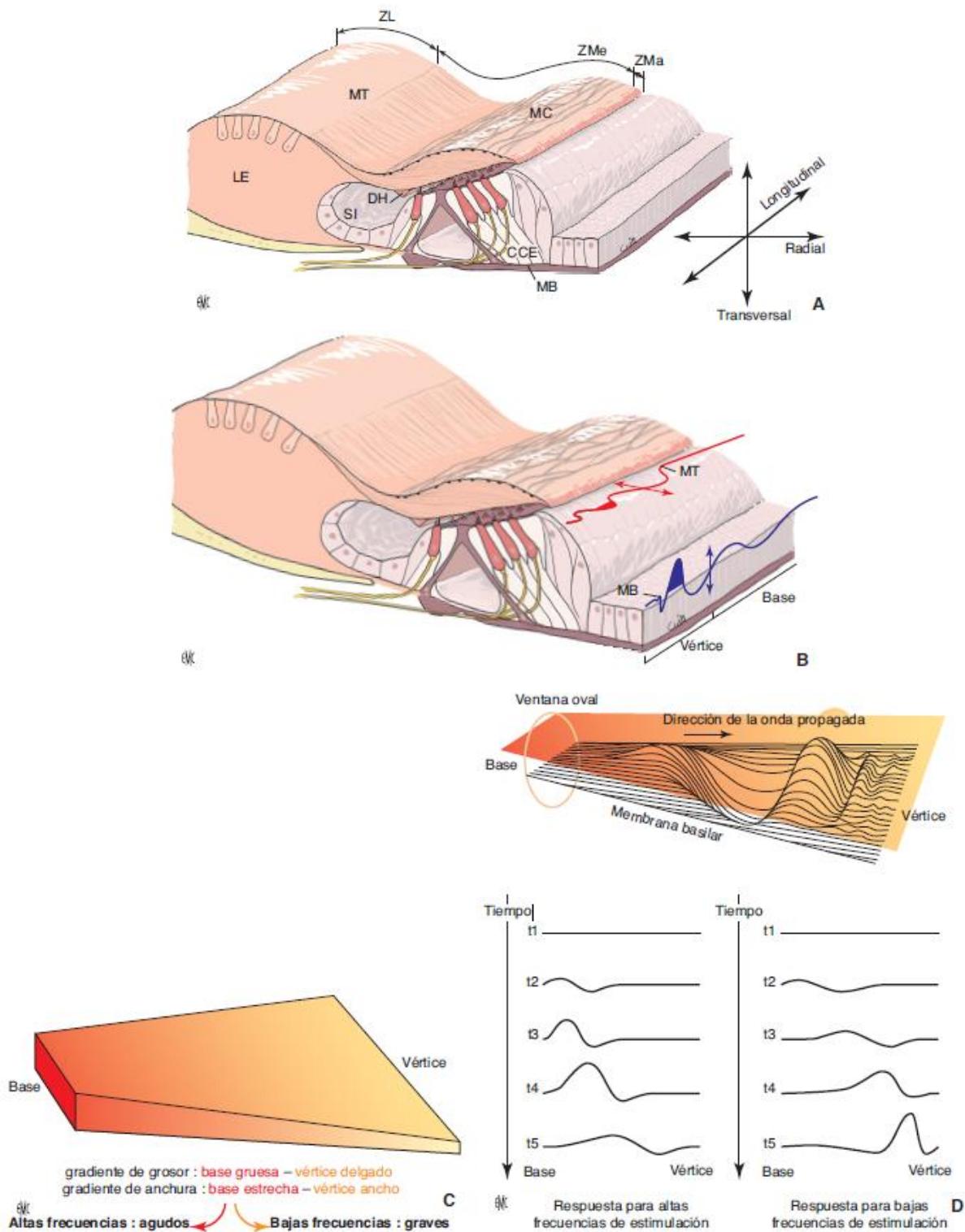


Figura 5: **A.** Corte coronal de la membrana tectoria situada sobre el órgano de Corti. ZL: zona del limbo; ZMe: zona media; ZMa: zona marginal; MC: malla de cobertura; MT: membrana tectoria; SI: surco interno; LE: limbo espiral; MB: membrana basilar; DH: diente de Huschke; CCE: células ciliadas externas. **B.** Representación de las diferentes modalidades de vibración de la membrana basilar (la onda propagada de Békésy) y de la membrana

tectoria con un desfase de resonancia de una semioctava entre los dos sistemas. MB: membrana basilar; MT: membrana tectoria. **C.** Representación esquemática de la membrana basilar. **D.** Esquema del movimiento de la membrana basilar en función de la frecuencia del estímulo. El vértice coclear presenta un máximo de amplitud de vibraciones para las bajas frecuencias, mientras que la base presenta un máximo de amplitud para las altas frecuencias. Fuente: DOI: [10.1016/S1632-3475\(23\)47951-9](https://doi.org/10.1016/S1632-3475(23)47951-9)

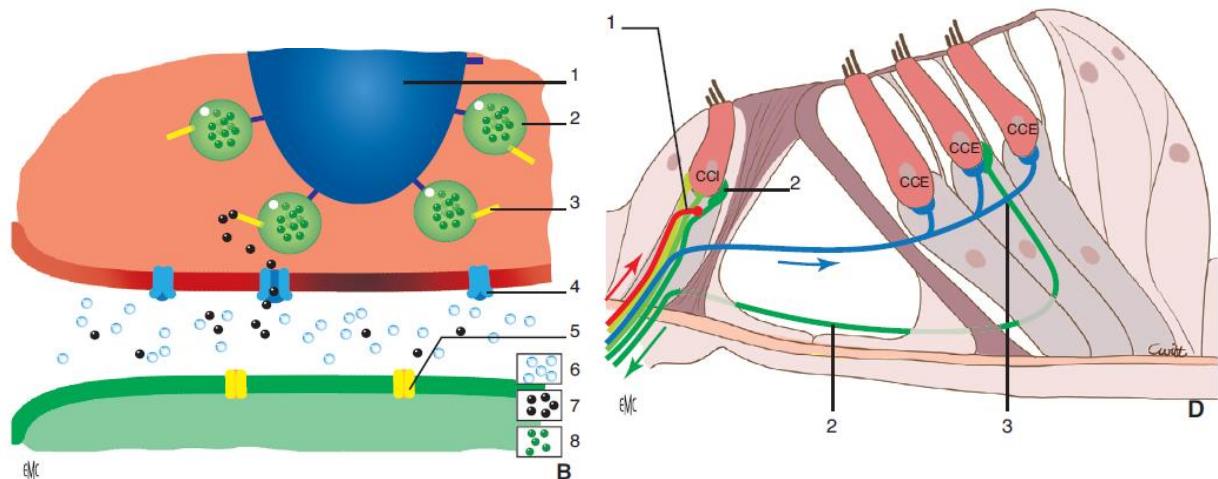


Figura 6: **B.** Esquema del funcionamiento de la cinta sináptica durante la despolarización de las células ciliadas internas (CCI) causante de la entrada de neurotransmisor (glutamato) en la hendidura sináptica, responsable de la apertura de los canales de sodio que provoca la despolarización de la fibra aferente postsináptica. 1. Cinta sináptica; 2. vesícula presináptica cargada de glutamato; 3. otoferlina fijada en la membrana de las vesículas presinápticas; 4. canales de calcio de la membrana presináptica en su conformación cerrada, en ausencia de despolarización de la membrana de la célula ciliada interna (durante una despolarización, este canal se abre, lo que causa la entrada de calcio en la célula); 5. receptores AMPA de glutamato en posición cerrada en ausencia de fijación de neurotransmisor; 6. sodio; 7. calcio; 8. glutamato. **D.** Organización de las fibras nerviosas aferentes (2) (en verde) y eferentes procedentes del sistema olivococlear medial (3), destinadas a las células ciliadas externas (en azul), y procedentes del sistema olivococlear lateral (1), destinadas a las fibras aferentes de la célula ciliada interna (en rojo). Fuente: DOI: [10.1016/S1632-3475\(23\)47951-9](https://doi.org/10.1016/S1632-3475(23)47951-9)

1.1.3.2 Órgano vestibular

En el laberinto posterior membranoso se encuentran los cinco receptores sensoriales del órgano del equilibrio: los tres canales semicirculares, que detectan aceleraciones angulares, y elutrículo y el sáculo en el vestíbulo, que detectan aceleraciones lineales. Estas estructuras y sus partes se representan en la figura 7.

Elutrículo y el sáculo contienen una diferenciación celular denominada mácula otolítica. Las máculas perciben aceleraciones lineales, como la gravedad. Su ultraestructura es similar: en la

base están las células ciliadas y las células de sostén; los cilios de las células ciliadas se encuentran en una membrana gelatinosa que contiene cristales de oxalato cálcico en su superficie, llamados otolitos u otoconias, que hacen que los cilios sean sensibles a la aceleración lineal². La mácula del utrículo está orientada en el plano horizontal, mientras que la del sáculo se orienta en el plano vertical.

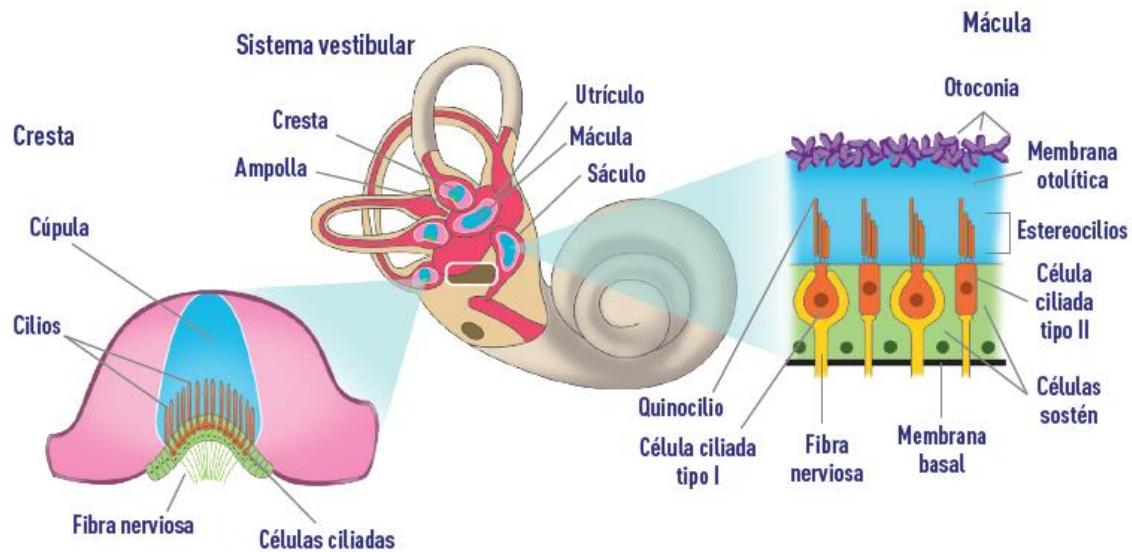


Figura 7: componentes del sistema vestibular. Fuente: <https://cursovertigomultidisciplinar.com/aproximacion-al-paciente-con-vertigo/>

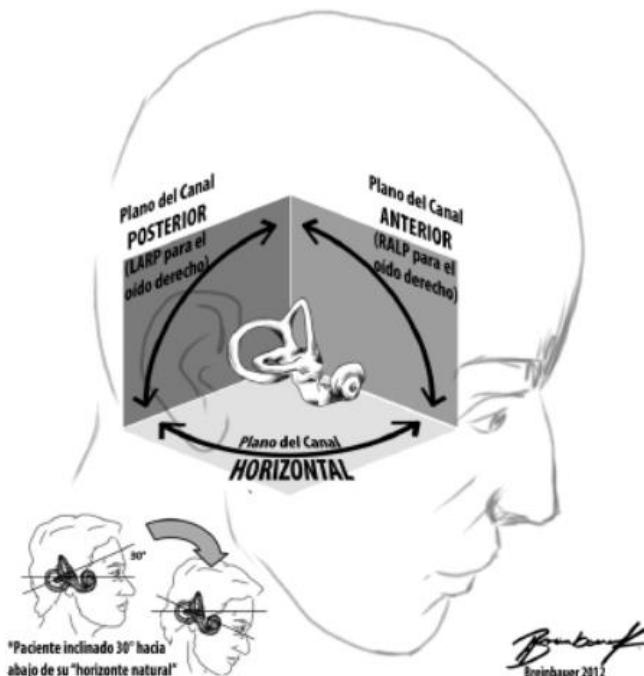
En cada oído existen tres conductos semicirculares (CS), cada uno orientado en un plano espacial. Estos planos son los siguientes (representados en la figura 8):

- Plano horizontal: Corresponde al plano de los CS horizontales de cada oído. Cuando el sujeto está en bipedestación y con la cabeza alineada con el tronco, este plano se encuentra levemente inclinado caudalmente unos 25° con respecto a la verdadera horizontal, aunque se considera teóricamente horizontal.
- Plano RALP (Derecho anterior izquierdo posterior, del inglés *Right Anterior Left Posterior*): Es un plano vertical, frontal, perpendicular al eje del peñasco izquierdo, que incluye el CS anterior derecho y el CS posterior izquierdo.
- Plano LARP (Izquierdo anterior derecho posterior, del inglés *Left Anterior Right Posterior*): También es un plano vertical, anterior, perpendicular al eje del peñasco derecho, y contiene el CS anterior izquierdo y el CS posterior derecho.

Figura 8: Disposición de conductos semicirculares en el espacio. Visión lateral con cabeza inclinada en 30°. Fuente: DOI:[10.4067/S0718-48162013000100003](https://doi.org/10.4067/S0718-48162013000100003)

Los planos de los conductos semicirculares son complementarios entre ambos lados de la cabeza, de modo que los movimientos de la cabeza son señalados de forma conjunta por pares de canales funcionalmente coplanares:

- Rotación de la cabeza en el plano horizontal: Es detectada por los conductos horizontales.
- Movimientos diagonales u oblicuos: Son señalados por la combinación del conducto anterior (o superior) de un lado y el conducto posterior (o inferior) del lado opuesto.
- Movimientos puramente sagitales: Un movimiento hacia abajo activa ambos conductos anteriores e inhibe ambos posteriores. Un movimiento hacia arriba produce el efecto contrario.
- Movimientos laterales de "roll" (inclinación lateral de la cabeza): Activan simultáneamente los conductos anterior y posterior de un lado e inhiben los conductos verticales del lado opuesto.



Fisiología del sistema vestibular

Conductos semicirculares

En cada conducto semicircular, la diferenciación celular forma una estructura llamada cresta ampular, situada en la ampolla de cada conducto. En ella se encuentra la cúpula, que es una estructura gelatinosa que contiene las células ciliadas sensoriales (Figura 7). Esta cúpula genera actividad bioeléctrica y potenciales de acción que se transmiten a través del nervio vestibular². A diferencia de las máculas, las cúpulas no contienen otoconias y tienen una forma piramidal. La deflexión de la cúpula ocurre por la presión ejercida por la endolinfa durante la rotación de la cabeza, lo que permite detectar estos movimientos. La magnitud de esta deflexión marca la frecuencia de los potenciales de acción del nervio vestibular. El desplazamiento de la cúpula

hacia el utrículo o en contra del utrículo será el factor determinante de estimulación o inhibición vestibular³. La existencia de dos conductos semicirculares en cada plano del espacio, y debido a que éstos son especulares, determina que un mismo movimiento de la cabeza sea estimulatorio para un oído e inhibitorio para el oído contralateral:

- Un movimiento de la cabeza genera una corriente de endolinfa ampulípeta (hacia el utrículo) en el oído estimulado, lo que excita las células ciliadas.
- Simultáneamente, en el oído opuesto, el flujo de endolinfa es ampulífugo (en contra del utrículo), inhibiendo las células ciliadas.

Esta información se transmite a través de:

- Nervio vestibular superior: Conduce señales del conducto anterior, el conducto horizontal y el utrículo.
- Nervio vestibular inferior: Conduce señales del conducto posterior y el sáculo.

Ambos nervios convergen en el ganglio de Scarpa, donde transcurren junto al nervio coclear, formando el VIII par craneal³, a través del cual se transmitirá la información hacia los núcleos vestibulares del tronco y desde allí se establecerán conexiones con el cerebelo.

Reflejos

En el laberinto posterior, los receptores sensoriales desempeñan un papel crucial en la generación del reflejo vestíbulo-ocular (RVO) y el reflejo vestíbulo-espinal (RVE), ambos esenciales para el equilibrio, la postura y la coordinación motora.

El RVE se origina en las máculas del utrículo y el sáculo. La información sensorial es transmitida a través de las vías vestibulares hacia las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal, regulando el tono muscular y la contracción de la musculatura antigravitacional. Este reflejo es fundamental para mantener la bipedestación y permitir la deambulación; así como realizar movimientos complejos como giros corporales, saltos y desplazamientos, previniendo las caídas.²

Pruebas diagnósticas asociadas al RVE:

- Potenciales miogénicos evocados vestibulares (VEMPs):
 - o VEMP cervical (cVEMP): Evalúa la función del sáculo y sus conexiones con los músculos del cuello.
 - o VEMP ocular (oVEMP): Examina la función del utrículo y las vías vestibulares superiores.

El RVO permite que los ojos realicen movimientos compensatorios para estabilizar la mirada durante los movimientos de la cabeza. Este reflejo se activa principalmente en los siguientes receptores:

- Crestas ampulares de los conductos semicirculares (CS): Detectan aceleraciones angulares.
- Máculas del utrículo y del sáculo: Detectan aceleraciones lineales (el utrículo en el plano horizontal y el sáculo en el plano vertical).

La información generada en estos receptores viaja por el nervio vestibular (VIII par craneal) hacia los núcleos vestibulares en el tronco encefálico, estableciendo conexiones con el cerebelo para la modulación del reflejo y con los núcleos oculomotores para coordinar los movimientos oculares.

El RVO asegura que un movimiento de la cabeza en un plano específico provoque una respuesta ocular opuesta, estabilizando la imagen en la retina.

Pruebas diagnósticas asociadas al RVO:

- Prueba calórica bitérmica: evalúa el sistema vestibular mediante la estimulación térmica de cada oído, alternando calor y frío en los conductos auditivos externos. Genera corrientes endolinfáticas que producen nistagmo reflejo que puede ser observado y registrado mediante videonistagmografía (VNG), comparando la respuesta entre ambos oídos para detectar asimetrías vestibulares.
- Prueba de impulso cefálico o maniobra oculocefálica videoasistida (vHIT, del inglés *video Head Impulse Test*): Cuantifica la función de cada conducto semicircular de manera independiente.

- Electrooculografía: Puede complementar la evaluación de los movimientos oculares.

En resumen, el sistema vestibular transmite información sensorial al sistema nervioso central (SNC), donde se integra en el cerebelo y otras estructuras para:

- Determinar el plano y velocidad del movimiento de la cabeza mediante el patrón de activación de los receptores vestibulares.
- Estabilizar la postura y la mirada, ajustando las respuestas motoras en tiempo real.
- Mantener el equilibrio y la coordinación espacial.

La evaluación clínica con herramientas como VEMPs, vHIT y VNG permite caracterizar el funcionamiento de cada componente del laberinto posterior y sus vías reflejas.

1.2 Definición, clasificación y epidemiología de la hipoacusia

1.2.1 Definición de la hipoacusia

La hipoacusia o sordera se define como la disminución de la percepción auditiva. Se trata del déficit sensorial más frecuente y provoca alteraciones en la comunicación y adquisición del lenguaje, llevando a problemas en el aprendizaje y la calidad de vida de los pacientes que la sufren⁴.

1.2.2 Clasificación de la hipoacusia

La hipoacusia normalmente se categoriza en función de sus distintas características⁵⁻⁷. Todas ellas pueden ser uni o bilaterales y las bilaterales pueden ser simétricas o asimétricas respecto al oído contralateral.

1.2.2.1 En función de la localización de la alteración puede ser⁶:

- Hipoacusia de transmisión o conductiva: aquella en la cual existe un obstáculo en la vía aérea que dificulta o retrasa la llegada de la vibración sonora a la cóclea, la cual funciona

de manera correcta. Debido a anomalías del oído externo y/o de los huesecillos del oído medio.

- Hipoacusia de percepción o neurosensorial (HNS): causada por un mal funcionamiento de las estructuras del oído interno, que determina la ausencia de estimulación de la cóclea (hipoacusia coclear).
- Hipoacusia mixta: una combinación de componentes de hipoacusia conductiva y neurosensorial.
- Disfunción auditiva central (hipoacusia retrococlear): debida a daño o disfunción en el nivel del octavo nervio craneal (nervio auditivo), el tronco encefálico auditivo (medula, puente, y mesencéfalo), o la corteza cerebral.

1.2.2.2 En función de la edad de presentación puede ser ⁶:

- Hipoacusia congénita: presente al nacimiento.
- Hipoacusia prelocutiva: ocurre antes de la adquisición del lenguaje (0-2 años).
- Hipoacusia perilocutiva: se manifiestan durante la adquisición del lenguaje (2-5 años).
- Hipoacusia postlocutiva: ocurre después de la adquisición del lenguaje (más de 5 años).
 - Inicio en la edad adulta: si ocurre después de los 18 años.
 - Presbiacusia: pérdida auditiva relacionada con la edad, que típicamente ocurre después de la mediana edad.

1.2.2.3 Etiológicamente puede clasificarse en ^{5,8}:

- Hipoacusias no hereditarias o adquiridas: debidas a otros factores, como por ejemplo infecciones, traumatismo acústico crónico o fármacos ototóxicos.
- Hipoacusias hereditarias o genéticas: debidas a una alteración en los genes.
 - Sindrómicas (aproximadamente el 30%): en las que la pérdida auditiva se asocia a otras alteraciones. Existen varios centenares de síndromes (Sd.) que asocian hipoacusia, algunos ejemplos se muestran en la tabla 1 ⁸.

- No sindrómicas (aproximadamente el 70%): en las que la hipoacusia aparece aislada. Aproximadamente el 80% son de herencia autosómica recesiva (AR), el 15% de herencia autosómica dominante (AD), el 1% con herencia ligada al cromosoma X⁹ y aproximadamente el 1% de herencia mitocondrial.

1.2.2.4 Segundo el grado de pérdida auditiva⁵:

- Hipoacusia ligera: 16-25 decibelios (dB)
- Hipoacusia leve: 26-40 dB
- Hipoacusia moderada: 41-55 dB
- Hipoacusia moderado-severa: 56-70 dB
- Hipoacusia severa: 71-90 dB
- Hipoacusia profunda: 91 dB o más.

1.2.2.5 Segundo las frecuencias más afectadas se conforman patrones audiométricos⁵:

- Bajas o graves: frecuencias por debajo de 500 hercios (Hz). La afectación principalmente de estas frecuencias conformaría un patrón creciente o ascendente.
- Medianas o conversacionales: frecuencias entre 500 y 2 000 Hz. La afectación principalmente de estas frecuencias conformaría un patrón en mordisco (“cookie bite” en inglés).
- Altas o agudas: frecuencias por encima de 2 000 Hz. La afectación principalmente de estas frecuencias conformaría un patrón decreciente o descendente.
- Pantonal: Cuando se afectan de forma similar todas las frecuencias se conformaría un patrón audiométrico plano.

| Síndrome y herencia | Características | HNS | HT | HM |
|--|---|-----|----|----|
| Sd. de Waardenburg (AD) | Mechón blanco, iris heterocromático, mandíbula ancha | X | | |
| Sd. de Usher (AR) | Retinitis pigmentosa, ataxia | X | | |
| Sd. de Pendred (AR) | Bocio familiar, organización disfuncional de yoduros | X | | |
| Sd. de Alport (XL, AR, AD) | Nefritis, defectos de lentes, retinitis | X | | |
| Anomalías craneofaciales (p.ej, Sd. de Apert, Sd. de Pfeiffer, Sd. de Crouzon) | Sinostosis craneal, micrognatia, sindactilia | X | X | X |
| Sd. CHARGE (AD, casos aislados) | Atresia coanal, colobomas, defecto cardíaco, discapacidad intelectual, hipoplasia genital, anomalías en los oídos | X | | X |
| Microsomía hemifacial (espectro óculo-auriculo-vertebral, Sd. de Goldenhar) (esporádico, AD) | Hipoplasia facial, anomalías en los oídos, hemivertebrales, disfunción de la glándula parótida | | X | X |
| Mucopolisacaridosis Hurler (AR), Hunter (XL), Maroteaux-Lamy (AR) | Rasgos faciales gruesos, articulaciones rígidas, discapacidad intelectual, córneas nubladas | | | X |
| Sd. de Treacher-Collins (AD) | Malformación facial, paladar hendido | | X | |
| Sd. otopalatodigital (XL) | Paladar hendido, dedos anchos | | X | |
| Sd. de Stickler (AD) | Paladar hendido, micrognatia, miopía, cataratas, displasia espondiloepifisaria | | X | |
| Sd. LEOPARD (AD) | Lentiginosis múltiple, estenosis pulmonar, hipertelorismo, anomalías genitales | X | | |
| Disquinesia ciliar (AR) | Situs inversus, cilios inmóviles, defectos cardíacos, anomalías esplénicas | | | |
| Sd. de Cockayne (AR) | Degeneración retinal, cambios seniles, retraso en el crecimiento, fotosensibilidad | X | | |
| Acondroplasia (AD) | Miembros cortos, hidrocefalia | | | X |
| Sd. branchio-oto-renal (AD) | Anomalías branquiales, malformaciones en los oídos, anomalías renales | X | X | X |
| Sd. de Klippel-Feil (esporádico, AD, AR) | Vértebras cervicales fusionadas, cuello con membrana, defecto cardíaco | X | X | X |
| Sd. de Duane (esporádico, AD) | Estrabismo ocular, anomalías en los oídos, anomalías esqueléticas, parálisis de nervios craneales | | X | |
| Sd. de Marfan (AD) | Subluxación de lentes, aracnodactilia, aneurisma aórtico, hipermovilidad | X | X | X |
| Sd. de Moebius (esporádico, AD, AR) | Parálisis de nervios craneales, anomalías de miembros, hipoglosia, | | X | |
| Sd. de Muckle-Wells (AD) | Nefropatía amiloide, urticaria | X | | |
| Sd. Pierre Robin (AR, XL) | Micrognatia, paladar hendido, glosptosis | | X | |
| Sd. de Jervell y Lange-Nielsen (AR) | QT largo | X | | |
| Neurofibromatosis tipo I (AD) | Neurofibromas, manchas café con leche, glioma óptico | | | |
| Sd. de Turner (trastorno del cromosoma sexual) | Estatura baja, insuficiencia ovárica, malformaciones cardíacas, anomalías renales | X | X | X |
| Osteogénesis imperfecta (AD, AR) | Huesos frágiles, esclera azul | | | X |
| Sd. de Ehlers-Danlos (AD, AR) | Hiperextensibilidad articular, piel frágil | | | X |
| Sd. de Konigsmark (AD) | Macrotrombocitopatía | X | | |

Tabla 1: Síndromes genéticos asociados con la hipoacusia, nombrados en orden de frecuencia relativa como causa de pérdida auditiva genética. AD: herencia autosómica dominante; AR: Herencia autosómica recesiva; HNS: hipoacusia neurosensorial; HT: hipoacusia de transmisión; HM: hipoacusia mixta; Sd.: síndrome; XL: herencia ligada al cromosoma X.

1.2.2.6 Según la progresión en el tiempo, las hipoacusias pueden ser ⁷:

- Hipoacusias estables: aquellas cuyo umbral de audición no se modifica con el paso del tiempo.
- Hipoacusias progresivas: aquellas en las que el déficit auditivo va progresando con el paso de los años. Es lo más frecuente en las hipoacusias neurosensoriales.
 - Hipoacusias rápidamente progresivas: aquellas que evolucionan velozmente, haciéndose profundas en el plazo de semanas o pocos meses. Las hipoacusias autoinmunes suelen seguir este patrón.
- Hipoacusias bruscas: procesos en los que la hipoacusia se instaura de forma brusca, en un plazo de minutos u horas.
- Hipoacusia fluctuante: aquella en la cual los umbrales audiométricos varían tanto hacia la mejoría como hacia el empeoramiento en distintas etapas temporales. Esta hipoacusia fluctuante aparece en distintas alteraciones del oído y es característica del hidrops cocleovestibular.

1.2.3 Epidemiología de la hipoacusia

Se estima una incidencia de la hipoacusia de entre 1 y 3,47 casos por cada 1 000 nacidos vivos ¹⁰. Según estimaciones de la OMS ¹¹ aproximadamente el 5% de la población mundial sufre hipoacusia discapacitante, y se prevé un aumento de incidencia en el futuro. A medida que aumenta la edad, la prevalencia de la hipoacusia es mayor. Mientras que en la infancia la causa más frecuente de pérdida auditiva permanente es genética, en los adultos es la presbiacusia, aunque puede haber una predisposición genética ⁵. De las hipoacusias genéticas se estima que el 70% son no sindrómicas y el 30% restantes son sindrómicas. En la edad infantil las mutaciones más frecuentemente implicadas en todas las poblaciones son aquellas en el gen *GJB2*, que se transmiten siguiendo un patrón de herencia AR; sin embargo, en la edad adulta no se ha identificado un gen particularmente común que cause la HNS genética.

1.3 Definición, clasificación y epidemiología del vértigo periférico

1.3.1 Definición de vértigo periférico

El término vértigo implica ilusión de movimiento. Puede producirse por lesiones del sistema vestibular tanto en su localización periférica como central. Para diferenciar el vértigo periférico del central en el momento agudo se utiliza en la práctica clínica el protocolo HINTS (Test de impulso cefálico, Nistagmo y Prueba de oclusión alternante; del inglés *Head-Impulse test, Nystagmus y Test of Skew*)¹². En este se valora:

- Maniobra oculocefálica (en inglés *Head-Impulse test*): su alteración, que puede valorarse mediante vHIT, como se explica en el apartado 1.3.2, indica alteración del oído interno.
- Presencia de nistagmo (en inglés *Nystagmus*) y su tipología.
- Prueba de oclusión alternante (en inglés *Test of Skew*): si está alterada indica patología supranuclear.

1.3.2 Clasificación del vértigo periférico

| Categoría | Patología | Síntomas | Frecuencia | Tiempo de evolución | Desencadenantes | Evolución | Duración |
|-------------------|--|---|--|---|--|---------------------------------------|--|
| Vértigo agudo | Neuritis vestibular / Laberintitis | Vértigo, náuseas, inestabilidad postural. Hipoacusia (laberintitis) | Solo una vez | Infección, desconocido | Espontáneo, movimiento de cabeza | Recuperación en días a semanas | Vértigo + náuseas: días. Inestabilidad: semanas a años |
| Vértigo episódico | VPPB | Vértigo, inestabilidad postural. | Diario durante un periodo | Días, semanas, trauma craneal, idiopático | Movimiento de cabeza, cambios de posición | Síntomas persisten por días a semanas | Segundos |
| Vértigo episódico | Enfermedad de Ménière (EM) | Vértigo, náuseas, inestabilidad. Hipoacusia, tinnitus, plenitud aural, hiperacusia. | Intervalos de semanas a meses | Meses, años, duración variable | Espontáneo, cafeína, estrés | Frecuencia e intensidad fluctuantes | 20 minutos - 24 horas |
| Vértigo episódico | Migraña vestibular | Vértigo, mareo, inestabilidad. Tinnitus, plenitud aural. Cefalea/migranía, fotofobia, fonofobia, escotoma, aura visual. | Diario, semanal, mensual, variable | Meses, años, antecedentes de migraña | Espontáneo, movimiento de cabeza, estímulos visuales/sonoros | Frecuencia e intensidad fluctuantes | 5 minutos - 72 horas |
| Vértigo episódico | Paroxismo vestibular | Vértigo, mareo, inestabilidad. Con o sin: hipoacusia, tinnitus, presión. Parestesia, cefalea | Diario (hasta varias veces) | Variable | Espontáneo, cambios de posición, hiperventilación | Frecuencia e intensidad crecientes | Segundos - minutos |
| Vértigo episódico | Dehiscencia del canal semicircular / fistula perillinfática | Vértigo, oscilopsia, inestabilidad. Hipoacusia, tinnitus, plenitud aural, hiperacusia a sonidos corporales, autonofia. | Diario, semanal, dependiente de disparador | Desconocido, trauma, congénito, post-cirugía o infección | Presión, ruido, tos | Curso estable | Segundos - dependiente de desencadenantes |
| Vértigo crónico | Mareo postural perceptual persistente | Mareo, aturdimiento, inestabilidad. Ataques de pánico. | Diario, semanal | Meses, trastorno vestibular previo, idiopático | Espontáneo, movimiento súbito, estímulos visuales | A menudo progresivo | Minutos - horas - días - semanas - continuo |
| | Vestibulopatía bilateral | Mareo, inestabilidad, oscilopsia, alteración memoria espacial. hipoacusia (EM, DFNA9), tinnitus (EM). | Continuamente | Idiopático, medicación ototóxica, infección, enfermedad de Ménière bilateral, autoinmune, DFNA9 | Movimiento de cabeza, falta de entradas visuales o proprioceptivas | Progresión lenta o curso estable | Segundos tras desencadenantes, continuo |

Tabla 2: Tipos más frecuentes de vértigo periférico. VPPB: Vértigo posicional paroxístico benigno. Fuente: DOI: 10.3389/fsurg.2016.00032.

El vértigo generalmente se clasifica en función de sus características clínicas de síntomas, frecuencia, tiempo de evolución, desencadenantes, duración y evolución¹³. En la tabla 2 se exponen los distintos tipos de vértigo periférico según dichas características.

1.3.3 Epidemiología del vértigo periférico

Se estima que los trastornos del equilibrio constituyen el tercer motivo más frecuente de consulta ambulatoria, representando hasta el 45% de las consultas en medicina general, según diversas series¹⁴. Se calcula que afectan al 15-35% de la población general a lo largo de la vida, y que aproximadamente el 11-15% de los adultos los experimentan anualmente^{15,16}.

El vértigo de origen vestibular representa el 24% de los casos de mareo, con una relación de incidencia mujer-hombre de aproximadamente 3:1. En niños, el vértigo es menos común, con prevalencias reportadas entre el 6% y el 18%; las causas más frecuentes incluyen el vértigo paroxístico benigno de la infancia y la migraña vestibular. En personas mayores de 65 años, la prevalencia anual alcanza aproximadamente el 20%, lo que contribuye significativamente a caídas, deterioro de la calidad de vida y un aumento notable en los niveles de morbilidad, discapacidad, dependencia y costos socioeconómicos asociados^{14,16}.

El vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB) es el trastorno vestibular más común, con una prevalencia anual del 1,6%, una prevalencia de por vida del 2,4%, y una incidencia anual del 0,6%. Este trastorno afecta al 0,5% de los adultos entre 18 y 39 años, al 3,4% de los mayores de 60 años, y al 10% de las personas mayores de 80 años¹⁶.

La migraña vestibular es el segundo trastorno vestibular más frecuente, con una prevalencia anual del 0,89% y una prevalencia de por vida del 0,98%. Se ha asociado al 6-7% de los pacientes atendidos en consultas por mareo y al 9% de los pacientes tratados en consultas de migraña¹⁶.

La Enfermedad de Ménière (EM) tiene una prevalencia en la población del 0,2% y una incidencia anual del 0,015%. Es más común en adultos de mediana edad¹⁶.

La neuritis vestibular presenta una incidencia anual estimada de 3,5 por cada 100 000 habitantes, siendo más frecuente entre los 30 y 50 años. Su tasa de recurrencia oscila entre el 2% y el 11%¹⁶.

La hipofunción vestibular bilateral (HVB) es poco común, con una prevalencia estimada de 28 por cada 100 000 adultos en los Estados Unidos ¹⁶.

En cuanto a los factores de riesgo asociados al vértigo, se han identificado los siguientes ¹⁴⁻¹⁶:

- Migraña: Existe una asociación estadística significativa con la migraña vestibular y otros trastornos vestibulares.
- Hormonas: Cambios premenstruales y el uso de fármacos hormonales han sido sugeridos como factores de riesgo, aunque grandes estudios no han confirmado esta relación.
- Polifarmacia: Asociada especialmente al vértigo en adultos mayores.
- Trastornos mentales: El 28% de los pacientes con mareos presentan ansiedad; los subtipos más comunes son el trastorno de pánico (18%) y la ansiedad generalizada (13%). El historial psiquiátrico previo y eventos de vida estresantes se consideran predictores significativos.
- Edad avanzada: En estos pacientes, el vértigo presenta una alta contribución multifactorial, que incluye debilidad vestibular y deterioro del sistema somatosensorial.

1.4 Genética

1.4.1 Genoma humano

La información que define las características de los seres vivos está contenida en el ácido desoxirribonucleico (ADN), una molécula en forma de doble hélice compuesta por secuencias

de nucleótidos. Los nucleótidos contienen a su vez los 4 tipos de bases nitrogenadas: adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C), cuya secuencia determina el código genético. Las dos cadenas que conforman la doble hélice establecen uniones complementarias (A se empareja con T, y G con C) denominada par de bases ¹⁷. El genoma humano se compone aproximadamente de 3 200 millones de pares de bases organizadas en dos juegos de 23 cromosomas, cada uno recibido de cada progenitor, conformando un total de 46 cromosomas dentro del núcleo de cada célula (denominado genoma nuclear): 44 cromosomas autosómicos y 2 cromosoma sexuales (XX en mujeres, XY en hombres) ¹⁷. Cada cromosoma tiene un centrómero que lo divide en dos brazos: brazo corto (p) y brazo largo (q). Los cromosomas albergan los 20000-25000 genes descritos hasta la fecha, siendo estos la unidad básica de información genética. Los genes humanos pueden presentar alelos (formas alternativas de un gen que ocupan el mismo lugar en los cromosomas homólogos) iguales (homocigotos) o distintos (heterocigotos). Además, el ser humano cuenta con el genoma mitocondrial, un genoma circular localizado en las mitocondrias, heredado exclusivamente por vía materna. A diferencia del genoma nuclear, el mitocondrial carece de sistemas eficientes de reparación de errores, lo que facilita la acumulación de variantes patogénicas que definen las enfermedades mitocondriales ¹⁷.

Durante la división celular, el ADN se replica para conservar el material genético, un proceso dirigido por enzimas denominadas ADN polimerasas que garantizan copias con alta fidelidad. No obstante, en el proceso de división celular se pueden incorporar errores provocando variantes en el genoma o incluso alteraciones estructurales, que justifican la variabilidad individual (el ser humano comparte el 99,9% del genoma entre sus individuos), que puede generar una ventaja evolutiva, o por lo contrario una desventaja. Las variantes genéticas pueden ser polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, del inglés *Single Nucleotide Polymorphism*) y variaciones en el número de copias (CNV, del inglés *Copy Number Variation*), o pequeñas delecciones o inserciones de varios nucleótidos (InDels) ¹⁷.

Los genes contienen regiones codificantes (exones), responsables de la síntesis de proteínas, y regiones no codificantes (intrones y otras regiones de ADN intergénico), esenciales para la regulación de la actividad génica. Estas últimas, que representan el 98% del genoma, desempeñan roles clave en la evolución, regulación y mantenimiento estructural del ADN, destacando la síntesis de ácido ribonucleico (ARN) no codificador que participa en procesos

regulatorios ¹⁷. El genotipo es el conjunto de genes de un individuo, el cual determina el fenotipo, su manifestación observable.

Además, existen pseudogenes, secuencias de ADN similares a genes funcionales que, aunque no codifican para proteínas funcionales, pueden intervenir en la regulación genética y estar asociadas a enfermedades ¹⁷.

La mayoría de los genes codifican proteínas, polipéptidos formados por aminoácidos en el proceso de expresión génica ¹⁷. En este proceso la ARN polimerasa utiliza una cadena de ADN como molde para sintetizar ARN monocatenario, que posteriormente se procesa eliminando los intrones y reuniendo los exones para formar ARN mensajero (ARNm). Este ARNm es traducido en los ribosomas, siguiendo el código genético, de tal manera que cada tres aminoácidos (denominado codón) se relaciona con uno de los 20 posibles aminoácidos necesarios para sintetizar proteínas, o con una señal de terminación de la traducción.

1.4.2 Patrones de herencia y enfermedades genéticas

Los patrones de herencia se clasifican según la localización y el comportamiento de los genes implicados. En este sentido, la herencia autosómica se refiere a los genes localizados en los cromosomas autosómicos o autosomas, mientras que la herencia ligada al sexo involucra a los genes localizados en los cromosomas sexuales.

Se denomina herencia dominante cuando el fenotipo se manifiesta en heterocigosis, es decir, el alelo mutado domina sobre el *wild type*, lo que provoca repercusiones fenotípicas. Cuando se habla de herencia autosómica dominante, generalmente existen antecedentes familiares de la patología en cuestión, siendo la probabilidad de transmitir la enfermedad a los descendientes del 50%, existe afectación de ambos sexos y la transmisión es de tipo vertical, esto es, afectados en todas las generaciones ¹⁷.

Por otro lado, la herencia recesiva se refiere a aquellos casos en los que el fenotipo sólo se manifiesta si ambas copias alélicas están mutadas. Cuando se habla de herencia autosómica recesiva, los progenitores suelen ser portadores asintomáticos, y la probabilidad de que un descendiente resulte afecto es del 25%. Al igual que la herencia AD, afecta a ambos性es ¹⁷.

La herencia ligada al sexo se refiere básicamente a los genes ubicados en el cromosoma X y su comportamiento es, en la mayoría de los casos, recesivo. En la herencia ligada al X recesiva los varones, que poseen un sólo cromosoma X, expresan un fenotipo patológico cuando el alelo mutado está presente debido a la ausencia de una copia homóloga *wild type*, siendo, por lo tanto, descendientes de un progenitor varón no afecto y de una progenitora mujer portadora asintomática. La afectación es casi exclusiva de varones y no existe transmisión de varón a varón en el árbol genealógico. La herencia dominante ligada al X es propia de un reducido grupo de patologías, y afecta a todos los varones y a la mitad de las mujeres descendientes de madres afectas¹⁷.

Finalmente, las mutaciones en el genoma mitocondrial se transmiten siguiendo un patrón de herencia materna, es decir, las madres transmiten su genoma mitocondrial a todos sus hijos, tanto varones como mujeres. Esto se debe a que, durante la fecundación, el espermatozoide transfiere su genoma nuclear y mitocondrial al óvulo, pero sus mitocondrias son degradadas en el proceso¹⁷.

Las enfermedades genéticas pueden tener un sustrato monogénico, poligénico, cromosómico o mitocondrial¹⁷:

- Enfermedades monogénicas: Resultan de variantes patogénicas en un único gen, lo que provoca proteínas anómalas, insuficientes o ausentes, generando alteraciones en la función de estas. Generalmente, se transmiten siguiendo patrones AD, AR o ligado al X. Las hipoacusias hereditarias son trastornos fundamentalmente monogénicos, si bien los fenotipos pueden estar modulados por la influencia de genes reguladores.
- Enfermedades poligénicas: Surgen del efecto aditivo de alteraciones en múltiples genes y en su expresión tienen importancia factores ambientales, por lo que también se conocen como enfermedades multifactoriales.
- Cromosomopatías: Se originan por pérdidas (monosomías, delecciones) o excesos (trisomías) de material cromosómico.
- Enfermedades mitocondriales: Derivan de mutaciones en el ADN mitocondrial y son transmitidas por vía materna.

Estas enfermedades pueden presentar diferentes características ¹⁷:

- Penetrancia: indica la proporción de individuos portadores de un genotipo mutante específico que desarrollan la enfermedad asociada a dicho genotipo. La penetrancia es completa cuando el 100% de los casos con una determinada variante patogénica padecen la enfermedad; por lo contrario, se habla de penetrancia incompleta, es decir sólo un porcentaje de los individuos portadores del gen alterado manifestarán la enfermedad. La penetrancia incompleta puede justificarse por la presencia de una etiología multifactorial y, por tanto, su expresión fenotípica puede verse alterada por otros factores, ya sean ambientales o genéticos.
- Expresividad: describe la variabilidad en la manifestación clínica de un genotipo particular.

Por ejemplo, en un síndrome de herencia dominante con penetrancia completa, todos los individuos heterocigotos para el genotipo afectado manifestarán la enfermedad. Sin embargo, si la expresividad es variable, no todos los pacientes presentarán la totalidad de los signos clínicos característicos del síndrome, lo que refleja diferencias en la severidad o en la combinación de síntomas entre los afectados.

- Heterogeneidad genética: Una misma manifestación clínica puede resultar de mutaciones distintas, sean en diferentes genes (heterogeneidad no alélica o de locus) o sean diferentes mutaciones en el mismo gen (heterogeneidad alélica).

La identificación de los genes implicados en una enfermedad hereditaria se puede realizar mediante la aproximación del gen candidato o mediante clonación posicional ¹⁷.

- Aproximación del gen candidato: Se basa en la hipótesis de que un gen ya conocido esté relacionado con la enfermedad debido a su función o la naturaleza de la patología. Este enfoque implica buscar mutaciones en dicho gen en pacientes afectados. Si se encuentran, el gen se considera responsable de la enfermedad. Este método tiene sus limitaciones en las hipoacusias no sindrómicas, por el elevado número de genes candidatos posibles.
- Clonación posicional: Este método implica localizar el gen en un mapa genético, definir un intervalo que debe contenerlo (intervalo crítico), reducir progresivamente el tamaño

de ese intervalo y, finalmente, buscar los genes que estén contenidos en el mismo. Se puede aplicar la aproximación del gen candidato para seleccionar el gen responsable de entre los genes contenidos en el intervalo. Se buscan mutaciones en el gen elegido y, si aparecen, se valida el gen. En caso contrario se sigue buscando en otro gen del intervalo. Este método ha sido el más utilizado en el estudio genético de las hipoacusias hereditarias. Tiene la ventaja de que asegura la identificación, más tarde o más temprano, del gen responsable, pero puede ser muy laborioso.

El análisis genético de la hipoacusia presenta retos, como su heterogeneidad genética, penetrancia incompleta y expresividad variable; así como la ausencia de características clínicas distintivas, que dificultan agrupar familias para estudios de ligamiento. Sin embargo, el uso de modelos animales, como ratones, ha acelerado los avances en este campo. El genoma del ratón es similar al humano y permite realizar cruzamientos controlados y análisis genéticos en grandes poblaciones.

1.4.3 Secuenciación genética

La secuenciación del ADN nos permite conocer el orden exacto de las bases nitrogenadas en la cadena de ADN de un ser vivo. Para llevar a cabo un estudio genético, es necesario extraer ADN celular de muestras biológicas, como sangre periférica o saliva, que proporcionan células nucleadas.

1.4.3.1 Secuenciación convencional o método Sanger

El desarrollo de un método para secuenciar ADN fue impulsado en la década de 1970 tras el trabajo de Francis Crick, quien puso en evidencia que la secuencia de nucleótidos de una molécula de ADN condiciona la secuencia de aminoácidos de las proteínas que ejecutan la actividad celular, con el ARN como intermediario¹⁸. En esa misma época, Frederick Sanger y Walter Gilbert introdujeron las primeras metodologías robustas para obtener secuencias de ADN: el método enzimático de terminación de cadena¹⁹ y la fragmentación química²⁰, respectivamente. Aunque eficaces, estos métodos eran laboriosos, requerían compuestos radiactivos y solo permitían secuenciar fragmentos pequeños de ADN.

Los avances en las décadas de 1980 y 1990 optimizaron el método de Sanger mediante el uso de didesoxinucleótidos marcados con fluorescencia y electroforesis capilar, lo que permitió su automatización y contribuyó al Proyecto Genoma Humano (PGH)²¹. Aunque el método Sanger es útil para el análisis dirigido de genes candidatos, tiene limitaciones, como su incapacidad para detectar alteraciones estructurales en los genes o variantes alélicas de baja frecuencia (<20%). Sin embargo, esta metodología resulta de gran utilidad para el análisis de genes candidatos, de manera específica y dirigida.

El procedimiento incluye la incorporación de nucleótidos marcados en cadenas complementarias al ADN diana, lo que detiene la polimerización al usar didesoxinucleótidos. Esto genera cadenas fluorescentes de diferentes tamaños que, separadas por electroforesis capilar, producen un electroferograma que refleja la secuencia de ADN.

1.4.3.2 Secuenciación masiva o de nueva generación (NGS, del inglés *Next Generation Sequencing*)

La necesidad de identificar variantes genéticas de forma rápida y precisa impulsó el desarrollo de tecnologías de secuenciación masiva a principios del siglo XXI. Estas tecnologías permiten secuenciar todo el genoma humano mediante el ensamblaje bioinformático de millones de lecturas de longitud variable hasta reconstruir una secuencia genómica individual completa²². Esto ha reducido significativamente los tiempos y costes del análisis genómico, aunque requiere comparar los datos obtenidos con un genoma de referencia, cuyo desarrollo fue facilitado por el PGH.

La NGS es capaz de detectar diversos tipos de variantes genómicas en un único experimento, incluidas variantes puntuales y estructurales, tanto equilibradas (inversiones y translocaciones) como desequilibradas (deleciones o duplicaciones). Sin embargo, presenta limitaciones en la identificación de mosaicismos, variantes estructurales grandes y repeticiones de tripletes.

Su proceso se divide en fases (representación en la figura 9)²²:

1º Preparación de la librería de ADN

Este primer paso consiste en seleccionar y amplificar los genes candidatos a estudio. El proceso comienza con la fragmentación del ADN a procesar, ya sea por métodos físicos como la

sonicación, o por métodos enzimáticos como el uso de transposasas, que incluye la adición de secuencias de ADN externas que funcionan como adaptadores específicos, necesarios para las plataformas de secuenciación. Según el objetivo del estudio, la librería generada puede enriquecerse para concentrar regiones genómicas específicas mediante un cribado selectivo previo denominado enriquecimiento.

2º Secuenciación

Las principales tecnologías empleadas en la práctica asistencial son la tecnología de Ion Torrent y la de Illumina.

Ambas tecnologías comienzan con una amplificación clonal de cada fragmento de la librería para aumentar la señal de detección, generando clones que posteriormente serán secuenciados. Ion Torrent, genera la amplificación clonal mediante PCR en emulsión, e Illumina mediante PCR en fase sólida.

El siguiente paso es la lectura de los clones. Los procedimientos más usados en la actualidad son la detección de protones generados durante la polimerización del ADN mediante semiconductores en los secuenciadores Ion Torrent; y la secuenciación empleando nucleótidos terminadores reversibles fluorescentes en los secuenciadores de tecnología Illumina. Esta última técnica es más robusta y capaz de distinguir mejor el tamaño de polímeros de un mismo nucleótido, siendo por lo tanto la tecnología de referencia en NGS en la actualidad²³.

3º Control de calidad y análisis bioinformático

Los datos crudos generados por el secuenciador se transforman y analizan mediante algoritmos bioinformáticos para identificar variantes genéticas y evaluar su relevancia clínica. Este proceso incluye²⁴:

- Filtrado de lecturas de baja calidad²⁵: Se va a transformar los archivos de señales generados por el secuenciador en archivos de datos denominados FASTQ, que contienen secuencias de caracteres A, C, G y T asociadas a una puntuación que valora la calidad de las bases de cada secuencia. Se filtran las lecturas de baja calidad y se eliminan.

- Alineamiento de las lecturas de la muestra analizada con respecto a una secuencia de referencia (que suele ser la última versión del genoma humano) para la identificación de diferencias o variantes entre ellas²⁶.
- Anotación e interpretación de variantes.

La tecnología NGS ha revolucionado la genética al ofrecer herramientas más rápidas, precisas y económicas, adecuadas para la medicina de precisión. A pesar de sus avances, la investigación en tecnologías de tercera y cuarta generación sigue en curso, buscando mayor eficiencia y sensibilidad en el diagnóstico genético²⁷.

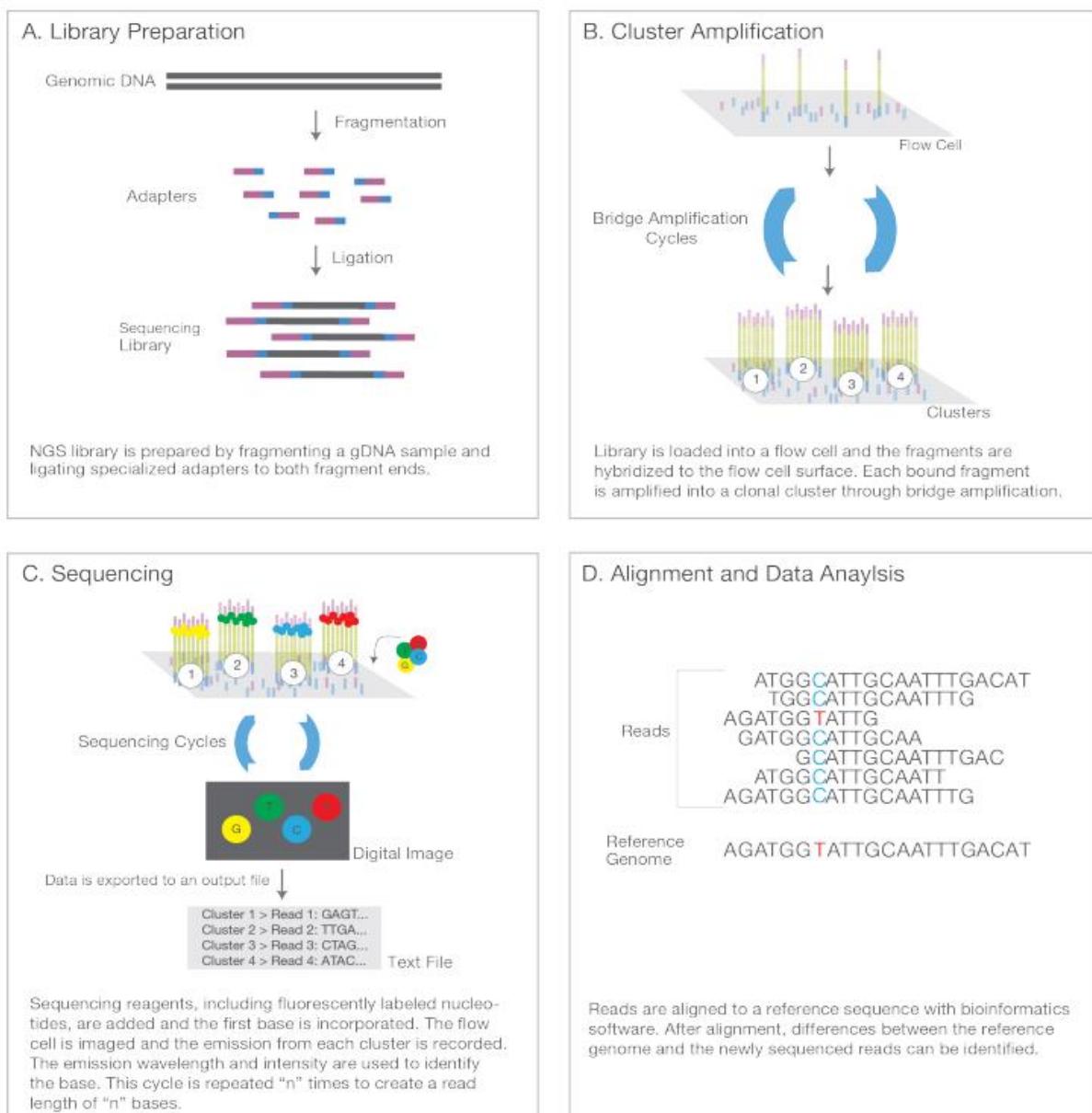


Figura 9: Flujo de trabajo de la secuenciación de nueva generación utilizando la plataforma Illumina. Fuente: https://www.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/illumina_sequencing_introduction.pdf

1.4.4 Herramientas para el análisis genético

La secuenciación mediante NGS ha revolucionado la práctica clínica, permitiendo la secuenciación del genoma completo (WGS, del inglés *Whole Genome Sequencing*), del exoma completo (WES, del inglés *Whole Exome Sequencing*) y paneles de genes. En el caso de la hipoacusia, la NGS ha sustituido la secuenciación Sanger debido a su superior rendimiento y precisión diagnóstica. Entre estas herramientas, los paneles de genes destacan como la opción más rentable para diversas patologías, incluida la hipoacusia neurosensorial, siendo la base de esta investigación.

En enfermedades genéticas como la hipoacusia, la penetrancia incompleta, la expresividad variable y la heterogeneidad genética dificultan correlacionar genotipo y fenotipo, por lo que se requiere un enfoque agnóstico. Sin embargo, ante una fuerte sospecha de correlación genotipo-fenotipo, puede realizarse un estudio dirigido, complementado con herramientas más amplias si los resultados son negativos. A continuación, se describen las características principales de los métodos disponibles.

1.4.4.1 Panel de genes

Los paneles permiten analizar regiones específicas del genoma que corresponden a regiones codificantes y/o no codificantes en genes que están clínicamente asociados a una patología concreta relacionada con el fenotipo observado en el paciente, maximizando la relevancia clínica y reduciendo hallazgos incidentales. No obstante, su éxito depende de incluir todos los genes relacionados con la enfermedad²⁸. Ofrecen flexibilidad para actualizarse con nuevas variantes, aunque requieren constante vigilancia para evitar que el panel quede obsoleto²⁹. Una característica clave de los paneles de genes es que consideren la prevalencia de los genes en la población estudiada, garantizando, al menos, la inclusión de los más comunes. No obstante, cuando se desconoce la prevalencia genética de una población respecto a una patología específica, el panel debe abarcar la mayor cantidad posible de genes asociados con la enfermedad para minimizar el riesgo de omitir diagnósticos relevantes. Esto es lo que sucede

precisamente en la hipoacusia del adulto, donde no contamos con información genética poblacional y en consecuencia sólo un estudio con un panel de genes amplio puede dar un rendimiento significativo³⁰.

1.4.4.2 Secuenciación de exomas

La secuenciación del exoma nos da información de las regiones codificantes del genoma, siendo útil en casos de heterogeneidad genética o fenotipos complejos. Este abordaje ayuda a revelar la expansión de los fenotipos asociados con alteraciones genéticas ya descritas en otros pacientes con patologías similares, pero aparentemente diferentes, así como identificar nuevos genes candidatos³¹. Su principal ventaja frente al panel de genes es que se trata de una prueba unificada para todos los casos y que no precisa ser actualizada a nivel técnico.

Una de sus limitaciones es la posibilidad de sesgos debido a la omisión de las áreas no codificantes del genoma, que tienen una importancia significativa en el desarrollo de enfermedades genéticas³². La limitación para detectar pseudogenes (copia defectuosa de un gen, que ha perdido su capacidad de producir una proteína funcional) es un aspecto crucial en casos como la hipoacusia, donde genes como *STRC* y *OTOA* contienen una alta homología con sus correspondientes pseudogenes, limitando la identificación correcta de ambos³³. Otra desventaja importante de esta metodología es la profundidad de secuenciación, entendida como el número de lecturas realizadas sobre cada posición del genoma analizado. Dado el extenso número de regiones abarcadas por el exoma, resulta económicamente más viable emplear una menor profundidad de lectura, lo cual, sin embargo, impacta negativamente en la capacidad para detectar ciertas alteraciones presentes en baja proporción alélica, como son los mosaicismos.

1.4.4.3 Secuenciación del genoma

La secuenciación del genoma nos permite conocer toda la secuencia de ADN del genoma sin la necesidad de utilizar técnicas de captura selectiva para aislar regiones específicas, incluyendo variantes estructurales y regiones no codificantes, proporcionando una visión más completa y eliminando el sesgo de selección²⁹. Sin embargo, su implementación está limitada por costes elevados, cobertura desigual, lo cual supone que regiones genómicas de interés no sean suficientemente escrutadas y se reduzcan los hallazgos identificados en el estudio, y

complejidad analítica. Estas características restringen su uso generalizado en la práctica clínica^{29,32}.

1.4.4.4 Genes candidatos

Este enfoque identifica genes implicados en la patogénesis de enfermedades complejas como la hipoacusia, basándose en su función o ubicación genómica³⁴. Aunque útil para establecer relaciones rápidas entre variantes y enfermedades, su eficacia depende del conocimiento biológico disponible.

1.4.5 Interpretación del análisis genético

Tras haber detallado las distintas herramientas utilizadas en el análisis genético en la práctica clínica, es fundamental comprender y saber interpretar la información derivada de su aplicación, así como reconocer sus principales limitaciones. Los estudios genéticos generan una vasta cantidad de información, la cual debe ser filtrada y contextualizada clínicamente para su adecuada interpretación. A medida que aumenta la cantidad de ADN secuenciado (por ejemplo, en estudios de WES o WGS), también se incrementa el número de variantes genéticas identificadas, las cuales pueden tener consecuencias clínicas inciertas, modificar el riesgo de enfermedad o ser modificaciones neutras en el genoma. En otros casos, las variantes identificadas pueden ser patogénicas o potencialmente patogénicas, pero no estar relacionadas con la patología en estudio, generando hallazgos incidentales. Interpretar el impacto clínico de estas variaciones es un desafío complejo, ya que el conocimiento actual es limitado respecto a los genes involucrados en muchas enfermedades, así como a las interacciones gen-gen y gen-ambiente que contribuyen a su desarrollo¹⁷.

Para abordar estas complejidades, en las últimas dos décadas se han desarrollado herramientas bioinformáticas y bases de datos específicas que ayudan a filtrar información genética irrelevante para el diagnóstico clínico de sospecha a estudio y a comprender el impacto funcional de las variantes en el desarrollo de enfermedades.

Una interpretación adecuada requiere evaluar dos aspectos principales:

- Frecuencia alélica de las variantes ¹⁷: Una vez identificada una variante, esta debe compararse con bases de datos poblacionales, funcionales y relacionadas con la enfermedad en estudio para determinar su frecuencia alélica en la población, es decir, la proporción en que se observa un alelo específico. Este análisis permite establecer relaciones genotipo-fenotipo y predecir el grado de patogenicidad de la variante.
- Cobertura y calidad del estudio genético: La eficacia del estudio depende de la cobertura o profundidad de lectura, que se refiere al número de veces que se secuencia un nucleótido específico. Una mayor cobertura aumenta la confianza en los resultados y facilita la distinción entre variantes reales y errores de secuenciación. Esto es especialmente relevante en mosaicismos o enfermedades genéticas heterogéneas. Coberturas insuficientes en regiones clave pueden resultar en la omisión de variantes clínicamente significativas y pueden justificar el uso de técnicas complementarias, como secuenciación Sanger, para estudiar dichas regiones en detalle ³⁵.

1.4.5.1 Bases de datos genéticas

El uso de la NGS ha permitido identificar variantes genéticas previamente no descritas, muchas con significado clínico incierto, lo que ha generado la necesidad de estandarizar y organizar esta información. Actualmente, existen diversas bases de datos de variantes germinales que recopilan conocimientos sobre alteraciones genéticas y sus fenotipos asociados, siendo las bases de datos poblacionales herramientas fundamentales por la gran cantidad de información que contienen. Ejemplos destacados incluyen:

- ClinVar: Base de datos pública gestionada por el *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). Desde su creación en 2013, recopila más de 801 000 variantes genéticas asociadas a más de 11 000 genes, permitiendo a laboratorios e investigadores compartir interpretaciones basadas en evidencia ³⁶.
- OMIM (del inglés, *Online Mendelian Inheritance in Man*): Creada en 1964 en la Universidad Johns Hopkins, OMIM describe genes y fenotipos humanos y sus interrelaciones. Con más de 450 actualizaciones mensuales y más de 16 300 genes registrados, se ha convertido en un recurso esencial para la nomenclatura y clasificación de fenotipos genéticos ³⁷.

Aunque estas bases de datos son herramientas valiosas, en algunos casos no están curadas y contienen clasificaciones incorrectas o contradictorias. Para abordar estas discrepancias, el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (NHGRI, del inglés *National Human Genome Research Institute*) fundó ClinGen en 2013, cuyo objetivo es definir la relevancia clínica de genes y variantes genéticas en medicina de precisión ³⁸.

1.4.5.2 Clasificación de variantes genéticas

El desarrollo de una nomenclatura uniforme y criterios estandarizados ha sido clave para garantizar una interpretación precisa de las variantes genéticas. En el año 2000, el *American College of Medical Genetics* (ACMG) propuso una clasificación inicial basada en cinco categorías, posteriormente refinada con el auge de la NGS. En 2015, el ACMG, en colaboración con otras organizaciones, publicó directrices revisadas que clasifican las variantes en cinco grupos ³⁹: patogénica, probablemente patogénica, de significado incierto (VUS, del inglés *Variant of Unknown Significance*), probablemente benigna y benigna.

Estas directrices, aunque significativas, presentan limitaciones, especialmente en variantes asociadas a enfermedades complejas. Por ello, se han desarrollado especificaciones adicionales, como las publicadas en 2018 por el panel de expertos de hipoacusia de ClinGen, que adaptaron los criterios ACMG para variantes relacionadas con hipoacusia ⁴⁰.

1.5 Genética de las hipoacusias no sindrómicas

En 1992 se identificó el primer locus cromosómico responsable de una forma de hipoacusia no sindrómica. Actualmente, se han localizado 156 loci responsables de este tipo de hipoacusias, designados en orden cronológico con las siglas DFN (del inglés, *deafness*) ⁴¹. De estos loci, 88 están asociados con hipoacusias recesivas, definidas por la letra B (DFNB), 64 con hipoacusias dominantes, definidas por la letra A (DFNA), 4 con hipoacusias ligadas al cromosoma X (DFNX), 1 con el cromosoma Y (DFNY) y 9 son mitocondriales ⁴¹⁻⁴³. Las hipoacusias no

sindrómicas prelocutivas se transmiten mayoritariamente de forma autosómica recesiva (75% de los casos), mientras que las postlocutivas monogénicas suelen ser autosómicas dominantes.

El primer gen asociado con una hipoacusia no sindrómica fue identificado en 1993 y correspondía a un gen mitocondrial. En 1995, se descubrió el primer gen nuclear implicado. Desde entonces, se han identificado múltiples genes responsables de hipoacusias no sindrómicas, aunque en la mayoría de los casos, salvo excepciones como el gen de la conexina 26, las mutaciones afectan a un número reducido de familias. En algunos casos, un mismo gen puede originar tanto formas dominantes como recesivas de hipoacusia no sindrómica, así como hipoacusias sindrómicas.

Generalmente, las hipoacusias no sindrómicas son neurosensoriales, bilaterales y simétricas. Las formas autosómicas recesivas suelen ser más graves, con inicio prelocutivo, mientras que las formas autosómicas dominantes suelen ser postlocutivas y progresivas. En el caso de las hipoacusias sindrómicas, la pérdida auditiva puede ser de tipo transmisivo, asociada a anomalías del oído externo o medio, o mixta. Es poco común que las hipoacusias hereditarias se acompañen de trastornos vestibulares, posiblemente debido a la compensación central de los déficits vestibulares periféricos.

A continuación, en la Tabla 3 se describen los principales genes responsables de hipoacusias no sindrómicas identificados hasta la fecha, así como las patologías asociadas a mutaciones en estos genes, clasificados según los productos que codifican. Entre ellos se encuentra el gen *COCH*, sobre el cual versa esta tesis.

| Gen | Localización | Producto | Locus |
|----------------|--------------|---|---------------|
| ACTG1 | 17q25.3 | Actina γ | DFNA20/A26 |
| CDH23 | 10q21 | Cadherina-23 | DFNB12 |
| CIB2 | 15q25.1 | Proteína 2 de unión a calcio y a integrinas | DFNB48 |
| CLDN14 | 21q22 | Claudina 14 | DFNB29 |
| COCH | 14q12 | Coclina | DFNA9 |
| COL11A2 | 6p21.32 | Colágeno tipo XI α2 | DFNA13/DFNB53 |
| COL2A1 | 12q13.11 | Colágeno tipo II α1 | DFNA21 |
| DFNA5 | 7p15.3 | Gasdermina E | DFNA5 |
| EYA4 | 6q23 | EYA4 | DFNA10 |
| ESPN | 1p36.31 | Espina | DFNB36 |
| GIPC3 | 19p13.11 | Interactor PDZ de GIPC | DFNB72 |

| | | | |
|----------------|-----------|--|---------------------|
| GJB2 | 13q12.11 | Conexina 26 | DFNB1/DFNA3 |
| GJB3 | 1p34 | Conexina 31 | DFNA2/ HNS-AR |
| GJB6 | 13q12.11 | Conexina 30 | DFNB1/DFNA3 |
| GPR98 | 5q14.3 | G-proteína receptor 98 | DFNB15 |
| HDI A1 | 5q31 | Diaphanous-1 | DFNA1 |
| HGF | 7q21.1 | Factor de crecimiento hepático | DFNB39 |
| HSD17B4 | 5q23.1 | Hidroxiesteroide deshidrogenasa 4 | DFNB32 |
| ILDR1 | 3q13.33 | Receptor con dominio de tipo inmunoglobulina | DFNB42 |
| KCNQ4 | 1p34.2 | Canal de potasio | DFNA2 |
| LRTOMT | 11q13.4 | Transductor de metiltransferasa | DFNB63 |
| MSRB3 | 12q12 | Reductasa metionina sulfoxido 3 | DFNB74 |
| MYH9 | 22q12.3 | Miosina IIA | DFNA17 |
| MYH14 | 19q13.33 | Miosina IIC | DFNA4 |
| MYO1A | 12q13-q15 | Miosina IA | DFNA48 |
| MYO3A | 10p11.1 | Miosina IIIA | DFNB30 |
| MYO6 | 6q13 | Miosina VI | DFNA22/DFNB37 |
| MYO15A | 17p11.2 | Miosina XVA | DFNB3 |
| MYO7A | 11q13.5 | Miosina VIIA | DFNB2/DFNA11 |
| OTOA | 16p12.2 | Otoancorina | DFNB22 |
| OTOF | 2p23.1 | Otoferlina | DFNB9 |
| PCDH15 | 10q21-q22 | Protocadherina-15 | DFNB23 |
| PJVK | 2q31.1 | Pejvakina | DFNB59 |
| POU3F4 | Xq21.1 | Factor de transcripción | DFNX2/DFN3 |
| POU4F3 | 5q31 | Pou4f3 | DFNA15 |
| SLC26A4 | 7q31.1 | Pendrina | DFNB4 |
| SLC26A5 | 7q22.3 | Prestina | DFNB61 |
| STRC | 15q15.3 | Estereocilina | DFNB16 |
| TECTA | 11q23.3 | Tectorina α | DFNB21/DFNA8/DFNA12 |
| TFCP2L3 | 8q22 | TFCP2L3 | DFNA28 |
| TJP2 | 9q21.11 | Proteína de unión estrecha 2 | DFNA51 |
| TMC1 | 9q21.13 | Canal transmembrana 1 | DFNA36/DFNB7/DFNB11 |
| TMHS | 6p21.3 | TMHS | DFNB67 |
| TMIE | 6q22.1 | Proteína de membrana transmembrana | DFNB6 |
| TMPRSS3 | 21q22.3 | Proteasa serina 3 | DFNB8/DFNB10 |
| TRIOBP | 22q13.1 | Proteína de unión a TRIO | DFNB28 |
| TSPEAR | 21q22.3 | TSPEAR proteína de anclaje | DFNB98 |
| USH1C | 11p15.1 | Harmonina | DFNB18 |
| WFS1 | 4p16.1 | Wolframina | DFNA6/DFNA14/DFNA38 |
| WHRN | 9q32-q34 | Whirlina | DFNB31 |

Tabla 3: Genes responsables de la hipoacusia genética no sindrómica.

1.6 Consejo genético

Los estudios genéticos en España están regulados por la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica. Esta norma establece la obligatoriedad de contar con un proceso de consejo genético antes y después de la realización de cualquier prueba genética, así como la necesidad de obtener un consentimiento informado específico⁴³.

El consejo genético constituye un proceso de comunicación y acompañamiento en el que un profesional de la salud, con formación en genética, ofrece información y apoyo a personas o familias que presentan —o están en riesgo de presentar— una enfermedad de origen genético^{6,43}.

Sus objetivos comprenden^{6,43}:

- Informar sobre los estudios genéticos, su procedimiento y los aspectos éticos y sociales vinculados a ellos.
- Explicar la naturaleza y el origen de la enfermedad.
- Estimar el riesgo de ocurrencia en familiares o descendencia.
- Ofrecer opciones de diagnóstico, prevención, tratamiento y seguimiento.
- Detectar portadores y orientar en la planificación reproductiva (diagnóstico genético preimplantacional o consejo reproductivo).
- Brindar apoyo en la toma de decisiones y en el afrontamiento emocional.

Para alcanzar estos fines, se evalúan la historia clínica del paciente, el árbol genealógico (con el fin de identificar patrones de herencia), las pruebas genéticas y complementarias, así como otros factores que puedan influir en la enfermedad, como los ambientales^{6,43}.

El proceso de consejo genético suele desarrollarse en varias etapas. En la primera consulta se recopilan los antecedentes personales y familiares, además de realizar la evaluación clínica y genética inicial. Posteriormente, se solicita el estudio genético correspondiente si procede. En una consiguiente visita, se explican de manera clara los resultados, sus implicaciones para la salud, las opciones de manejo y los modos de transmisión. Finalmente, se establece un plan de seguimiento y, cuando resulta necesario, se mantiene el acompañamiento psicológico^{6,43}.

1.7 Fisiopatología de las mutaciones en el gen *COCH*.

El gen *COCH*, localizado en el cromosoma 14, codifica la coclina, una proteína de la matriz extracelular compuesta por 550 aminoácidos, que se detecta en el limbo espiral y el ligamento espiral y membrana basal de la cóclea, así como en el estroma de la cresta ampular del sistema vestibular, como se muestra en la figura 10⁴⁴.

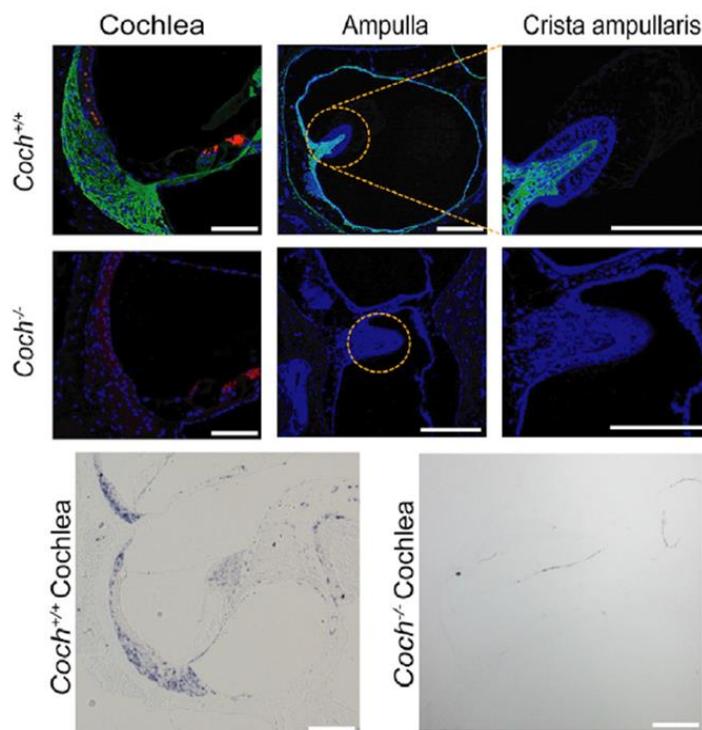


Figura 10: La coclina (verde) se expresa de manera distintiva en los ligamentos espirales de la pared lateral y en muchas células de soporte a lo largo de la membrana basal de la cóclea y la crista ampullaris, pero no se expresa en ratones knockout para cochlín (*Coch*^{-/-}). La expresión de Myosin7A (rojo) indica las células ciliadas cocleares. Los núcleos están teñidos en azul (DAPI). El ARNm de la coclina se expresa predominantemente en el ligamento espiral a las 8 semanas de edad (paneles inferiores). Barras de escala: 50 μ m. Fuente: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.02.001>

La proteína (cuya estructura se ilustra en la figura 11) tiene un péptido N-terminal, seguido de un dominio LCCL (Limulus factor C) y dos dominios von Willebrand factor A-like (vWFA) separados por dos dominios intermedios (ivd).

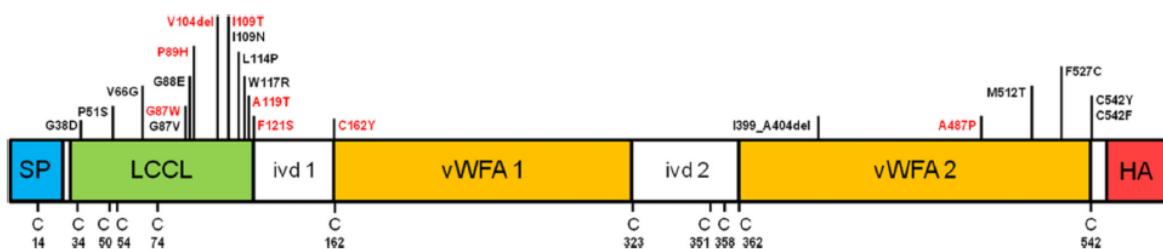


Figura 11: Representación esquemática de la estructura de dominios de la coclina, con un péptido señal (SP) en el extremo N-terminal, seguido de un dominio LCCL (Factor C de Limulus, cochlina y proteína pulmonar de gestación tardía Lg11), dos dominios similares al factor von Willebrand A (vWFA) y dos tramos cortos de

dominios intermedios (ivd1 e ivd2); así como un epítopo hemaglutinina C-terminal (HA). Fuente: doi:10.1002/humu.22701.

Tanto el ARNm de la coclina como la propia proteína se expresan en altos niveles en los fibroblastos de las mencionadas localizaciones. En condiciones normales, la coclina es secretada al espacio extracelular del oído interno. Sin embargo, las mutaciones en el gen *COCH* pueden alterar su estructura y función. Las formas mutadas de la coclina pueden mostrar un plegamiento anormal, lo que afecta su estabilidad o su capacidad para interactuar con otros componentes de la matriz extracelular^{45,46}. Los patrones anormales que puede presentar la coclina mutada son la ausencia de secreción extracelular, la agregación intracelular y la dimerización por puentes disulfuro, que interviene en la secreción y/o funciones de la proteína^{40,47,48}. Las mutaciones en el dominio LCCL provocan la formación de dímeros intracelulares en el retículo endoplasmático, lo que genera alteraciones en el plegamiento de la proteína. Por otro lado, las mutaciones en los dominios vWFA conducen a la formación de agregados intracelulares de alto peso molecular, interfiriendo con el transporte de la coclina desde el retículo endoplasmático hasta el aparato de Golgi⁴⁹. En pacientes afectados por DFNA9, hay una notable disminución en la densidad de células que expresan coclina normal y un aumento en la acumulación de depósitos de mucopolisacáridos que obstruyen los canales de los nervios coclear y vestibular⁵⁰. El análisis histopatológico de los huesos temporales de pacientes con mutaciones en el gen *COCH* revela depósitos acidófilos a lo largo de la lámina espiral ósea, en el limbo espiral y en el ligamento espiral^{50,51}.

Como resultado de estos patrones alterados se induce estrés del retículo endoplasmático, lo que lleva a la muerte celular y al daño tisular progresivo en el oído interno. En pacientes de edad avanzada se detecta degeneración del órgano de Corti⁵⁰.

Además de su función estructural, estudios como el de Jung et al.⁴⁴ han demostrado que el dominio LCCL posee una función inmunitaria local clave en el oído interno. Tras una infección bacteriana (por ejemplo, por *Pseudomonas aeruginosa*), este dominio es escindido y liberado al espacio perilinfático. El fragmento LCCL cumple un rol defensivo al agregar bacterias, evitando su diseminación hacia el órgano de Corti. También recluta neutrófilos y macrófagos e induce la expresión de citocinas proinflamatorias como las interleucinas (IL) 1β y 6.

La patogénesis de las mutaciones en *COCH* involucra, por tanto, dos mecanismos complementarios:

- Disfunción estructural, causada por la acumulación intracelular y formación de agregados.
- Pérdida de función inmunitaria, debido a la incapacidad del dominio LCCL de actuar como modulador de la respuesta inmune.

Ambos mecanismos contribuyen al daño progresivo del epitelio sensorial auditivo y de las estructuras vestibulares, lo que explica la clínica dual de pacientes con DFNA9 por mutaciones en el gen *COCH*: HNS progresiva y síntomas vestibulares. Esta pérdida auditiva, de inicio que varía entre la adolescencia y la edad adulta, afecta inicialmente las frecuencias altas y progresiona rápidamente, con un promedio de 0.7–7 dB por año, extendiéndose a todas las frecuencias⁵². La pérdida auditiva puede ir acompañada de tinnitus. Los estudios vestibulares a menudo revelan hipofunción vestibular⁵².

— **2. OBJETIVOS** —

Objetivo 1

Determinar la frecuencia poblacional en la Comunidad de Cantabria de variantes patogénicas o probablemente patogénicas en el gen *COCH* en una cohorte de pacientes con sospecha de pérdida auditiva no sindrómica de origen genético.

Objetivo 2

Establecer la patogenicidad de las variantes identificadas no descritas mediante estudios de segregación familiar.

Objetivo 3

Describir las características clínicas asociadas a las variantes identificadas en el gen *COCH*.

Objetivo 4

Analizar el mejor abordaje diagnóstico y dirigir las posibilidades de tratamiento a los pacientes portadores de variantes genéticas en el gen *COCH*.

— 3. **MATERIAL Y MÉTODOS** —

3.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en pacientes adultos con pérdida auditiva neurosensorial no sindrómica postlingual, quienes se sometieron a un estudio genético mediante secuenciación de nueva generación (panel de genes) en el departamento de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV. Santander, España) entre enero de 2019 y diciembre de 2024. El HUMV se trata de un hospital de tercer nivel que atiende a una población de aproximadamente 570 000 personas.

3.2 Criterios de inclusión

Los criterios de selección para la realización del estudio genético fueron:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pérdida auditiva neurosensorial bilateral, definida cuando los umbrales auditivos promedio en las frecuencias conversacionales (500, 1000 y 2000 Hz) superan los 20 dB.
- Sospecha de origen genético de la pérdida auditiva basada en:
 - Perfil audiométrico: mayor sospecha en HNS bilaterales simétricas, especialmente con caídas en agudos.
 - Intensidad de la pérdida: mayor sospecha a mayor intensidad.
 - Antecedentes familiares: su presencia aumenta la sospecha.
- No se ha hallado otra causa que justifique la hipoacusia.

Se incluyó en el estudio bajo dichos criterios una cohorte de 264 pacientes que se sometieron a estudio genético. De los pacientes con resultado positivo, en aquellos con variantes en el gen *COCH* (casos índice) se realizó un análisis de segregación familiar, incluyendo familiares afectados y no afectados, para determinar la implicación y patogenicidad de las variantes en la enfermedad.

3.3 Recogida de datos y análisis estadístico

Para cada individuo, se recopilaron y se evaluaron los antecedentes médicos, la presencia de mareos/instabilidad, tinnitus y pérdida auditiva. Los datos sobre la hipoacusia incluyeron edad de inicio, forma de inicio (abrupta o progresiva), afectación (unilateral o bilateral, simétrica o asimétrica), progresión (estable o progresiva) y otros síntomas otológicos. Se registraron los datos sobre el uso y tipo de tratamientos para la hipoacusia. Los datos sobre síntomas vestibulares incluyeron edad de inicio, forma de inicio (abrupta o progresiva), afectación (unilateral o bilateral) y presencia de instabilidad o episodios de vértigo.

Se realizó audiometría tonal líminal (ATL) en los individuos afectados y en aquellos que reportaron audición normal para descartar déficits auditivos subclínicos. El grado de hipoacusia se clasificó según los criterios del *American College of Medical Genetics and Genomics*⁵: leve (16-25 dB), moderada (26-40 dB), moderada-severa (41-55 dB), severa (56-70 dB), profunda (71-90 dB) o pérdida total (>91 dB). La configuración de la pérdida auditiva se describió como descendente (altas frecuencias), plana, ascendente (bajas frecuencias) o de medias frecuencias (cookie-bite) según el análisis audiométrico.

Se realizó logoaudiometría a todos los pacientes con indicación de implante coclear (IC) y a aquellos con problemas en la adaptación de las audioprótesis.

La exploración del sistema vestibular se realizó mediante v-HIT y/o VNG.

Las técnicas de imagen para evaluar la base del cráneo y el oído interno incluyeron tomografía computarizada (TC) y/o resonancia nuclear magnética (RNM).

En algunos pacientes, se solicitaron pruebas adicionales como hemograma completo, perfil bioquímico, y análisis elemental y de sedimento urinario para descartar pérdida auditiva sindrómica.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo y analítico de los datos recogidos. Se analizaron las variables: edad actual, edad de inicio percibido de hipoacusia, edad de inicio percibido de vértigo, ATL al diagnóstico y pérdida auditiva anual (dB/año). Las variables numéricas se describieron mediante media y desviación estándar. La depuración, organización y análisis descriptivo de los datos se llevó a cabo con el software Microsoft Excel, donde se eliminaron registros incompletos o atípicos y se realizaron los primeros cálculos descriptivos.

La tasa de progresión de la hipoacusia se midió mediante la diferencia promedio anual en los umbrales conversacionales en ambos oídos entre la primera audiometría y la más reciente, dividiendo la pérdida promedio de ambos oídos por los años de seguimiento. Para la asociación entre variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y, cuando fue pertinente, se empleó regresión lineal simple, ambos realizados con GNU PSPP (versión 2.0.1). Para la comparación pareada de la edad de inicio de síntomas (hipoacusia y vértigo) en el mismo sujeto se aplicó la prueba t de muestras relacionadas (prueba t pareada), también mediante PSPP. Todos los análisis estadísticos se realizaron con un nivel de significación del 5%. La representación gráfica de los resultados se realizó utilizando Microsoft Excel. Los gráficos de dispersión se generaron para ilustrar la relación entre variables numéricas, como la asociación entre la edad al diagnóstico y el umbral auditivo o PTA (promedio de tonos puros, del inglés, *Pure Tone Average*) de la ATL al diagnóstico, así como entre la edad y la pérdida auditiva anual (dB/año). Para ello, se empleó la herramienta de gráfico de dispersión de Excel, añadiendo líneas de tendencia (regresión lineal) directamente a través de las opciones del programa.

3.4 Análisis genético

El análisis genético se realizó mediante NGS, secuenciando un panel personalizado de genes asociados a la pérdida auditiva (Tabla 4), que incluía el gen *COCH*. El ADN genómico se obtuvo de sangre periférica. El flujo de trabajo incluyó la captura de genes de interés con sondas de ARN utilizando la tecnología SureSelect (Agilent Technologies, Inc., San Diego, CA, USA) y secuenciación con el sistema Illumina MiSeq (San Diego, CA, USA).

| Name | Years | Patients (n) | GENES (n) | GENES |
|---------------|-----------|--------------|-----------|---|
| External lab | 2019 | 98 | 229 | ABHD12, ACTB, ACTG1, ADGRV1, AIFM1, ALMS1, AMMECR1, ANKH, AP1S1, ATP1A3, ATP6V0A4, ATP6V1B1, BCAP31, BCS1L, BRAF, BSND, CABP2, CACNA1D, CCDC50, CDH23, EACAM16, CHD7, CIB2, CISD2, CLCNKA, CLCNKB, CLDN14, CLPP, CLRN1, COCH, COL2A1, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6, COL9A1, COL9A3, COL11A2, COLEC11, DCAF17, DDX11, DIABLO, DIAPH1, DNMT1, ECHS1, EDN3, EDNRB, EPSS8L2, ESPN, ESRR8, EYA1, EYA4, FGFR3, FTO, GATA3, GIPC3, GJB2, GJB3, GJB6, GPSM2, GRHL2, GRXCRL, GSDE, HARS1, HARS2, HGF, HOMER2, HOXA1, HOXB1, HSD17B4, ILDR1, KARS1, KCNE1, KCNJ10, KCNQ1, KCNQ4, LARS2, LHPL15, LHX3, LOXHD1, LRP2, LRTOMT, MARVELD2, MASPL, MIR96, MSRB3, MT-CO1, MT-RNR1, MT-TH, MT-TK, MT-TL1, MT-TS1, MYH9, MYH14, MYO3A, MYO6, MYO7A, MYO15A, NARS2, NDP, NLRP3, OPA1, OSBP1, OTOA, OTOF, OTOG, OTOG, P2RX2, PAX3, PCDH15, PDZD7, PEX1, PEX2, PEX3, PEX5, PEX6, PEX26, PJVK, POGZ, POU3F4, POU4F3, PRPS1, PTEN11, PTPRQ, RAF1, RDX, RMND1, SALL1, SERAC1, SERPINB6, SIX1, SLC17A8, SLC19A2, SLC26A4, SLC33A1, SLC52A2, SLC52A3, SLITRK6, SMPX, SNAI2, SOX10, SPATAS5, STRC, SYNE4, TBC1D24, TECTA, TIMM8A, TJP2, TMEM132E, TMIE, TMPRSS3, TPRN, TRIOBP, TRPV4, TSPPEAR, USHIC, USH1G, USH2A, WFS1, WHRN, XYLT2, ADCY1, AP3D1, ATP2B2, ATP6V1B2, BDP1, CCS, CD151, CD164, CDC14A, CLIC5, COL9A2, COQ6, CRYM, DCCDC2, DIAPH3, DSPP, ELMOD3, EPSS8, ERAL1, EKOS, FBLN1, FGFR1, FGFR2, FOXI1, GRXCRL, GTP1, GTP2, HDMX2, HMX3, KITLG, MAF, MAFB, MARS2, MCM2, MT-CO3, MT-TE, MT-TS2, NDUF13, NFX1, PANX1, PMP22, PNPT1, POLD1, PSIP1, PTPRD, RAII, RIPO2, RAI1, S1PR2, SEMA3E, SIX5, SLC4A11, SLC9A1, SLC22A4, SLC26A5, SLC44A4, TBL1XR1, TK2, TMPRSS5, TNC, TUBB4B, TWIST1, WBP2, YWHAH |
| Panel HUMV v1 | 2020-2021 | 188 | 188 | ABHD12, ACTB, ACTG1, ADCY1, ADGRV1, AIFM1, ALMS1, ANKH, AP1S1, ATP1A3, ATP2B2, ATP6V1B2, BCAP31, BCS1L, BDP1, BRAF, BSND, CABP2, CACNA1D, CCDC50, CDH23, CEACAM16, CHD7, CIB2, CISD2, CLCNKA, CLCNKB, CLDN14, CLPP, CLRN1, COCH, COL11A1, COL11A2, COL2A1, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6, COL9A1, COL9A3, COQ6, CRYM, DCAF17, DCCDC2, DDX11, GSDE, PJVK, DIABLO, DIAPH1, DIAPH2, DNMT1, DSPP, ECHS1, EDN3, EDNRB, ELMOD3, EPSS8, EPSS8L2, ESPN, ESRR8, EYA1, EYA4, RIPO2, FBLN1, FGFR2, FOXI1, GATA3, GIPC3, GJB2, GJB3, GJB6, GPSM2, GRHL2, GRXCRL, GRXCRL2, GTF2IRD1, HARS2, HGF, HMX2, HOMER2, HOXA1, HOXB1, HSD17B4, ILDR1, KARS, KCNE1, KCNJ10, KCNQ1, KCNQ4, KITLG, LARS2, LHPL15, LHX3, LOXHD1, LRP2, LRTOMT, MAF, MARS2, MARVELD2, MASPL, MCM2, MIR96, MSRB3, MYH9, MYH14, MYO15A, MYO3A, MYO6, MYO7A, NARS2, NDP, NDUF13, NFX1, PANX1, PMP22, PNPT1, POLD1, PSIP1, PTPRD, RAII, RIPO2, RAI1, S1PR2, SEMA3E, SIX5, SLC17A8, SLC19A2, SLC26A4, SLC33A1, SLC4A11, SLC52A2, SLC52A3, SLITRK6, SMPX, SNAI2, SOX10, SPATAS5, STRC, SYNE4, TBC1D24, TECTA, TIMM8A, TJP2, TK2, TMCI, TMEM132E, TMIE, TMPRSS3, TMPRSS5, TNC, TP63, TPRN, TRIOBP, TRRAP, TSPEAR, USHIC, USH1G, USH2A, WFS1, WHRN y XYLT2. |
| Panel HUMV v2 | 2022-2023 | 119 | 231 | ABHD12, ACTB, ACTG1, ADCY1, ADGRV1, AIFM1, ALMS1, AMMECR1, ANKH, AP1S1, ATP1A3, ATP2B2, ATP6V0A4, ATP6V1B1, ATP6V1B2, BCAP31, BCS1L, BDP1, BRAF, BSND, CABP2, CACNA1D, CCDC50, CD164, CDC14A, CDH23, CEACAM16, CEP78, CHD7, CHSY1, CIB2, CISD2, CLCNKA, CLCNKB, CLDN14, CLDN9, CLIC5, CLPP, CLRN1, COL11A1, COL11A2, COL2A1, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL9A1, COL9A2, COL9A3, COQ6, CRYM, DCAF17, DCCDC2, DDX11, DEVL1, DIAPH1, DIAPH2, DLX5, DMXL2, DNMT1, DSPP, ECHS1, EDN3, EDNRB, ELMOD3, EPSS8, EPSS8L2, ERAL1, ESPN, ESRR8, EYA1, EYA4, FBLN1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FITM2, FOXI1, FTO, GAB1, GATA3, GIPC3, GJB2, GJB3, GJB6, GPRASP2, GRAP, GREB1L, GRHL2, GRXCRL, GRXCRL2, GSDE, GTF2IRD1, HARS2, HGF, HMX2, HMX3, HOMER2, HOXA1, HOXA2, HOXB1, HSD17B4, ILDR1, KARS, KCNE1, KCNJ10, KCNQ1, KCNQ4, KITLG, KMT2D, LARS2, LHPL15, LHX3, LMX1A, LOXHD1, LRP2, LRTOMT, MAF, MAN2B1, MANBA, MARS2, MARVELD2, MASPL, MCM2, MGP, MIR96, MTIF, MPZL2, MSRB3, MYH14, MYH9, MYO15A, MYO3A, MYO6, MYO7A, NARS2, NDP, NDUF13, NFX1, PANX1, PMP22, PNPT1, POLD1, PSIP1, PTPRD, RAII, RDX, REST, RIPO2, RMND1, ROR1, S1PR2, SEMA3E, SERAC1, SERPINB6, SIX1, SIX5, SLC17A8, SLC19A2, SLC26A4, SLC33A1, SLC44A4, SLC4A11, SLC52A2, SLC52A3, SLITRK6, SMPX, SNAI2, SOX10, SPATAS5, SPNS2, STRC, SUCL2A, SYNE4, TBC1D24, TBL1XR1, TECTA, TIMM8A, TJP2, TK2, TMCI, TMEM132A, TMIE, TMPRSS3, TMPRSS5, TNC, TP63, TPRN, TRIOBP, TRRAP, TSPEAR, USHIC, USH1G, USH2A, WFS1, WHRN y XYLT2. |

Tabla 4: Genes incluidos en el panel NGS. La metodología del laboratorio externo es descrita en el artículo de Cabanillas et al.⁵³. HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; n: número.

El análisis bioinformático utilizó el software Alissa, integrando BWAmem para la alineación de secuencias contra el genoma de referencia (hg19) y SAMtools para generar archivos BAM. Las variantes genéticas se filtraron según métricas de calidad de alineación y genotipado. Las variaciones en el número de copias se detectaron con una versión adaptada de DECoN⁵⁴.

Se descartaron las variantes con baja calidad de mapeo, sesgo de cadena, o clasificadas como benignas o probablemente benignas en ClinVar y *Human Gene Mutation Database* (HGMD).

Las variantes se anotaron utilizando bases de datos funcionales (Ensembl, CCDS, RefSeq, Pfam), poblacionales (dbSNP, gnomAD, 1000 Genomes, ESP6500, ExAC), relacionadas con enfermedades (ClinVar, HGMD Professional) y de enfermedades hereditarias (OMIM, Orphanet, GeneReviews).

Las variantes se clasificaron en cinco categorías: patogénicas (P), probablemente patogénicas (PP), variantes de significado incierto (VSI), probablemente benignas (PB) y benignas (B), siguiendo las guías ACMG y ACMG/*Association for Molecular Pathology* (AMP) para pérdida auditiva genética e interpretación de variantes⁴⁰. En la tabla 5 se detallan los criterios de patogenicidad y en la figura 12 se muestra el sistema de reclasificación de variantes en función de los criterios que cumplen.

| | | Benign | | | Pathogenic | | |
|-----------------------------------|--|---|---|---|---|---|-------------|
| | | Strong | Supporting | Supporting | Moderate | Strong | Very strong |
| Population data | MAF is too high for disorder BA1/BS1 OR observation in controls inconsistent with disease penetrance BS2 | | | Absent in population databases PM2 | Prevalence in affecteds statistically increased over controls PS4 | | |
| Computational and predictive data | | Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene /gene product BP4 Missense in gene where only truncating cause disease BP1 Silent variant with non predicted splice impact BP7 In-frame indels in repeat w/out known function BP3 | Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene /gene product PP3 | Novel missense change at an amino acid residue where a different pathogenic missense change has been seen before PM5 Protein length changing variant PM4 | Same amino acid change as an established pathogenic variant PS1 | Predicted null variant in a gene where LOF is a known mechanism of disease PVS1 | |
| Functional data | Well-established functional studies show no deleterious effect BS3 | | Missense in gene with low rate of benign missense variants and path. missenses common PP2 | Mutational hot spot or well-studied functional domain without benign variation PM1 | Well-established functional studies show a deleterious effect PS3 | | |
| Segregation data | Nonsegregation with disease BS4 | | Cosegregation with disease in multiple affected family members PP1 | Increased segregation data | | | |
| De novo data | | | | De novo (without paternity & maternity confirmed) PM6 | De novo (paternity and maternity confirmed) PS2 | | |
| Allelic data | | Observed in <i>trans</i> with a dominant variant BP2 Observed in <i>cis</i> with a pathogenic variant BP2 | | For recessive disorders, detected in <i>trans</i> with a pathogenic variant PM3 | | | |
| Other database | | Reputable source w/out shared data = benign BP6 | Reputable source = pathogenic PP5 | | | | |
| Other data | | Found in case with an alternate cause BP5 | Patient's phenotype or FH highly specific for gene PP4 | | | | |

Tabla 5: Criterios ACMG/AMP que indican patogenicidad^{39,40}. La primera letra del nombre del criterio, P, indica que es un criterio de patogenicidad, si es B es un criterio de benignidad. Las siguientes letras indican el nivel: *VSI*: very strong; *S*: strong; *M*: moderate y *P*: supporting. Los números sirven para distinguir criterios del mismo nivel.

Fuente: https://publish.illinois.edu/compgenomics/course/files/2023/06/Wilke_2023_Clinical-Variant-Interpretation.pdf.

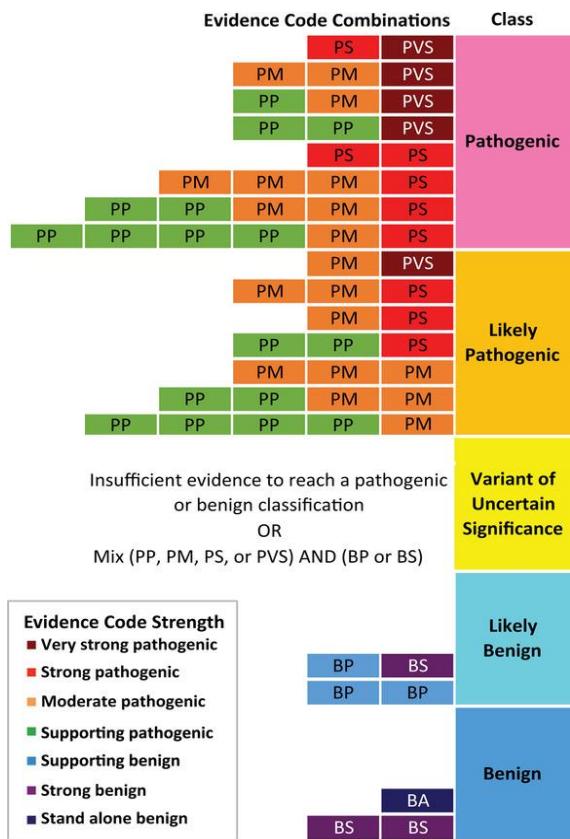


Figura 12: Clasificación de una variante acorde a las guías ACMG/AMP en función de los criterios que ha demostrado cumplir dicha variante^{39,40}. Fuente: https://publish.illinois.edu/compgenomics/course/files/2023/06/Wilke_2023_Clinical-Variant-Interpretation.pdf.

En casos seleccionados, se amplió la detección de grandes delecciones en el gen *GJB6* mediante análisis de fragmentos según la metodología de Castillo et al.⁵⁵. Los familiares se estudiaron

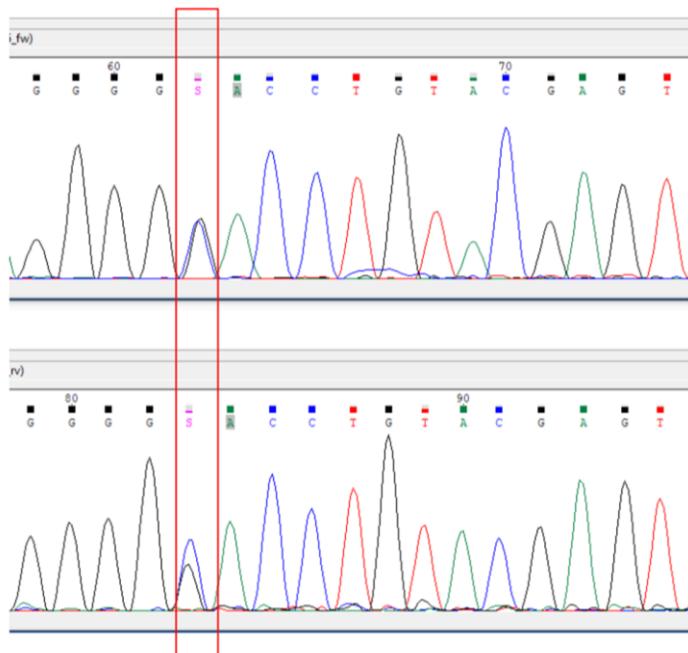


Figura 13: Análisis de Sanger que muestra la secuencia de genes alterada en el ADN de los pacientes a estudio.

mediante secuenciación Sanger con cebadores personalizados (Figura 13) en la unidad de genética molecular del HUMV.

— 4. **RESULTADOS** —

Se identificó al menos una variante causativa de hipoacusia en 60 (22,7%) de los 264 pacientes de la cohorte. En 10 de ellos (3,8% del total) se detectó la variante c.263G>C, (p.Gly88Ala, NM_004086.2), localizada en el dominio LCCL del gen *COCH*, en heterocigosis. Estos pacientes, definidos como casos índice, reportaron antecedentes familiares de pérdida auditiva con un patrón de herencia autosómica dominante. Consecuentemente, se llevó a cabo un estudio de segregación entre los familiares, identificando 31 casos familiares entre los cuales se encontró la nombrada variante del gen *COCH* en 19 individuos. Todos ellos mostraron un fenotipo congruente. Los 12 casos familiares que resultaron negativos para la variante no presentaron un fenotipo concordante. De este modo, se confirmó la cosegregación de esta variante con la patología. Los árboles genealógicos de las familias estudiadas se muestran en la Figura 14.

De acuerdo con nuestro estudio, el criterio de segregación PP1 es concluyente para esta variante genética, lo que permite la reclasificación de “probablemente patogénica” a “patogénica”, según lo establecido inicialmente en los casos índice conforme a los criterios ACMG/AMP⁴⁰. En resumen, la variante c.263G>C cumple con los siguientes criterios ACMG: PM1, PM2, PM5, PP3 y PP1⁴⁰.

Entre los pacientes positivos para el gen *COCH* (n = 10 índice y n = 19 familiares), se detectaron otras variantes patogénicas causantes de hipoacusia en siete pacientes. De ellos, cuatro presentaban la variante c.109G>A en el gen *GJB2* (en estado portador, habiéndose descartado heterocigosis compuesta), 2 pacientes familiares entre sí tenían la misma variante (c.1833+1G>A) en el gen *COL2A1*, y una paciente presentaba la variante m.1095T>C en el gen *MT-RNR1*, que negaba exposición a aminoglucósidos u otros ototóxicos.

La variante mostró un fuerte efecto fundador en la región norte de España, específicamente en Cantabria, de donde son originarias todas las familias. Además, el origen poblacional de las familias les sitúa en una región muy específica (valles pasiegos). Entre las diez familias, hubo un caso de consanguinidad que involucra a familiares fallecidos.

No se reportaron antecedentes familiares de anomalías craneofaciales, exposición a teratógenos o anomalías neonatales.

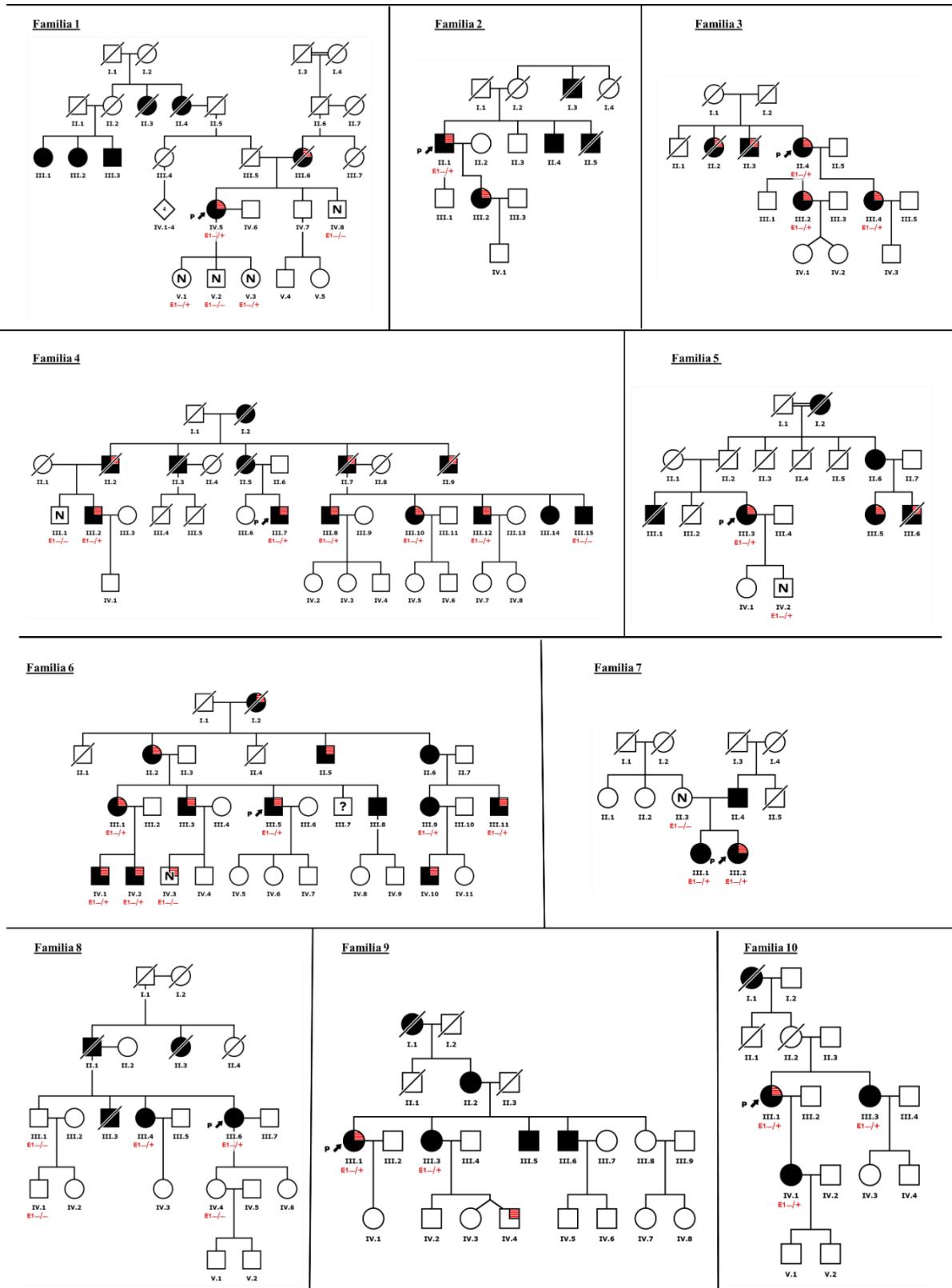


Figura 14: Árboles genealógicos de los pacientes índice. P: caso índice; N: asintomático contrastado en consulta otorrinolaringológica; E1: resultado genético de la variante c.263G>C. Color negro: hipoacusia. Pequeño sombreado rojo: inestabilidad.

En la Tabla 6 se presentan los datos clínicos, demográficos y genéticos de los pacientes positivos para la variante c.263G>C en el gen *COCH*.

| Edad y sexo | Identificación genealógica | Década de inicio subjetivo de HC | Grado de HC | Década de inicio subjetivo de mareo | Disfunción vestibular objetiva | Disfunción vestibular subjetiva | Primer síntoma | Tinnitus | Tratamiento |
|--------------------|----------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------|----------|--|
| Índice 1 - 52 F | Familia 1: IV.5 | 4 ^a | Moderada-severa D Severa I | 4 ^a | Izquierda | Sí | HC | Si | Audifonos Bilateral |
| Índice 2 - 80 M | Familia 2: II.1 | 4 ^a | Profunda D Cofosis I | 4 ^a | Bilateral | Sí | M | No | Audifono Derecho (rechazado IC) |
| Índice 3 - 80 F | Familia 3: II.4 | 6 ^a | Profunda B | 8 ^a | Bilateral | Sí | HC | No | Audifonos Bilateral (pendiente IC) |
| Índice 4 - 75 M | Familia 4: III.7 | 6 ^a | Severo-profunda B | ND | Bilateral | Sí | A | Si | IC Izquierdo |
| Índice 5 - 74 F | Familia 5: III.3 | 7 ^a | Severa B | ND | Derecha | Sí | A | Sí | Audifonos Bilateral |
| Índice 6 - 60 M | Familia 6: III.5 | 5 ^a | Moderada-severa B | 6 ^a | Derecha | Sí | HC | Sí | Audifonos Bilateral |
| Índice 7 - 43 F | Familia 7: III.2 | 3 ^a | Leve-moderada B | - | Derecha | No | HC | No | Ninguno |
| Índice 8 - 65 F | Familia 8: III.6 | 6 ^a | Moderada-moderado/severa B | - | Ninguna | No | HC | Sí | Audifonos Bilateral |
| Índice 9 - 64 F | Familia 9: III.1 | 6 ^a | Moderada-severa B | 6 ^a | Ninguna | Sí | HC | Sí | Audifonos Bilateral |
| Índice 10 - 76 F | Familia 10: III.1 | 7 ^a | Cofosis D Severa I | 7 ^a | Bilateral | Sí | M | Sí | Audifonos Bilateral (pendiente de IC) |
| Familiar 1 - 81 M | Familia 4: III.8 | 6 ^a | Severo-profunda B | - | Ninguna | No | HC | Sí | Audifonos Bilateral (rechazado IC) |
| Familiar 2 - 49 F | Familia 3: III.4 | 5 ^a | Leve-moderada B | - | Ninguna | No | HC | No | Ninguno |
| Familiar 3 - 51 F | Familia 3: III.2 | 5 ^a | Leve-moderada B | ND | Ninguna | Sí | HC | No | Ninguno |
| Familiar 4 - 24 F | Familia 1: V.1 | No HC | - | - | No realizado | No | - | No | Ninguno |
| Familiar 5 - 15 F | Familia 1: V.3 | No HC | - | - | No realizado | No | - | No | Ninguno |
| Familiar 6 - 71 M | Familia 4: III.2 | 6 ^a | Moderada-profunda B | - | Ninguna | No | HC | No | Audifonos Bilateral |
| Familiar 7 - 75 M | Familia 4: III.12 | 7 ^a | Moderada-profunda B | - | Bilateral | No | HC | No | Audifonos Bilateral |
| Familiar 8 - 80 F | Familia 4: III.10 | 6 ^a | Severo-profunda B | 6 ^a | Ninguna | Sí | M | Sí | Audifonos Bilateral (rechazado IC) |
| Familiar 9 - 70 F | Familia 6: III.12 | 6 ^a | Moderada-profunda B | - | Ninguna | No | HC | Sí | Ninguno |
| Familiar 10 - 44 M | Familia 6: IV.2 | No HC | Leve-severa B | 5 ^a | Izquierda | Sí | M | No | Ninguno |
| Familiar 11 - 54 M | Familia 6: IV.1 | 6 ^a | Moderada-severa B | 5 ^a | Derecha | Sí | M | Sí | Audifonos Bilateral |
| Familiar 12 - 73 F | Familia 6: III.1 | 5 ^a | Severo-profunda B | 7 ^a | No realizable | Sí | HC | Sí | Audifonos Bilateral (pendiente de IC) |
| Familiar 13 - 68 M | Familia 6: III.11 | 5 ^a | Cofosis D Severa I | 7 ^a | Ninguna | Sí | HC | Sí | IC Izquierdo |
| Familiar 14 - 45 F | Familia 7: III.1 | 5 ^a | Leve-moderada B | - | Izquierda | No | HC | Sí | Ninguno |
| Familiar 15 - 38 M | Familia 5: IV.2 | No HC | - | - | Ninguna | No | A | Sí | Ninguno |
| Familiar 16 - 69 F | Familia 8: III.4 | 5 ^a | Moderada-severa B | 7 ^a | Izquierda | Sí | HC | Sí | Audifonos Bilateral |
| Familiar 17 - 63 F | Familia 9: III.3 | 7 ^a | Leve-moderado/severa B | - | Ninguna | No | HC | No | Ninguno |
| Familiar 18 - 68 F | Familia 10: III.3 | 7 ^a | Severa D Cofosis I | 7 ^a | Izquierda | Sí | HC | No | Audifono Derecho (No realizado IC por DVP Izquierda) |
| Familiar 19 - 51 F | Familia 10: IV.1 | 5 ^a | Leve-moderado/severa B | - | Izquierda | No | HC | No | Ninguno |

Tabla 6: Datos clínicos, demográficos y genéticos de pacientes portadores de la variante c.263G>C del gen *COCH*. A: acúfenos; B: bilateral; D: derecha; F: femenino; HC: hipoacusia; I: izquierda; IC: implante coclear; M (primer síntoma): mareo; M (sexo): masculino; DVP: válvula de derivación ventrículo-peritoneal.

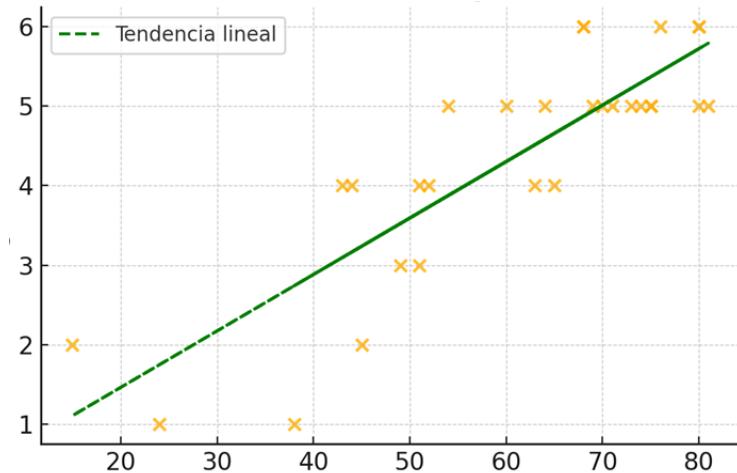
En la tabla 7 se describen los valores de las variables analizadas estadísticamente.

| Variable | Media | DE | N válidos |
|----------------------------------|-------|-------|-----------|
| Edad al diagnóstico | 60.62 | 17.05 | 29 |
| Grado de HC al diagnóstico (PTA) | 4.34 | 1.42 | 29 |
| Edad inicio hipoacusia | 48.64 | 10.3 | 25 |
| Edad inicio vértigo | 53.31 | 13.95 | 13 |
| Pérdida dB/año | 2.62 | 1.14 | 24 |

Tabla 7: Variables utilizadas para estudio estadístico. Se muestra la media, desviación estándar (DE) y número (N) de casos válidos para cada variable principal estudiada en la cohorte. El grado de hipoacusia (HC) al diagnóstico se mide según el siguiente código; 1: no hipoacusia; 2: ligera; 3: leve; 4: moderada; 5: severa; 6: profunda.

De los 29 pacientes ($n = 10$ índice y $n = 19$ familiares), 19 eran mujeres (65,5%) y 10 eran hombres (34,5%). La edad de los pacientes en el momento del estudio genético osciló entre los 15 y 81 años, con una mediana de 65 años. La mayoría presentó hipoacusia neurosensorial moderada a severa con un perfil descendente, que iba desde leve-moderada hasta profunda, todas bilaterales, aunque en cinco casos fueron asimétricas. Solo tres pacientes, los más jóvenes (menores de 40 años), no tenían hipoacusia cuando se realizó el estudio genético de segregación familiar. La aparición subjetiva de la pérdida auditiva ocurrió alrededor de la quinta a sexta década de vida, con márgenes entre la tercera y séptima década. Se identificó una correlación positiva moderada entre la edad y la ATL al diagnóstico ($r \approx 0,45$; $p < 0,05$), indicando que los sujetos de mayor edad tienden a tener una mayor pérdida auditiva al diagnóstico (Figura 15). La regresión lineal mostró una pendiente positiva de aproximadamente 1–2 dB por año (Figura 15). Respecto a la progresión de la hipoacusia tras el diagnóstico, la tasa promedio de pérdida auditiva fue de 2,73 dB/año, con un rango de 0,4 a 4,7 dB/año. No se encontró una correlación significativa entre la edad al diagnóstico y la pérdida de dB/año ($r \approx -0,1$; $p > 0,5$), como se muestra en la Figura 16).

Figura 15: Diagrama de dispersión que representa la relación del grado de hipoacusia al diagnóstico con la edad al diagnóstico. En verde se muestra la línea de tendencia calculada mediante regresión lineal. Eje Y: grado de hipoacusia al



diagnóstico según PTA (1: no hipoacusia; 2: ligera; 3: leve; 4: moderada; 5: severa; 6: profunda). Eje X: Edad al diagnóstico.

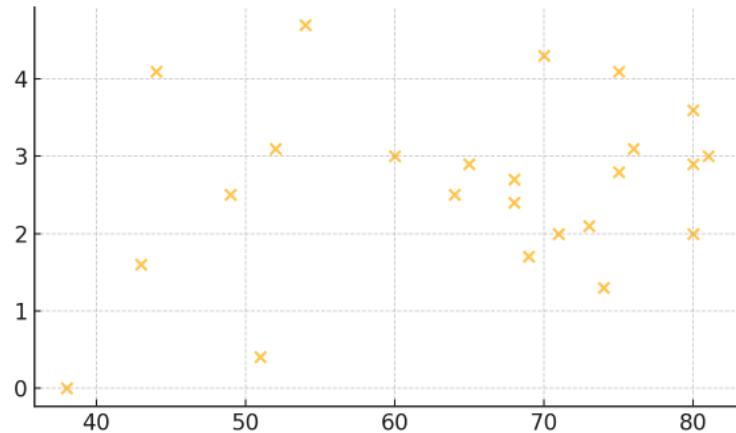
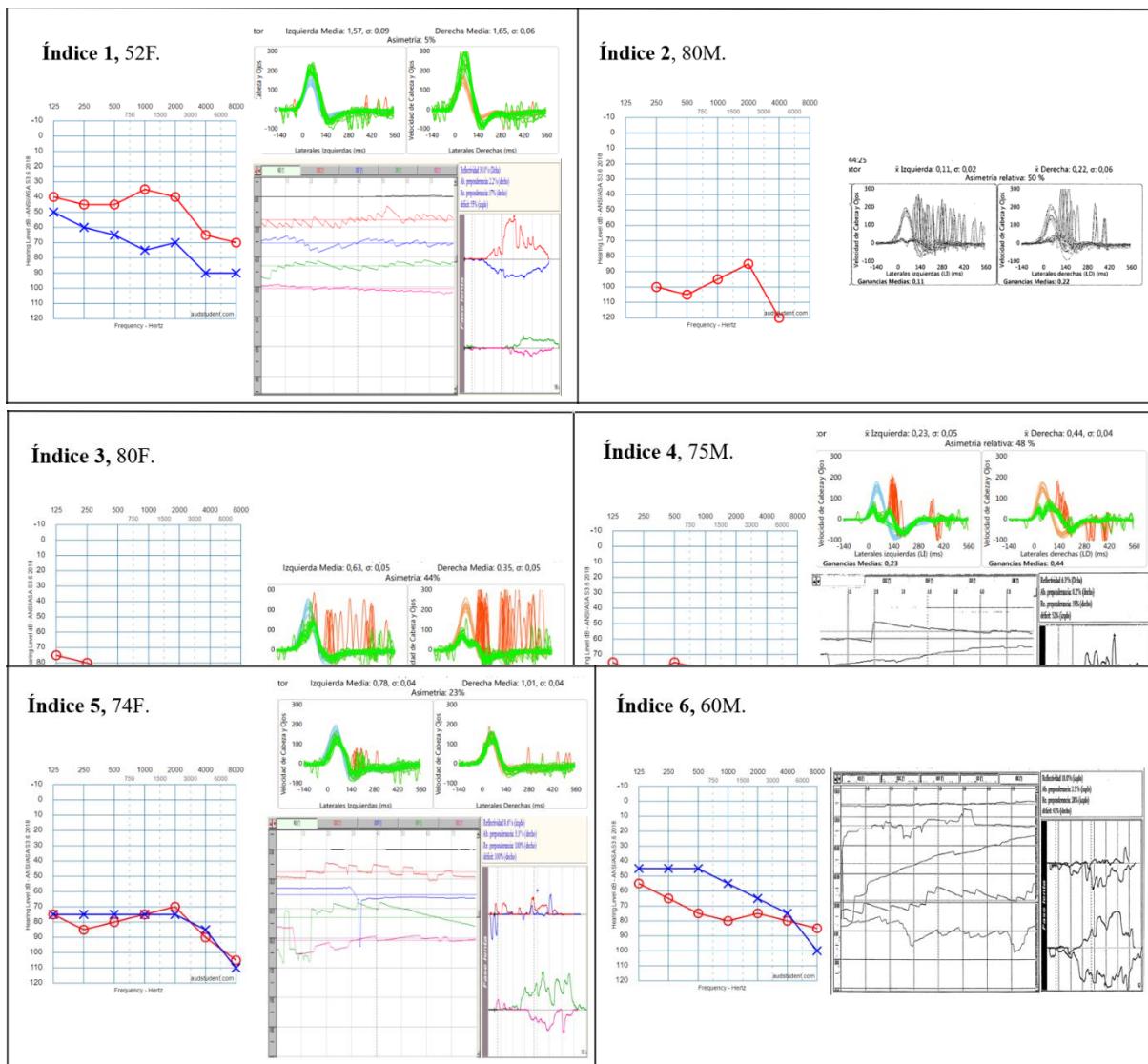
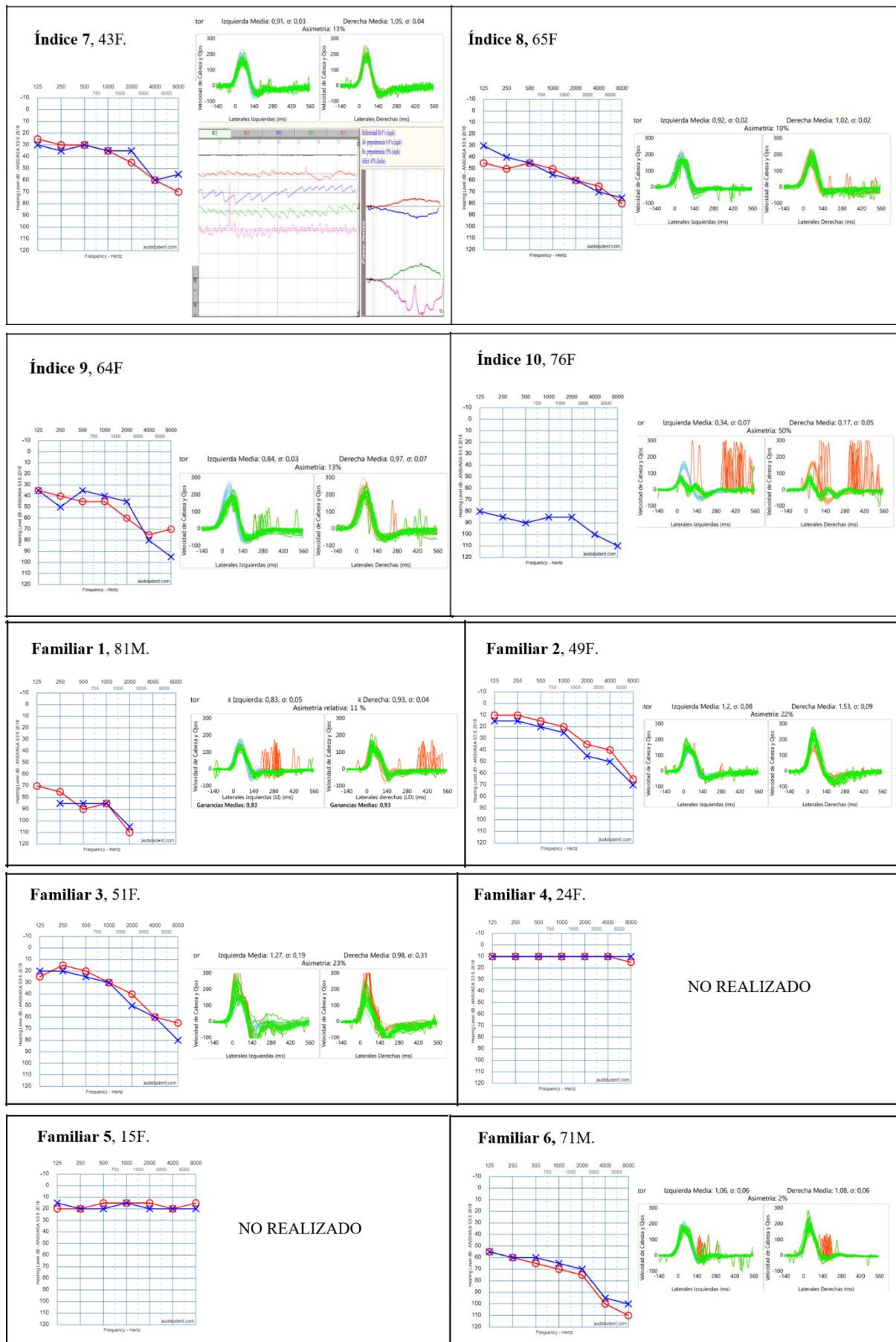


Figura 16: Diagrama de dispersión que representa la relación entre la edad al diagnóstico y la tasa de pérdida auditiva anual en el seguimiento. Ausencia de correlación estadística entre ambas variables. Eje Y: Tasa de pérdida auditiva en el seguimiento (dB/año). Eje X: Edad al diagnóstico.

En la Figura 17 se muestran las audiometrías y pruebas vestibulares de los pacientes.





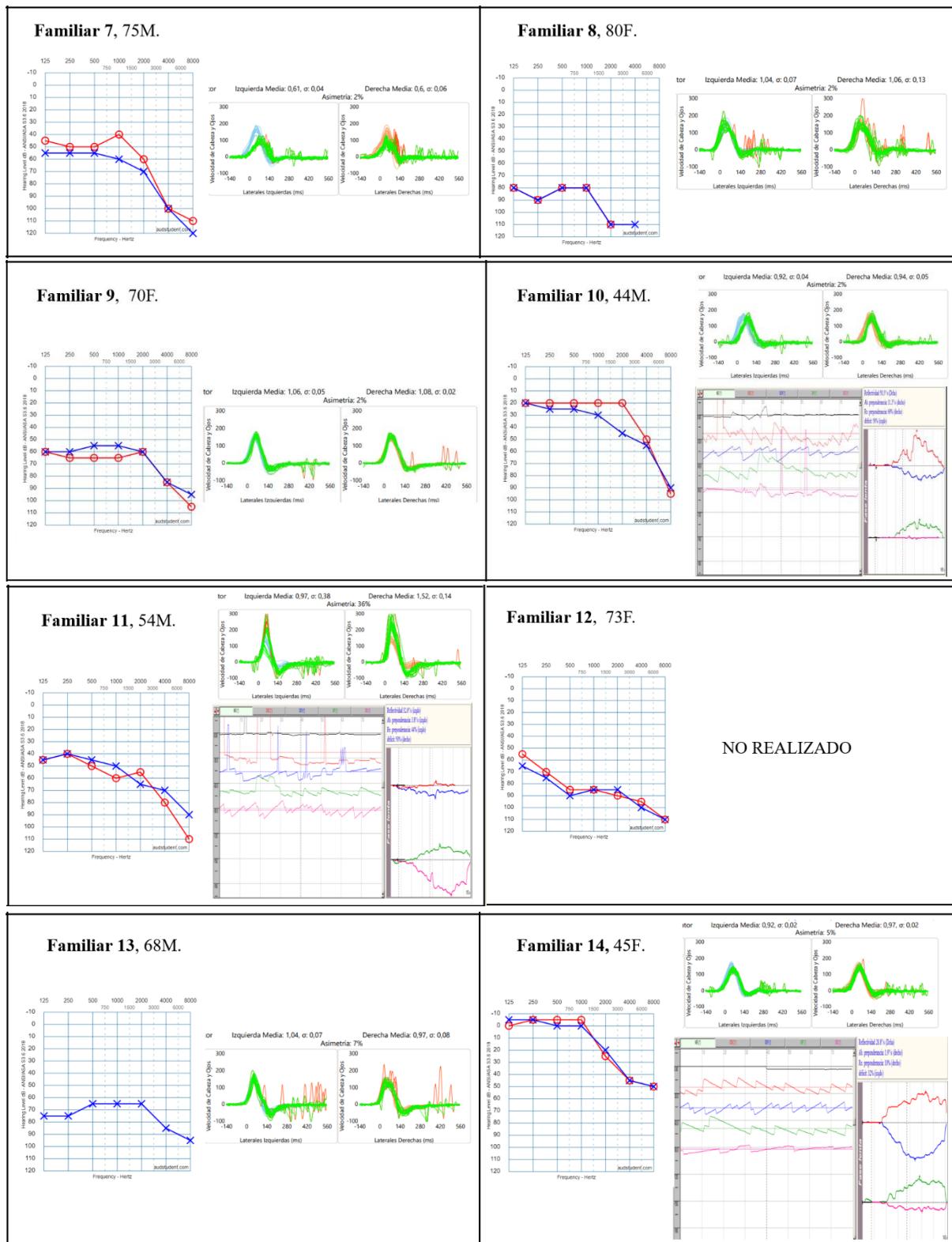




Figura 17: Pruebas audiométricas y vestibulares. En el recuadro de cada paciente se muestra: la edad y el sexo; debajo de ellos, a la izquierda la audiometría, y a la derecha la prueba vestibular. F: femenino; M: masculino.

Se registró mareo subjetivo en 16 pacientes (55%), de tipo inestabilidad crónica en la que no referían crisis agudas ni acompañamiento de náuseas y vómitos. En estos pacientes las pruebas vestibulares objetivas (v-HIT y/o VNG) evidenciaron hipofunción vestibular en todos ellos, excepto en cinco casos. En cuatro de estos, los resultados fueron normales, mientras que en el

quinto (Familiar 12, tabla 6 y figura 17) no fue posible realizar las pruebas debido a la presencia de temblor esencial en la paciente. En cuanto a los 13 pacientes sin síntomas vertiginosos (45%), las pruebas objetivas fueron normales en siete de ellos, mientras que en cuatro se detectó algún grado de hipofunción vestibular; en los dos casos restantes, no se habían realizado las pruebas objetivas. En cinco casos del total la hipofunción vestibular objetivada fue bilateral, cuatro de ellos formaban parte del grupo con clínica de inestabilidad, mientras que uno era asintomático. El inicio percibido del mareo se produjo alrededor de la sexta a séptima décadas de la vida. Ninguno de los sujetos cumplía con estos criterios ni había sido diagnosticado previamente con Enfermedad de Menière ni con otros síndromes vertiginosos definidos.

El tinnitus crónico, no fluctuante, fue un síntoma presente en 16 de 29 pacientes (55%).

La hipoacusia fue el primer síntoma en el 65,5% de los casos, seguido por el mareo (17,2%) y finalmente por el acúfeno (6,9%). Dos pacientes, los más jóvenes, se presentaban asintomáticos al diagnóstico. Al comparar las edades de inicio percibido de hipoacusia y vértigo (Tabla 8), la mayoría de los pacientes presentaron primero la hipoacusia ($\approx 75\%$), con una diferencia media de 5-7 años ($p < 0,01$). Esto se determinó mediante análisis estadístico pareado (prueba t).

| Edad de inicio promedio (\pm DE) | Hipoacusia | Vértigo |
|--|-------------------|----------------|
| Edad (años) | $45,0 \pm 8,5$ | $51,5 \pm 9,0$ |

Tabla 8: Resultados analizados de la edad de aparición de hipoacusia y vértigo. DE: desviación estándar.

En cuanto a las comorbilidades, uno de los casos índice (Índice 1, tabla 6 y figura 17) y su hija (Familiar 5, tabla 6 y figura 17) fueron diagnosticadas con síndrome de Stickler tipo 1. El caso Índice 1 y su otra hija (Familiar 4, tabla 6 y figura 17) además eran portadoras del Síndrome de Marfan. Se identificó Psoriasis en tres pacientes pertenecientes a dos familias diferentes (Índice 1, Familiares 10 y 11, tabla 6 y figura 17). Tres pacientes presentaron alteraciones en la función tiroidea (Índice 8, Familiares 2 y 16, tabla 6 y figura 17), manifestándose como hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo y bocio multinodular (BMN) respectivamente. Además, un paciente fue diagnosticado con síndrome antifosfolípido (Familiar 2, tabla 6 y figura 17).

Se realizaron pruebas de imagen (TC y/o RNM) en todos los casos índice y 13 familiares, todas sin alteraciones en relación con el oído excepto en dos casos. Un caso presentó engrosamiento de la platina del estribo como única alteración, y el otro mostró ocupación de la cavidad timpánica y mastoides derecha, con erosión del scutum y la cadena osicular.

Once pacientes tenían audífonos adaptados con buena respuesta. Seis usuarios de audífonos (cuatro bilaterales y dos unilaterales con cofosis contralateral) con mal rendimiento por hipoacusias severas fueron candidatos a IC. Dos de ellos rechazaron esta opción, en otro se decidió no intervenir mientras la paciente se manejase con audífonos por la existencia de una válvula de derivación ventrículoperitoneal (DVP) en el mismo lado, y los otros tres permanecían pendientes de cirugía en el momento del estudio. Dos pacientes se habían intervenido de IC, mostrando una buena respuesta en términos de comunicación adecuada y niveles de audición:

- El paciente intervenido dos años antes de la finalización del periodo de estudio mostraba un PTA de 25dB en ATL y SRT (umbral de reconocimiento del habla, del inglés, *Speech Recognition Threshold*) de 40 db en logoaudiometría.
- El paciente intervenido seis meses antes de la finalización del periodo de estudio mostraba un PTA de 35 dB y un SRT 42 dB.

— **5. DISCUSIÓN** —

5.1 Epidemiología

En nuestro estudio, las mutaciones en el gen *COCH* fueron relativamente comunes en pacientes con HNS postlingual, con una prevalencia del 3,8%, mayor del 1% encontrado en otras regiones para casos de HNS AD⁵. Aunque se han descrito casos de variantes patogénicas en el gen *COCH* en casi todos los continentes, la mayoría de ellos se encuentran en los Países Bajos y Bélgica, seguidos de los Estados Unidos ⁵². Ninguno de nuestros pacientes reportó ascendencia fuera del norte de España. Antes de nuestras investigaciones se ha detectado la variante c.263G>C únicamente en dos estudios, ambos españoles: uno en Cantabria (dos casos en el HUMV, que también se incluyen en nuestro estudio) ^{56,57}, y otro en Madrid, con un caso índice ⁵⁸. Hasta la fecha de cierre de la presente revisión, no se han documentado casos adicionales fuera del país en revisiones recientes ni en bases de datos internacionales ^{36,37}.

La variante mostró un fuerte efecto fundador en la región de Cantabria, de donde provienen todas las familias. Además, los apellidos de varias familias afectadas son de un origen muy específico (origen pasiego). Los Valles Pasiegos han sido tradicionalmente considerados una "población cerrada con fuerte endogamia" ⁵⁹. Esta posible endogamia ha sido demostrada en numerosos estudios que analizan los marcadores genéticos polimórficos tanto del sistema HLA como del ADN mitocondrial o el cromosoma Y. Incluso otro estudio había observado una baja diversidad de linajes femeninos a través de un análisis del ADN mitocondrial de un grupo de individuos de origen pasiego ⁶⁰. Entre las siete familias, hubo un caso de consanguinidad que involucraba a parientes fallecidos.

Un aspecto a considerar en la interpretación de nuestros resultados es la posible presencia de un sesgo de selección, entendido como la falta de representatividad de la muestra con respecto a la población general con hipoacusia genética. En nuestro caso, este sesgo podría deberse a varios factores. Uno es que la mayoría de las familias incluidas proceden de una misma región (Cantabria) al haberse dirigido el estudio en el hospital de referencia de dicha área. Otro factor sería que las familias con múltiples miembros afectados tienden a ser derivadas con mayor frecuencia a estudios genéticos que los casos aislados o esporádicos, que podrían tener una proveniencia geográfica distinta, pero no haber sido identificados. Por último, el acceso desigual a recursos de genética médica puede haber limitado la identificación de variantes en

otras áreas geográficas. Estos elementos favorecen la detección de un posible efecto fundador en nuestra cohorte, pero también podrían explicar la ausencia de reportes en otras regiones.

5.2 Características y patogenicidad de la variante del estudio

En esta investigación, identificamos una mutación heterocigota de cambio de sentido c.263G>C dentro del dominio LCCL del gen *COCH* en 10 pacientes índice y 19 familiares, la mayoría de los cuales (excepto tres pacientes jóvenes con audición normal al momento del estudio) presentaban hipoacusia neurosensorial progresiva bilateral de inicio tardío y, a menudo, disfunción vestibular^{46,52,61}.

Esta mutación, que causa una sustitución de glicina por alanina, segregó con la enfermedad y no se encontró en bases de datos públicas. De acuerdo con nuestro estudio⁵⁷, el criterio de segregación PP1 es concluyente para esta variante genética, lo que permitió la reclasificación de “probablemente patogénica” a “patogénica”⁵⁷, conforme a los criterios ACMG/AMP⁴⁰. Esto permite ligar claramente un fenotipo con un genotipo patogénico en pacientes que previamente no tenían un diagnóstico que asociase su clínica vertiginosa y su hipoacusia.

Aunque los mecanismos por los cuales las mutaciones DFNA9 causan la enfermedad están aún en investigación, existen varias hipótesis, como se ha explicado en el apartado 6 de la Introducción. Estudios han vinculado mutaciones en el dominio LCCL con alteraciones de la coclina mutada en forma de ausencia de secreción extracelular, agregación intracelular y dimerización por puentes disulfuro⁴⁴⁻⁴⁸. Como resultado de estos patrones alterados se induce estrés del retículo endoplasmático, lo que lleva a la muerte celular y al daño tisular progresivo en el oído interno y obstrucción por depósitos de los canales de los nervios coclear y vestibular⁵⁰. Es posible que la variante c.263G>C identificada en nuestro estudio también provoque un mal plegamiento de la coclina.

5.3 Diferencias con mutaciones en otros dominios del gen *COCH*

Las mutaciones en los dominios vWFA (vWFA1 y vWFA2) del gen *COCH* están principalmente asociadas con la pérdida auditiva de inicio algo más temprano, pero con una velocidad de progresión menos severa y más progresiva que aquellas del dominio LCCL. Presentan, por otra parte, una disfunción vestibular mucho menos pronunciada. Este efecto parece deberse a la formación de agregados de alto peso molecular que se retienen en el retículo endoplásmico, impidiendo la secreción adecuada de coclina^{46,49,52,62}.

Las mutaciones en el dominio IVD pueden interrumpir la escisión normal del fragmento del dominio LCCL, causando disfunción vestibular, o provocar la agregación de coclina mutante, resultando en una pérdida auditiva de inicio temprano, siendo, en general, previo al de las mutaciones en el dominio LCCL pero con una velocidad de progresión similar⁵². La presentación clínica puede variar significativamente incluso entre individuos con la misma mutación⁶³.

Se puede deducir de los distintos mecanismos de acción descritos que la clínica vestibular franca radica en alteraciones en el dominio LCCL, ya que en el vWFA es poco pronunciada y en el IVD depende de alterar el dominio LCCL. Por otro lado, la clínica auditiva se produce en mutaciones en los tres dominios, con mecanismos de acción similares, aunque con pequeñas diferencias clínicas.

5.4 Otras variantes obtenidas en el estudio

En cuanto a las variantes patogénicas causantes de hipoacusia halladas en nuestros pacientes en genes distintos a *COCH*, la variante c.109G>A en *GJB2* se ha asociado principalmente a hipoacusia no sindrómica autosómica recesiva (DFNB1A)⁶⁴ y ha sido descrita en heterocigosis compuesta con otras variantes patogénicas en *GJB2*⁶⁵. Al haberse descartado heterocigosis compuesta en nuestros pacientes, y haberse demostrado una herencia AD en el fenotipo de

hipoacusia, se considera una alteración no concluyente como causa de la pérdida auditiva en los mismos.

Las variantes patogénicas en el gen *COL2A1*, como la identificada en el caso índice 1 (tabla 6, figura 17) y su hija (Familiar 5, tabla 6, figura 17), se han asociado en la literatura científico-médica al Síndrome de Stickler (SS) tipo I, de herencia AD. Este síndrome se caracteriza por anomalías óseas y articulares, diversos problemas oculares e hipoacusia neurosensorial, con penetrancia incompleta y expresividad variable. La hipoacusia suele ser leve a moderada, afectando principalmente las frecuencias agudas, y su prevalencia aumenta con la edad⁶⁶. Las mutaciones en el gen *COCH* provocan HNS tipo DFNA9, con inicio entre la adolescencia y la edad adulta, afectando inicialmente las frecuencias altas, pero con progresión rápida hasta comprometer todas las frecuencias. El caso índice 1 presenta al diagnóstico, a los 52 años, una hipoacusia moderada-severa en OD y severa en OI, con inicio percibido alrededor de los 30 años. Dada la temprana aparición y la alta velocidad de progresión (3,1 dB/año), es posible que la hipoacusia se haya iniciado por la mutación en *COCH*. Sin embargo, dada la coexistencia con el SS, es probable que ambas mutaciones contribuyan al fenotipo, sin que pueda determinarse una causa única.

Las mutaciones en *MT-RNR1* pueden asociarse con hipoacusia inducida por aminoglucósidos (AG) y/o HNS de inicio tardío. La variante m.1095T>C es una de las más asociadas a sordera mitocondrial no sindrómica inducida por AG⁶⁷. Sin embargo, no hay evidencia suficiente que la relacione con HNS en ausencia de tratamiento con AG^{68,69}. Por ello, se considera que la hipoacusia del paciente, que niega tratamientos ototóxicos, se debe a la mutación en el gen *COCH* y no en *MT-RNR1*.

5.5 Perfil audiológico

Todos los individuos mayores de 40 años portadores de la variante c.263G>C fueron diagnosticados con HNS bilateral progresiva de perfil descendente, que varió de leve-moderada a cofosis, como se detalla en la tabla 6 y la figura 17. Este patrón se alinea con las descripciones

de otras variantes en el dominio LCCL^{46,52}. La edad de inicio de la hipoacusia osciló entre la tercera y la séptima década, consistente con la literatura existente⁵². La progresión de la hipoacusia en nuestros pacientes fue rápida, con un promedio de declive de 2,73 dB/año, desde 0,4 hasta 4,7 dB/año, similar a los hallazgos de otras mutaciones en el mismo dominio del gen *COCH*⁵². Tras el análisis estadístico se concluye, con una significación del 5%, que una mayor edad de los pacientes al diagnóstico se correlaciona con un mayor grado de pérdida auditiva al diagnóstico (Figura 15), mientras que la tasa anual de progresión de la hipoacusia no depende de la edad (Figura 16). Esto demuestra que, aunque el grado de hipoacusia está ligada a la edad, al igual que la mayoría de las hipoacusias en los adultos⁷⁰, la progresión de la hipoacusia en la variante a estudio no se justifica por el aumento de la edad de los pacientes, sino por la propia mutación.

Aunque estudios previos muestran una variabilidad significativa en los fenotipos de mutaciones del gen *COCH*⁵², nuestros pacientes presentaron una considerable homogeneidad.

5.6 Perfil vestibular

Veinte de nuestros pacientes (69%) presentaron alguna alteración vestibular, ya fuera subjetiva, objetiva o ambas. Por el contrario, sólo siete pacientes (24,1%) no mostraron alteraciones ni clínicas ni en las pruebas vestibulares. Aquellos con alteraciones subjetivas presentaron un mareo de tipo inestabilidad crónica sin cortejo vegetativo, fluctuaciones de la sintomatología, acúfenos ni vértigo agudo o episódico. Investigaciones anteriores, como la de Usami et al.⁷¹ han demostrado en pacientes portadores de mutaciones en el gen *COCH* una penetrancia variable de los síntomas vestibulares. Asimismo, en la revisión sistemática realizada por Robijn et al.⁵² se observó una considerable variabilidad tanto en las manifestaciones clínicas como en los hallazgos de las pruebas vestibulares, pero siendo, en general, más frecuente en aquellas mutaciones localizadas en el dominio LCCL. La clínica en nuestra serie, en contraste, sí fue la misma en los 16 pacientes con mareo subjetivo, sin embargo, hubo algunas discrepancias en cuanto a la concordancia entre mareo clínico y alteración en las pruebas vestibulares: hubo

cuatro pacientes que presentaron hipofunción vestibular en ausencia de mareo clínico, y cinco que manifestaban síntomas de mareo sin alteraciones en las pruebas objetivas. Una posible explicación a esto radica en la capacidad del sistema vestibular para compensarse progresivamente a lo largo del tiempo. Este mecanismo ha sido respaldado por diversos estudios publicados previamente⁷²⁻⁷⁴. Otra posible explicación radica en la sensibilidad y especificidad de las pruebas vestibulares, las cuales pueden variar según la fase de la enfermedad. De Varebeke et al. han demostrado que la VNG presenta alteraciones de forma cronológicamente más temprana que el vHIT en pacientes con vértigo asociado a mutaciones en el gen *COCH*, como se muestra en la Tabla 9⁷⁵. De esta manera se objetiva el daño de unas estructuras vestibulares antes que otras.

En nuestro estudio, debido a su carácter retrospectivo, no se realizaron seguimientos periódicos utilizando las mismas pruebas, lo que impidió valorar de manera precisa si existía positividad en unas y no en otras según la edad del paciente. No obstante, en aquellos casos en los que se dispone tanto de VNG como de vHIT, se observaron alteraciones en la VNG, mientras que el vHIT se mantenía dentro de parámetros normales. Este hallazgo podría estar en consonancia con lo reportado por De Varebeke et al.

TABLE 5. Chronological onset of dysfunction of different vestibular end-organs according to one-sample t test (+: mμ = significantly greater or less than the corresponding age-referenced limit)

| Decade | VNG water | VNG air | vHIT LSCC | vHIT SSCC | vHIT PSCC | vHIT av. 3 SCC | C-VEMP |
|--------|-----------|---------|-----------|-----------|-----------|----------------|--------|
| 3rd | - | - | - | - | - | - | + |
| 4th | - | + | - | - | - | - | + |
| 5th | + | + | - | - | + | - | + |
| 6th | + | + | + | + | + | + | + |
| 7th | + | + | + | + | + | + | + |

LSCC, lateral semicircular canal; PSCC, posterior semicircular canal; SSCC, superior semicircular canal; VEMP, vestibular-evoked myogenic evoked potentials; vHIT, the video Head Impulse Test; VNG, videonystagmography.

Tabla 9. Estudio de De Varebeke et al. que analiza el inicio cronológico de la disfunción vestibular, mostrando los resultados de diferentes pruebas diagnósticas según la edad. Se evidencian alteraciones en los c-VEMP a partir de la tercera década de vida, seguidas de anomalías en la VNG y, finalmente, en el vHIT. Fuente: doi: 10.1097/MAO.000000000000283

En conclusión, en lo que respecta a nuestra serie, existe un fenotipo de hipoacusia y vértigo definido, pero una discordancia entre la clínica vestibular y las pruebas objetivas en aproximadamente un 30% de los pacientes⁵⁷. Se precisan estudios con una muestra mayor, un seguimiento más largo y una estandarización en el uso de las distintas pruebas vestibulares para

valorar la aparición de la clínica vestibular, su correlación con las pruebas diagnósticas y valorar posibles mecanismos de compensación a lo largo del tiempo.

5.6.1 Vestibulopatía bilateral

En nuestro estudio, se identificaron cinco casos de hipofunción vestibular bilateral, lo que refuerza la importancia de considerar una etiología genética en pacientes que presentan este cuadro, especialmente cuando coexiste con hipoacusia.

La HVB es un síndrome vestibular crónico que se caracteriza por la pérdida completa o parcial de la función de las estructuras vestibulares de ambos oídos, de los nervios vestibulares o de una combinación de ambos. Desde el punto de vista clínico, los pacientes suelen presentar síntomas como oscilopsia, inestabilidad postural y alteraciones en la marcha, que se agravan en situaciones de privación visual o al caminar sobre superficies irregulares^{76,77}. Además del impacto evidente en la movilidad y la estabilidad, la vestibulopatía bilateral se asocia con una disminución significativa en la calidad de vida, afectando no solo la función física sino también la esfera cognitiva, y aumentando considerablemente el riesgo de caídas y lesiones graves relacionadas con ellas^{78,79}.

Aunque las causas de la HVB son diversas —incluyendo ototoxicidad, enfermedad de Menière bilateral, meningitis, neurofibromatosis tipo 2, daño quirúrgico, enfermedades autoinmunes etc. —, se ha destacado que los trastornos vestibulares periféricos pueden tener un origen genético⁷⁶. El origen genético de la hipofunción vestibular como síntoma aislado es poco frecuente; sin embargo, en asociación con hipoacusia se vincula más comúnmente a síndromes hereditarios, siendo la DFNA9 la causa hereditaria no sindrómica de HNS que se encuentra más claramente relacionada con trastornos del equilibrio en la actualidad⁸⁰.

En su estudio, Moyaert et al.⁷⁷ señalaron que dentro de una cohorte de pacientes diagnosticados con HVB, el 31% presentaba una etiología genética, siendo las mutaciones en el gen *COCH* la causa más frecuente en este subgrupo. Además, destacaron que solo el 21% de los pacientes con HVB mantenían una audición bilateral normal, lo que subraya la frecuente asociación entre la pérdida vestibular y la hipoacusia en estos casos, observación que coincide con nuestros resultados, en los que cuatro de los cinco pacientes con HVB presentaban hipoacusia severa a profunda y uno hipoacusia de moderada a profunda.

La investigación de De Varebeke et al.⁷⁵, donde se estudió la alteración vestibular de pacientes con mutaciones en el gen *COCH* con distintas alternativas diagnósticas, refuerzan la necesidad de realizar una exploración exhaustiva del sistema vestibular en pacientes con sospecha de DFNA9, incluso en ausencia de síntomas vestibulares manifiestos.

Un patrón clínico similar fue descrito por Kim et al.⁸¹, quienes estudiaron familias portadoras de la mutación p.G38D en el dominio LCCL de *COCH* (coincidente con la localización de la mutación observada en nuestra serie). En su trabajo, todos los individuos afectados desarrollaron una hipoacusia bilateral profunda, junto a una pérdida vestibular bilateral que, en muchos casos, no se acompañaba de episodios típicos de vértigo. De hecho, subrayaron la importancia de una evaluación vestibular dirigida, ya que, en ausencia de exploraciones específicas, las alteraciones vestibulares podrían pasar desapercibidas debido a fenómenos de compensación central. Este escenario lo consideramos plausible en uno de nuestros pacientes, que, a pesar de no referir clínica vestibular, presentó hipofunción bilateral en las pruebas objetivas.

En conjunto, los resultados de nuestro estudio, en consonancia con la literatura, respaldan la relación entre las mutaciones en el dominio LCCL del gen *COCH* y la presencia de HVB, especialmente cuando coexiste hipoacusia neurosensorial, concretamente en grado profundo. Esta evidencia respalda la recomendación de incluir la evaluación genética en el abordaje diagnóstico de pacientes con HVB, especialmente en aquellos que presenten pérdida auditiva avanzada, incluso en ausencia de síntomas vestibulares subjetivos.

5.6.2 Diferencias con la Enfermedad de Menière

Aunque algunos estudios, como los de Fransen et al.⁸⁰ y Verstreken et al.⁸², han descrito pacientes portadores de mutaciones en el gen *COCH* que cumplen criterios diagnósticos de enfermedad de Ménière, la relación directa entre dichas mutaciones y esta patología sigue siendo controvertida. Fransen et al. señalaron que 9 de 34 pacientes con hipoacusia y síntomas vestibulares cumplían criterios de EM, mientras que Verstreken et al. informaron que un 25% de los portadores presentaban episodios de vértigo acompañados de acúfenos, plenitud ótica, náuseas y vómitos. Estudios como el de Kim et al.⁸¹ también evidencian un espectro vestibular diverso asociado a diferentes variantes del gen *COCH*, desde pérdida vestibular bilateral sin

vértigo hasta fenotipos similares a EM, lo que sugiere que la localización específica de la mutación puede influir en la expresión clínica. Por otra parte, estudios como el de Usami et al.⁷¹ y Sánchez et al.⁸³ no encontraron mutaciones en *COCH* en ninguno de sus 23 y 30 pacientes respectivamente con EM, concluyendo que dichas mutaciones no parecen estar implicadas en estos casos. De hecho, existen diferencias clínicas notables entre ambas entidades: la EM se caracteriza por hipoacusia fluctuante, unilateral y predominante en frecuencias graves, mientras que la DFNA9 causada por mutaciones en *COCH* cursa con hipoacusia bilateral, progresiva y con inicio en frecuencias agudas^{57,71}. En nuestra cohorte, ninguno de los pacientes presentaba hipoacusia unilateral ni fluctuaciones auditivas. Tampoco existía fluctuación en la clínica vestibular ni en los acúfenos, por lo que ningún paciente se ajustaba a un diagnóstico de EM. Estudiando la relación entre la coclina y la EM, los hallazgos de Calzada et al.⁸⁴ indican una sobreexpresión de coclina en los órganos vestibulares de pacientes con EM intratable, lo que abre la puerta a nuevas líneas de investigación sobre posibles mecanismos fisiopatológicos compartidos entre ambas enfermedades.

En conclusión, aunque hay cierta superposición sintomática en algunos casos, las mutaciones en *COCH* no parecen ser responsables directas de la EM, y el diagnóstico diferencial debe ser estudiado cuidadosamente, considerando la posibilidad de presencia de mutaciones en el gen *COCH* en pacientes con diagnóstico de EM bilateral con síntomas vestibulares y rasgos menos típicos como con hipoacusia en agudos. En casos típicos de EM con hipoacusia fluctuante unilateral en graves no consideramos rentable la realización de un estudio genético para detección de mutaciones en el gen *COCH*.

5.7 Correlación entre hipoacusia y clínica vestibular

Analizando los datos tanto de hipoacusia como de mareo podemos ver que la hipoacusia se trata del primer síntoma en la mayoría de los casos (aproximadamente el 75%), presentándose, en general, en los pacientes con la variante c.263G>C, unos 5–7 años ($p < 0,01$) antes que el mareo. No obstante, en cerca del 18% de los casos, la inestabilidad es el síntoma inicial, aunque

en los cinco casos registrados la diferencia temporal entre ambos síntomas no supera la década. La literatura disponible sobre cuál de estos síntomas ocurre primero es limitada. Como muestra la revisión sistemática de Robijn et al.⁵², la mayoría de los estudios reportan una aparición casi simultánea. Otros estudios muestran una aparición previa de la hipoacusia⁷⁶, patrón predominante en la variable estudiada en nuestro trabajo⁵⁷. Por otro lado, estudios por Tsukada et al.⁷³ y Bischoff et al.⁸⁵ observaron síntomas vestibulares antes de la hipoacusia, aunque ninguna de las mutaciones estudiadas se encontraba en el dominio LCCL. Por lo tanto, se requieren más investigaciones para determinar si existe una tendencia generalizable a todas las mutaciones en el dominio LCCL del gen *COCH* en relación con la aparición más temprana de uno u otro síntoma. En cuanto a la variante analizada en nuestro estudio, se confirma que la hipoacusia precede al mareo, aunque la diferencia temporal varía entre menos de una década, siendo esto lo más frecuente, y aproximadamente dos décadas.

En resumen, las características clínicas de la variante son: HNS bilateral rápidamente progresiva de inicio aproximado en la 5^a década de la vida, seguido, tras pocos años de un mareo de tipo inestabilidad por hipofunción vestibular. Por tanto, se recomienda la realización de un estudio genético en aquellos pacientes que presenten las mencionadas características, de cara a aumentar la rentabilidad de la prueba y poder filiar el genotipo de forma eficaz.

5.8 Comorbilidades asociadas a la variante c.263G>C

El **síndrome de Stickler tipo 1** es un trastorno hereditario del tejido conectivo, de herencia autosómica dominante, asociado principalmente a variantes patogénicas en el gen *COL2A1*. Clínicamente se caracteriza por hipoacusia neurosensorial, anomalías oculares —incluyendo vitreorretinopatía, miopía alta y riesgo elevado de desprendimiento de retina—, alteraciones articulares y orofaciales, así como paladar hendido⁸⁶. En nuestro estudio, identificamos en una misma familia la coexistencia de una variante en *COL2A1*, responsable del SS tipo 1, junto con la variante descrita en nuestro estudio en el gen *COCH*, asociada a HNS progresiva bilateral y vértigo en el contexto de DFNA9. Aunque las pacientes más jóvenes no manifiestan aún

fenotipos asociados a estas mutaciones, la presencia de vértigo en la madre (Índice 1, tabla 6 y figura 17) —síntoma no descrito dentro del espectro habitual del SS tipo 1— sugiere que la variante en *COCH* también se encuentra contribuyendo al fenotipo clínico de esta familia. Esta observación apoya la hipótesis de un fenotipo mixto y plantea que la manifestación vestibular asociada a DFNA9 podría desarrollarse en las familiares portadoras conforme avancen en edad.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, multisistémica y mediada por células T, que afecta aproximadamente al 2–3 % de la población mundial. Se manifiesta clínicamente por placas eritematosas descamativas bien delimitadas y se asocia con diversas comorbilidades, entre ellas el síndrome metabólico, la artritis psoriásica y enfermedades cardiovasculares. En años recientes, se ha propuesto una posible asociación entre la psoriasis y la pérdida auditiva neurosensorial⁸⁷.

En un metaanálisis, Ger et al. identificaron diferencias significativas en los umbrales auditivos mediante ATL entre pacientes con psoriasis y controles sanos. Además, observaron un riesgo 3.85 veces mayor de desarrollar HNS, particularmente en frecuencias altas. También se reportó una correlación entre la severidad de la psoriasis y el empeoramiento de los umbrales auditivos⁸⁷. De forma complementaria, Jeong et al. describieron una asociación clínica entre la psoriasis, la pérdida auditiva y la disfunción vestibular, aunque sin profundizar en el posible componente genético subyacente⁸⁸. Estos autores también señalaron que el uso de fármacos como metotrexato o ciclosporina —potencialmente ototóxicos— podría actuar como factor de confusión en la interpretación de esta asociación.

En nuestra muestra, se identificaron tres pacientes con psoriasis pertenecientes a dos familias portadoras de mutaciones en el gen *COCH*. Estos individuos (Índice 1, familiar 10 y familiar 11; tabla 6 y figura 17), con edades entre 43 y 54 años, presentaron una pérdida auditiva media anual de 3,4 dB, superior al promedio de la cohorte y con una aparición más temprana respecto al resto de los casos. Es relevante destacar que ninguno de estos pacientes recibió tratamiento con metotrexato, ciclosporina ni otros medicamentos dirigidos al control de la psoriasis durante el periodo del estudio.

El vínculo entre la psoriasis y la HNS podría explicarse por la activación de vías immunoinflamatorias sistémicas compartidas. Se ha demostrado la presencia de células T en el

órgano de Corti, lo que sugiere un papel directo del sistema inmunitario en el daño auditivo⁸⁹. En particular, las células T CD4+ han sido asociadas a la HNS en enfermedades autoinmunes⁹⁰. En la psoriasis, estas células liberan citocinas proinflamatorias como TNF-α, IL-1 e IL-6, las cuales pueden inducir daño coclear mediante infiltración leucocitaria, apoptosis de células ciliadas, degeneración del órgano de Corti y trombosis en los vasos cocleares y del laberinto^{87,88,91,92}.

Como se detalló en el apartado 6 de la Introducción, las mutaciones en el gen *COCH* provocan la acumulación intracelular de agregados proteicos que afectan las mismas regiones del oído interno comprometidas en la psoriasis⁴⁶. Asimismo, la coclina participa en la expresión de IL-6, citocina partícipe en la fisiopatología de la psoriasis⁴⁴. Por otra parte, se ha descrito que variantes genéticas que alteran otras interleucinas, como IL-12 e IL-23, están asociadas con una mayor susceptibilidad al desarrollo de psoriasis⁹³.

En conclusión, si bien el tamaño reducido de la muestra limita la posibilidad de establecer una relación causal definitiva, nuestros hallazgos sugieren una interacción sinérgica en el daño al oído interno cuando coexisten mutaciones en *COCH* y psoriasis. Esta posible interacción podría adelantar o agravar la manifestación de la hipoacusia. Además, dada la participación de la coclina en la modulación de respuestas inmunitarias, las mutaciones en el gen *COCH* podrían, a su vez, suponer un factor de riesgo genético de aparición de psoriasis.

Las **alteraciones en la función tiroidea** se han relacionado con la hipoacusia especialmente en el contexto de hipoacusias congénitas sindrómicas como en el Sd. de Pendred o el Sd. de Waardenburg^{94,95}. Hay estudios que evidencian una mayor propensión a la hipoacusia en niños con hipotiroidismo⁹⁶. Sin embargo, no hay estudios en la literatura que muestren relación entre la hipoacusia de inicio adulto, tipo DFNA9 u otras, y las alteraciones en la función tiroidea. Por ello, y dado que nuestros pacientes mostraban en cada caso un tipo de alteración distinta (hipotiroidismo, hipotiroidismo subclínico y bocio multinodular (BMN) no funcionante), y que las alteraciones tiroideas son muy prevalentes en la población, no consideramos que exista una relación entre la hipoacusia por el gen *COCH* y las alteraciones en la función tiroidea.

El **síndrome antifosfolípido (SAF)** es un trastorno autoinmune sistémico caracterizado por la aparición de trombosis en vasos arteriales, venosos o de pequeño calibre. Esta condición puede

presentar manifestaciones clínicas variadas, incluyendo enfermedad valvular cardíaca, trombocitopenia, y nefropatía⁹⁷. En relación con la hipoacusia, hay estudios que han sugerido un vínculo entre el SAF y alteraciones audiovestibulares. Mouadeb et al.⁹⁸ observaron una elevación significativa de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con enfermedad de Ménière y otras formas de hipoacusia neurosensorial idiopática, proponiendo que la patología podría derivar de microtrombosis en la circulación del oído interno, provocada por daño endotelial mediado por estos anticuerpos. Asimismo, Vyse et al.⁹⁹ documentaron casos en los que la oclusión de la arteria auditiva interna, atribuida a mecanismos trombóticos asociados a anticuerpos anticardiolipina, resultó en hipoacusia súbita y disfunción vestibular, reforzando la hipótesis de un origen vascular en la afectación del sistema audiovestibular en pacientes con SAF. En ambos estudios aproximadamente la mitad de las hipoacusias eran unilaterales, a diferencia de la producida por el gen *COCH*. Dada la escasez de datos concretos en la literatura sobre el tipo de hipoacusia, y la existencia de una única paciente en nuestra muestra con SAF (Familiar 2, tabla 6 y figura 17), no podemos determinar si el propio síndrome juega un papel adicional en su pérdida auditiva.

A modo de aplicación práctica, aunque estas comorbilidades pueden estar relacionadas con la hipoacusia, su baja incidencia no justifica la realización sistemática de un estudio dirigido de forma empírica en casos de DFNA9 asociada al gen *COCH*. No obstante, si en estos pacientes se identifican síntomas compatibles con dichas comorbilidades, resulta pertinente realizar una derivación a los especialistas correspondientes para su adecuada valoración y descartar su posible coexistencia. Del mismo modo, no procede la realización de un estudio genético de hipoacusia en pacientes con estas enfermedades salvo que presenten sospecha de hipoacusia genética de forma independiente.

5.9 Pruebas de imagen

En portadores de la mutación p.Pro51Ser (en el dominio LCCL del gen *COCH*), de Varebeke et al.¹⁰⁰ han reportado con alta frecuencia lesiones en los canales semicirculares visibles por

imagen, principalmente estrechamiento o esclerosis de uno o más canales semicirculares en TC y pérdida de la señal normal del líquido endolinfático en secuencias T2 de RNM (ver Figura 18). De hecho, hasta un 90% de los pacientes con dicha variante presentan anomalías en al menos un canal semicircular en la secuencia T2 en RNM, y aproximadamente 68% muestran también cambios escleróticos en TC. Estos hallazgos –interpretados como fibrosis y osificación progresivas de los conductos semicirculares– se correlacionan con la disfunción vestibular y se proponen como biomarcadores radiológicos de DFNA9 en etapas avanzadas.

Por el contrario, las alteraciones radiológicas parecen ser infrecuentes en otras mutaciones de *COCH*. Robijn et al.⁵², en una revisión sistemática, señalaron que aparte de la variante p.Pro51Ser solamente se ha descrito un hallazgo radiológico aislado en DFNA9: una dehiscencia bilateral del canal semicircular superior (DCSS) reportada por Hildebrand et al.¹⁰¹. Este caso de DCSS se considera un hallazgo probablemente fortuito, no relacionado directamente con la patogenia de DFNA9¹⁰¹.

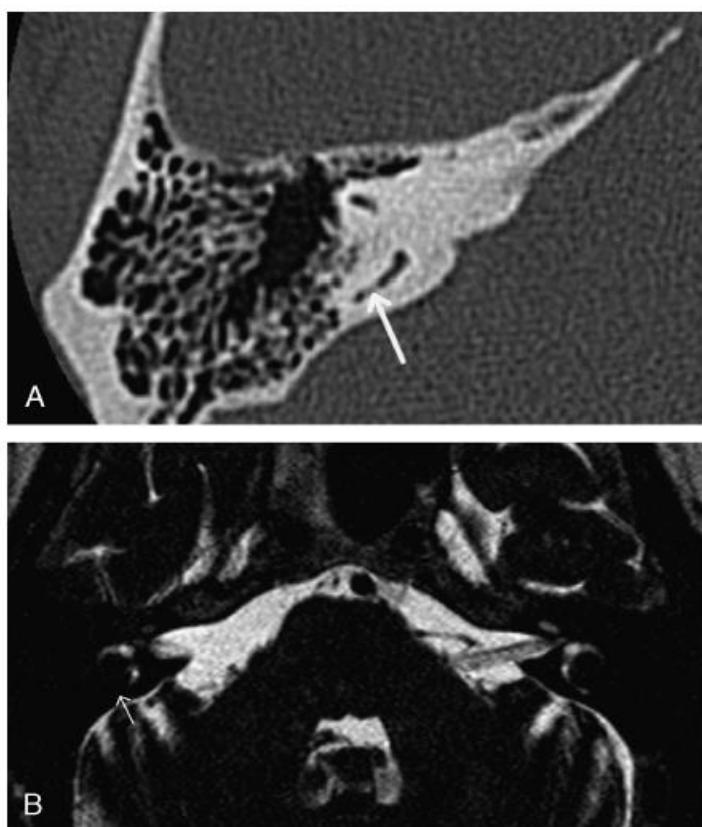


Figura 18: Se muestran dos cortes de imagen axiales. En la imagen A se muestra en TC un área de esclerosis focal señalada con una flecha en el CS posterior. En la imagen B se muestra una RNM en T2 con ausencia de señal de la endolinfa del CS posterior señalada con una fecha, en comparación con el lado izquierdo. Fuente: doi: [10.1097/MAO.0000000000000283](https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000000283)

Más recientemente, de la cohorte de 49 pacientes del estudio de Fehrman et al., aproximadamente el 98% mostró pérdida focal de la señal en al menos un canal semicircular

en la RNM pre-implantación coclear, sin embargo, estos datos no tuvieron correlación con los resultados de los test vestibulares¹⁰². En contraste, en nuestra cohorte el 91% de las exploraciones de imagen resultaron normales, sin evidenciar las lesiones descritas en la literatura. Solo dos pacientes (9%) presentaron alteraciones: uno con engrosamiento aislado de la platina del estribo como único hallazgo, y otro con ocupación de la cavidad timpánica y mastoides derecha con erosión del scutum y de la cadena osicular. Cabe destacar que ninguno de estos hallazgos se consideró relacionado con la hipoacusia ni con el vértigo en nuestra serie⁵⁷.

Considerando que la revisión sistemática de Robijn et al. incluyó los resultados de 48 estudios, se desprende que la ausencia de alteraciones en las pruebas de imagen es el hallazgo más frecuente en pacientes con mutaciones en el gen *COCH*, lo cual concuerda con los resultados observados en nuestra cohorte. No obstante, en los casos en que se detectan alteraciones radiológicas, las más comúnmente reportadas son el estrechamiento o esclerosis de los canales semicirculares en TC y la pérdida de la señal del líquido endolinfático en las secuencias T2 de RNM. Hasta la fecha, no se ha establecido una correlación clara entre estos hallazgos radiológicos y la sintomatología clínica de los pacientes. En consecuencia, y a la luz de la evidencia disponible, no se justifica la realización sistemática de pruebas de imagen en individuos portadores de variantes patogénicas en *COCH*.

5.10 Opciones de tratamiento

Acorde a los datos audiológicos y la edad del paciente, las personas con mutaciones del gen *COCH* a menudo necesitan audífonos en su quinta o sexta década de vida y pueden progresar a requerir implantes cocleares en pocos años.

5.10.1 Implante coclear

5.10.1.1 Indicaciones de IC en adultos

Tomando como referencia la guía clínica sobre implantes cocleares de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (SEORL-CCC)¹⁰³ se considera que existe indicación de IC en adultos (> 18 años) si se cumplen las siguientes circunstancias:

- HNS bilateral de severa a profunda en el rango de frecuencias conversacionales.
- Hipoacusia poslocutiva o prelocutiva.
- Sin beneficio o con beneficio mínimo con audífono tanto a nivel tonal como funcional (<40% de discriminación en prueba vocal a 65 dB) después de un período de prueba de 3-6 meses.
- Convicción del paciente de que la mejora auditiva que le aportará el implante le beneficiará personal y socialmente.
- Estudios de imagen que confirmen que la cóclea puede alojar el electrodo y la presencia del nervio coclear.

En función de las características de la hipoacusia en los 2 oídos se realiza uno u otro tipo de intervención (Tabla 10)¹⁰³.

Tabla 1 Indicaciones de implantes cocleares

| Oído 1 | Oído 2 | Ayuda auditiva | Adultos | Niños |
|--------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| HNP | HNP | IC en oído 1 u oído 2 | Indicación establecida | Indicación establecida |
| HNP | HNP | IC oído 1 + IC oído 2 | Indicación especial | Indicación establecida |
| HNP | HNM-S | IC oído 1 + aud oído 2 | Indicación emergente | Indicación emergente |
| HNP | Audición normal o HNL | IC en oído 1 | Indicación especial | Indicación especial |
| HNL-P | HNL-P | (IC + aud) + aud | Indicación establecida | Indicación emergente |

aud: audífono; HNL: hipoacusia neurosensorial leve; HNL-P: hipoacusia neurosensorial leve a profunda; HNM-S: hipoacusia neurosensorial moderada a severa; HNP: hipoacusia neurosensorial profunda; IC: implante coclear;

Tabla 10: Indicaciones de IC según el tipo de hipoacusia en cada oído. Fuente DOI: 10.1016/j.otorri.2017.10.007.

A continuación, se subrayan aquellas indicaciones de IC a las que se podrían acoger los pacientes de nuestro estudio con la variante c.263G>C en el gen *COCH* acorde al perfil de hipoacusia que presentan:

- Hipoacusia bilateral de grado severo-profundo: A este supuesto se acogerían los 6 pacientes candidatos a IC y los dos implantados de nuestro estudio (ver tabla 6 y figura 17), aunque en dos de ellos ya existía cofosis en uno de los oídos. En estos casos se recomienda el IC unilateral como indicación establecida, es decir, con un amplio periodo de implementación y que ha demostrado ser eficaz con un coste-beneficio aceptable. El IC bilateral se contempla como indicación especial, aplicable a casos concretos:
 - En sorderas poslocutivas el implante bilateral secuencial está indicado en adultos con HNS severo-profundas, que han usado el primer implante coclear al menos durante un año. Uno de nuestros pacientes implantados (Índice 4, tabla 6 y figura 17) cumpliría este criterio, pero dada la buena calidad de vida del paciente con el IC unilateral, no se ha planteado una segunda intervención quirúrgica.
 - HNS asociada a un déficit visual severo o a una enfermedad que curse con fenómenos de obliteración laberíntica bilateral.
- Hipoacusias asimétricas: estimulación bimodal, con IC en el peor oído y audífono en el mejor. Se trata de una indicación emergente en adultos, es decir, de reciente instauración, cuyos resultados iniciales son positivos y se encuentra en fase de estudio coste-beneficio.
 - HNS severo-profundas en un oído y moderada a severas en contralateral. Este podría ser el caso de algunos pacientes con mutaciones en el gen *COCH* (en nuestro estudio, por ejemplo, el caso Índice 1, tabla 6 y figura 17), sin embargo, se trata de una paciente que se maneja sin problemas con audífonos, con lo cual el riesgo/beneficio no resulta favorable de cara a la intervención quirúrgica que supone el IC.

5.10.1.2 Contraindicaciones del IC

Acorde a la Guía clínica sobre implantes cocleares de la SEORL-CCC¹⁰³ se consideran contraindicaciones para la realización de un IC las siguientes circunstancias: malformaciones congénitas que cursan con una agenesia bilateral de la cóclea, ausencia de funcionalidad de la

vía auditiva, presencia de enfermedades que originen una hipoacusia de tipo central, enfermedades psiquiátricas severas, enfermedades que contraindiquen la cirugía bajo anestesia general, ausencia de motivación hacia la implantación o incumplimiento de los criterios audiológicos.

En nuestra cohorte, una paciente no fue inicialmente candidata a cirugía de implante coclear debido a la presencia de una derivación ventrículo-peritoneal en el mismo lado que el oído a implantar.

Las DVP se utilizan para desviar el flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR) cuando este se encuentra alterado o comprometido, con el fin de prevenir o tratar la hidrocefalia y sus complicaciones. La técnica quirúrgica estándar del IC implica la colocación del receptor-estimulador en una posición posterosuperior respecto a la cavidad de la mastoidectomía¹⁰⁴, lo cual puede interferir con el trayecto de los distintos componentes de la DVP, aumentando así el riesgo de daño en cualquiera de los dispositivos. Además, las DVP programables con control magnético pueden generar interferencias con un IC adyacente^{105,106}.

Macielak et al.¹⁰⁷ llevaron a cabo un estudio orientado a identificar las mejores estrategias de manejo en estos casos. Según su experiencia, la presencia de una DVP rara vez representa una contraindicación para la colocación de un IC, ya sea ipsilateral o contralateral. Con una técnica quirúrgica adecuada y una coordinación eficaz con el equipo de neurocirugía, el riesgo de complicaciones en ambos dispositivos se mantiene bajo. A partir de estos hallazgos, se propone un algoritmo para apoyar la toma de decisiones en esta población (Figura 19).

Entre los factores clave a considerar se encuentran: la selección del oído a implantar (especialmente si se anticipan estudios de neuroimagen, ya que el IC genera artefactos que dificultan la visualización), la ubicación precisa de los componentes de la DVP (para evitarlos durante el abordaje quirúrgico) y la presencia de válvulas programables. Aunque en algunos casos se plantea redireccionar la DVP antes del IC, esta práctica no se recomienda de forma rutinaria¹⁰⁷.

Particular atención requiere la implantación ipsilateral al trayecto de una DVP programable. En estos casos, debe asegurarse una distancia suficiente entre la válvula y el imán interno del IC para evitar interferencias y complicaciones^{106,107}. Además, se deben documentar los

parámetros de programación preoperatorios y planificar una evaluación postoperatoria temprana con neurología o neurocirugía para verificar la funcionalidad y configuración del sistema de derivación.

Aunque los resultados audiométricos fueron variables —en parte por las condiciones neurológicas subyacentes—, una proporción significativa de los pacientes utilizó el IC a tiempo completo y logró percepción del habla en modalidad abierta¹⁰⁷.

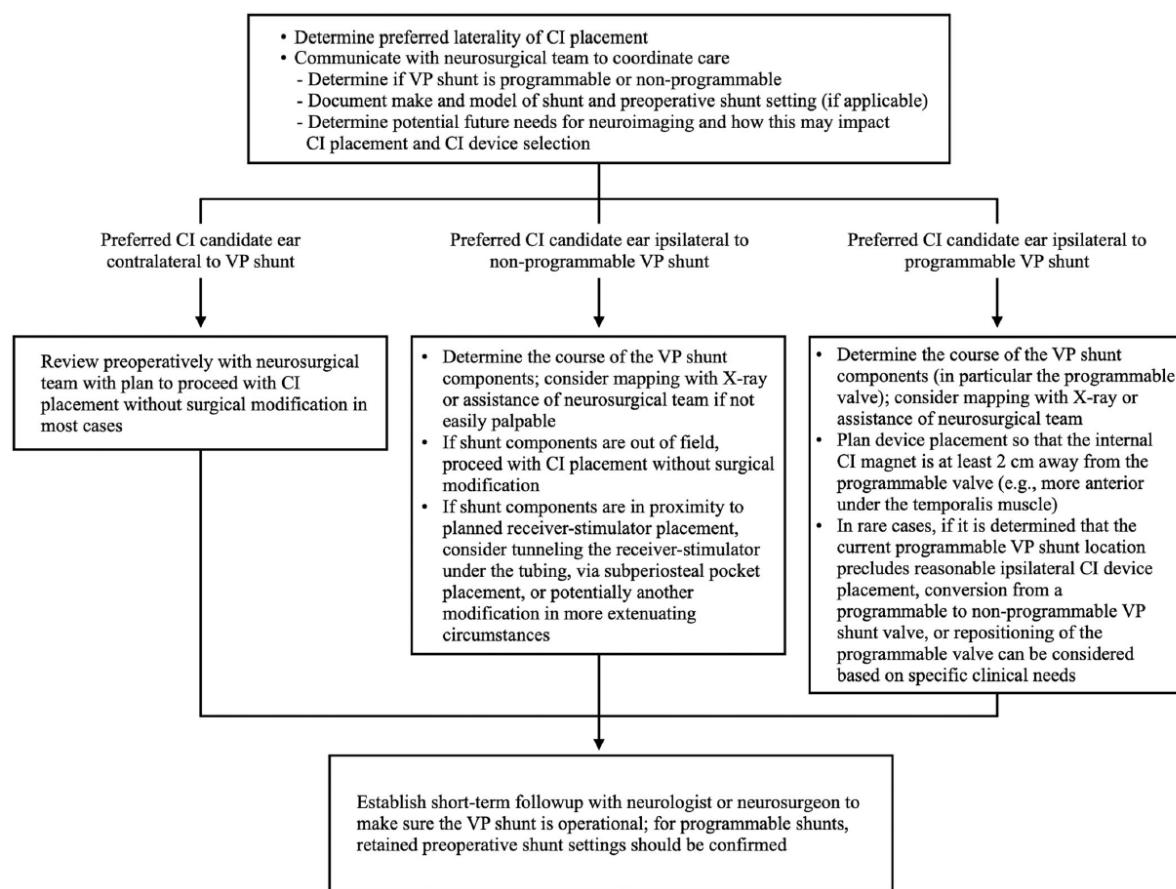


Figura 19: Algoritmo de manejo de pacientes con IC y VDP. Fuente: DOI: 10.1002/ohn.220

En cuanto al caso con DVP de nuestra serie (Familiar 18, tabla 6 y figura 17), se decidió no intervenir tras valorar estos datos por preferencia de la paciente, que refería un aceptable nivel de comunicación con audífonos y rechazaba, por el momento, la opción quirúrgica.

En conclusión, la implantación coclear es factible en la mayoría de los pacientes con DVP, ya sea en el lado contralateral o ipsilateral, con bajo riesgo y sin necesidad de modificar el trayecto

de la DVP. En presencia de válvulas programables, es esencial tomar precauciones para evitar interacciones entre dispositivos. Una planificación preoperatoria meticulosa y una comunicación estrecha con el equipo de neurocirugía son fundamentales para asegurar un resultado seguro y satisfactorio.

5.10.1.3 Rendimiento del IC en pacientes con mutaciones en el gen *COCH*

La literatura disponible sobre los resultados del implante coclear en personas con DFNA9 es aún limitada. Se ha propuesto que en estos pacientes los depósitos de mucopolisacáridos dañan las fibras nerviosas dendríticas asociadas con los órganos sensoriales auditivos y vestibulares, especialmente a nivel del ganglio espiral de la cóclea, generando un estrangulamiento de las terminaciones nerviosas que resulta en una estimulación y transmisión aberrantes a través de las fibras aferentes, con distintos grados de atrofia de los órganos sensoriales⁵⁰. Esta patogenia suscitó durante años preocupación respecto a la idoneidad del IC en esta población.

Sin embargo, estudios recientes han proporcionado evidencia alentadora. Vermiere et al.¹⁰⁸ observaron que la percepción del habla y la calidad de vida en pacientes con DFNA9, causada por mutaciones en el gen *COCH*, no difieren significativamente de aquellas de un grupo control de usuarios de IC con HNS progresiva de inicio en la adultez y sordera postlingual. Estos autores propusieron que el IC estimula directamente los cuerpos neuronales, evitando las dendritas deterioradas, lo cual podría explicar los buenos resultados observados. De manera consistente, Fehrman et al.¹⁰² también informaron resultados globalmente favorables en pacientes con DFNA9, igualmente asociados a mutaciones en *COCH*. Ambos estudios destacan una alta variabilidad en las puntuaciones de reconocimiento del habla^{102,108}. Esta variabilidad ha sido atribuida a diversos factores, entre ellos, la duración de la HNS severa o profunda, la edad de inicio de la pérdida auditiva, el tiempo de experiencia con el IC y la etiología de la hipoacusia^{109,110}. En el caso del estudio de Fehrman et al., los peores resultados se registraron en pacientes con períodos prolongados de privación auditiva, quienes habían dejado de utilizar audífonos antes de la implantación, lo cual se reconoce como un factor que impacta negativamente en los resultados del IC en adultos con hipoacusias postlinguales^{102,109}.

Por su parte, Moyaert et al.¹¹¹ compararon los resultados del IC entre pacientes con DFNA9 y un grupo control con hipoacusia de otra etiología, utilizando la medición del potencial compuesto de acción evocado eléctricamente (eCAP). Las mediciones de eCAP se correlacionan con la salud y supervivencia de las células ganglionares espirales (SGC, del inglés *spiral ganglion neuron*)¹¹². Los hallazgos de este estudio sugieren que la DFNA9 puede asociarse con una menor excitabilidad neuronal y peor salud coclear en comparación con otras causas de sordera. No obstante, los resultados en comprensión del habla fueron similares a los observados en pacientes con hipoacusia sensorineural bilateral poslingual de causa idiopática.

En nuestra cohorte, los pacientes con DFNA9 que se sometieron a implantación coclear también mostraron mejoras significativas en el reconocimiento del lenguaje, con umbrales de reconocimiento del habla de aproximadamente 40dB y un PTA de unos 30dB en ATL. Además, reportaron una buena calidad de vida en términos de comunicación funcional adecuada y niveles auditivos satisfactorios. Estos datos se suman a la literatura y apoyan la eficacia del IC en este contexto.

Estos resultados tienen implicaciones clínicas relevantes. Una vez confirmado el diagnóstico de DFNA9, puede considerarse la opción del implante coclear en una etapa posterior, cuando los audífonos convencionales ya no brinden un soporte comunicativo suficiente, conforme a las indicaciones establecidas. La preocupación sobre una posible contraindicación relacionada con la degeneración severa de las dendritas cocleares no parece estar justificada. A pesar de la posible disminución en la excitabilidad y salud neuronal, el IC continúa representando una opción terapéutica eficaz para personas con DFNA9 que presentan pérdida auditiva neurosensorial severa secundaria a mutaciones en el gen *COCH*.

5.10.2 Implantes vestibular (IV) y vestíbulo-coclear (IVC)

El **IV** es un dispositivo aún experimental, diseñado para restaurar parcialmente la función vestibular. Su principio de funcionamiento es similar al del implante coclear: traduce el movimiento de la cabeza, detectado por sensores, en impulsos eléctricos que estimulan el nervio vestibular mediante electrodos situados en los canales semicirculares o los órganos otolíticos^{113,114}. En estudios en humanos con hipofunción vestibular bilateral, se ha demostrado que puede mejorar el reflejo vestíbulo-ocular, modular los reflejos vestibulocólicos y

vestibuloespinales; y restaurar la agudeza visual dinámica en condiciones cercanas a la vida real¹¹⁵⁻¹¹⁸.

Van de Berg et al.¹¹³ realizaron un estudio con el objetivo de definir unos criterios para la selección de pacientes candidatos al IV. Establecen que los criterios para la implantación de un IV no son los mismos que los criterios diagnósticos para la HVB. La diferencia principal es que todos los exámenes vestibulares de la función de los canales semicirculares deben mostrar deterioro significativo en los criterios de implantación. A continuación, se resumen dichos criterios:

- Síntomas clínicos: Presencia de un síndrome vestibular crónico, con inestabilidad al caminar o estar de pie, y al menos uno de los siguientes: oscilopsia, visión borrosa durante el movimiento, o empeoramiento del equilibrio en la oscuridad o superficies irregulares.
- Empeoramiento con el movimiento cefálico.
- Compromiso objetivo de la función vestibular bilateral, evaluado mediante vHIT, pruebas calóricas, o silla rotatoria (ganancia angular horizontal del RVO $\leq 0,6$, entre otros).
 - En caso de tener intención de estimulación otolítica, ausencia de respuestas bilaterales en cVEMP y oVEMP.
- Los síntomas no se explican mejor por otra enfermedad
- Edad ≥ 18 años, integridad del nervio vestibular, HVB de origen periférico con pocas probabilidades de mejoría, permeabilidad del laberinto, y estabilidad médica y psicológica para afrontar la cirugía y el uso del dispositivo.

El estado auditivo, aunque relevante, no es criterio de exclusión. Sin embargo, se recomienda evitar implantar el oído con mejor audición, dado que la seguridad auditiva del procedimiento aún está en evaluación^{113,119,120}. Por ello, se privilegia la implantación en pacientes con hipoacusia severa o sordera en el oído objetivo.

En casos donde coexisten hipoacusia profunda y disfunción vestibular, se plantea el uso del IVC, un dispositivo híbrido en fase de experimentación que combina un implante coclear con estimulación vestibular. Este enfoque busca restaurar simultáneamente la audición y el equilibrio, y se ha probado en pacientes sordos con vestibulopatía bilateral, todos ellos implantados en oídos sin audición funcional^{77,120}.

Los criterios para indicar el IVC son la combinación de los criterios de implantación coclear (ver apartado 10.1.1 de la discusión) y los nombrados criterios vestibulares descritos por Van de Berg et al.^{77,113}.

En el estudio de Moyaert et al., un grupo de pacientes con mutaciones en el gen *COCH* (DFNA9) fue implantado con un IVC. Aunque los beneficios auditivos fueron positivos, los resultados vestibulares en laboratorio fueron subóptimos^{77,121}. Se hipotetiza que la degeneración axonal en estos pacientes podría afectar la eficacia de la estimulación vestibular, aunque no impida una respuesta coclear adecuada, como se ha discutido en el apartado 10.1.3 de la discusión^{77,108}.

La DFNA9 representa un desafío particular, dado su curso progresivo y el compromiso combinado de la audición y el equilibrio. Si bien los resultados cocleares con implantes han sido prometedores, la eficacia del componente vestibular en pacientes con daño dendrítico avanzado sigue siendo incierta. Por ello, en estos casos y a la espera de más estudios, el uso del IVC podría considerarse solamente tras una cuidadosa evaluación clínica y funcional en la que se privilegie el beneficio auditivo, planteándose especialmente, por tanto, en oídos sin audición funcional.

5.10.3 Otras alternativas en fase de investigación

Mirando hacia el futuro, sería beneficioso identificar un objetivo terapéutico que permita intervenir antes de la aparición de los síntomas.

La evidencia sugiere que la DFNA9 resulta de un mecanismo de ganancia de función o efecto dominante negativo, en lugar de haploinsuficiencia. Esto indica que suprimir específicamente los transcritos mutantes de *COCH* podría aliviar la carga de la proteína tóxica en el oído interno, lo cual tiene alto potencial terapéutico¹²². Un enfoque terapéutico en estudio es el uso de

oligonucleótidos antisentido (AONs) tipo *gapmer*, que inducen la degradación del ARNm mutante por la ribonucleasa H1. De Vrieze et al.^{122,123} lograron un estudio piloto en modelos celulares transgénicos, en los que un AON dirigido específicamente contra la mutación c.151C>T en el dominio LCCL del gen *COCH* redujo los transcriptos mutantes en un 60% sin afectar a los normales. Asimismo, identificaron variantes intrónicas específicas del alelo mutante que podrían servir como blancos alternativos para mejorar la especificidad de los AONs. En cuanto a cuánto debe reducirse el transcripto mutante para lograr un beneficio clínico, aún no se sabe con certeza. La aparición en la edad adulta de los síntomas sugiere que el oído puede tolerar la proteína mutante por décadas. También se sabe que los fibroblastos del oído, tipo principal de célula donde se expresa la coclina, tienen cierta capacidad de renovación. Por lo tanto, una reducción de más del 50% de los transcriptos mutantes podría ser suficiente para detener o retrasar el progreso de la enfermedad si se trata a tiempo¹²³. Aunque estos resultados son *in vitro*, abren una ventana terapéutica para intervenir antes del daño irreversible en pacientes con mutaciones en el gen *COCH*.

Por otra parte, se ha realizado un estudio con vectores virales para pacientes con mutaciones en el gen *COCH* en modelos de glaucoma *in vitro*. El glaucoma y la DFNA9 son enfermedades progresivas de inicio tardío y se asocian a cambios locales en el flujo de fluidos. Ambos procesos pueden ser producidos por el gen *COCH* ya que la coclina se expresa también en tejidos oculares^{124,125}. El mencionado estudio ha mostrado que la entrega génica de *COCH* es viable y controlable, al menos en otros tejidos, lo que aporta más confianza para su aplicación en el oído interno¹²⁶.

Las terapias génicas ya han demostrado éxito en formas recesivas de sordera con manifestación temprana. En 2024, Jun et al.¹²⁷ reportaron los resultados de un ensayo clínico pionero en niños con hipoacusia por mutaciones en el gen *OTOF* (DFNB9), donde la administración intracoclear de un vector viral portador del gen humano *OTOF* restauró la función auditiva en los pacientes sin efectos adversos graves. Este estudio no sólo validó la seguridad de la terapia génica en humanos, sino también la capacidad del oído interno para recuperar funcionalidad auditiva si se actúa dentro de una ventana terapéutica adecuada.

Jiang et al.¹²⁸ revisaron el estado actual de las terapias génicas para la hipoacusia hereditaria, clasificando las estrategias en reemplazo génico, supresión de genes y edición génica.

Subrayaron la importancia de mejorar los vectores virales para lograr una mayor especificidad y eficiencia de transducción, así como la necesidad de terapias personalizadas basadas en el perfil genético de cada paciente.

En conclusión, el tratamiento del DFNA9 mediante estrategias genéticas dirigidas al gen *COCH* es una vía terapéutica factible, respaldada por estudios celulares, moleculares y clínicos. La supresión específica del transcripto mutante mediante AONs representa la opción más avanzada en el contexto actual, mientras que las plataformas virales y de edición génica continúan desarrollándose para aplicaciones más amplias. La combinación de un conocimiento creciente sobre las bases moleculares del DFNA9, tecnologías de secuenciación de alelo específico y avances en la entrega intracoclear refuerzan el optimismo hacia una terapia curativa para esta forma de sordera progresiva.

5.11 Consejo genético

En el contexto de la hipoacusia hereditaria, el consejo genético constituye una herramienta fundamental, al ser el proceso de comunicación mediante el cual se proporciona a los individuos y a sus familias información sobre la naturaleza hereditaria de la enfermedad, su pronóstico y las implicaciones para la salud propia y de su descendencia. Su relevancia es especialmente destacada en la variante c.263G>C del gen *COCH*, ya que se trata de una patología de herencia AD, con inicio habitual en torno a la quinta década de la vida y curso progresivo. Este conocimiento permite identificar portadores presintomáticos y planificar un seguimiento clínico anticipado en una consulta de consejo genético, orientado a la detección precoz de los primeros síntomas y a la instauración temprana de medidas rehabilitadoras (audífonos, implante coclear, rehabilitación vestibular) en fases tempranas.

En esta línea, el estudio genético familiar debería recomendarse de forma sistemática ante la confirmación de un caso índice, puesto que facilita la identificación de otros portadores en riesgo, orienta las decisiones reproductivas y permite optimizar los recursos de seguimiento

hacia aquellos individuos que realmente portan la mutación. De este modo, el consejo genético no solo favorece un diagnóstico molecular preciso, sino que también contribuye a reducir la incertidumbre en los familiares y a planificar estrategias de intervención y prevención personalizadas.

En relación con la edad de inicio, la hipoacusia asociada a la variante c.263G>C del gen *COCH* se ha descrito entre la tercera y la séptima décadas de la vida; sin embargo, en nuestra serie, ningún paciente menor de 40 años presentaba hipoacusia en el momento del diagnóstico. Con base en ello, podría plantearse el inicio del seguimiento a partir de los 40 años, con controles cada 4–5 años, teniendo en cuenta que la tasa de progresión media conocida es de 2,73 dB/año y que pérdidas superiores a 10 dB ya pueden implicar cambios en el grado de hipoacusia y, en consecuencia, la necesidad de medidas rehabilitadoras.

Estos seguimientos deben contemplar también el estudio de la función vestibular de forma objetiva y subjetiva, dado que, con los datos disponibles, existen, en algunos casos, discordancias entre la aparición de la clínica y su representación en las pruebas objetivas.

La realización de seguimientos más prolongados en el tiempo y homogéneos, ayudaría a una mejor caracterización de la variante, a establecer con mayor solidez la edad de inicio y periodicidad del seguimiento; así como las pruebas a utilizar. Esta optimización contribuiría progresivamente a mejorar la calidad de la información que se proporciona a los pacientes, al basarse en una evidencia clínica más robusta.

— **6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO** —

Las principales limitaciones de nuestro estudio están relacionadas con la recopilación de datos.

En primer lugar, debido a la naturaleza retrospectiva del diseño, en algunos casos se presentó falta de información en la recopilación de variables.

En segundo lugar, el seguimiento de los pacientes fue limitado en aquellos diagnosticados más cerca de la fecha de finalización del estudio. Adicionalmente, la falta de uniformidad en las pruebas complementarias representó otro desafío.

Por otro lado, debe señalarse la posibilidad de un sesgo de selección en la identificación de la variante c.263G>C ante la inclusión mayoritaria de familias numerosas procedentes de una misma región geográfica. En consecuencia, aunque hasta la fecha de cierre de esta revisión no se han descrito casos de esta variante fuera de España, no puede descartarse que la ausencia de reportes en otras regiones esté influida por este sesgo de selección y por diferencias geográficas en la disponibilidad de estudios genéticos.

Por último, el tamaño relativamente pequeño de la muestra supone una dificultad de cara a la realización de estudios estadísticos significativos y a generalizar los hallazgos a otras variantes. No obstante, cabe destacar que, considerando la rareza de los estudios genéticos que cuentan con un número comparable de pacientes, el tamaño de nuestra muestra es notable para demostrar la presentación de la variante estudiada. Además, este trabajo constituye el primero en demostrar y caracterizar clínicamente la patogenicidad de la variante c.263G>C del gen *COCH*, lo que consideramos refuerza la relevancia de nuestros hallazgos.

— 7. **CONCLUSIONES** —

Conclusión 1

Las variantes genéticas en el gen *COCH* son comunes en la región de Cantabria.

Conclusión 2

Se ha confirmado segregación de la variante c.263G>C, de herencia autosómica dominante, con la enfermedad, por lo que permite reclasificar la variante de probablemente patogénica a patogénica.

Conclusión 3

Los pacientes portadores de la variante c.263G>C en el gen *COCH* exhiben un fenotipo similar a los pacientes portadores de variantes genéticas en el mismo dominio LCCL: hipoacusia neurosensorial moderado-severa bilateral rápidamente progresiva de inicio en la edad adulta e inestabilidad secundaria a hipofunción vestibular, en algunos casos bilateral.

Conclusión 4

Los pacientes portadores de la variante c.263G>C en el gen *COCH* presentan un inicio más temprano de la hipoacusia en comparación con las alteraciones vestibulares, aunque la diferencia temporal varía entre menos de una década y aproximadamente dos décadas.

Conclusión 5

La adecuada canalización de los estudios genéticos en función del fenotipo, potencia la rentabilidad y la eficiencia del test diagnóstico genético.

Conclusión 6

La falta de alteraciones en las técnicas de imagen en pacientes portadores de variantes en el gen *COCH* desestima su uso sistemático en el diagnóstico clínico.

Conclusión 7

El manejo de estos pacientes requiere, en la mayoría de los casos, la indicación de audioprótesis. No obstante, en situaciones donde el rendimiento de estas es deficiente, el implante coclear ha demostrado ofrecer resultados favorables.

— 8. BIBLIOGRAFÍA —————

1. Boucher, S., & Avan, P. (2023). *Fisiología coclear: anatomía, conocimientos celulares y moleculares al servicio de la comprensión de las exploraciones electrofisiológicas*. *EMC - Otorrinolaringología*, 52(3), 1–27. [https://doi.org/10.1016/S1632-3475\(23\)47951-9](https://doi.org/10.1016/S1632-3475(23)47951-9)
2. Bronstein, A. M., & Lempert, T. (2017). *Dizziness: A practical approach to diagnosis and management* (2.^a ed.). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781107663909>
3. Bernal, J. G. V., Arias, A. A., & Montilla, C. A. (s.f.). *Fisiología del sistema vestibular*.
4. Hyams, A. V., Hay-McCutcheon, M., & Scogin, F. (2018). Hearing and quality of life in older adults. *Journal of Clinical Psychology*, 74(10), 1874–1883. <https://doi.org/10.1002/jclp.22648>
5. Li, M. M., Tayoun, A. A., DiStefano, M., et al. (2022). Clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*, 24(7), 1392–1406. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.03.018>
6. Shearer, A. E., Hildebrand, M. S., Schaefer, A. M., & Smith, R. J. (1993). Genetic hearing loss overview. In M. P. Adam, J. Feldman, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews®*. University of Washington. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1434/>
7. Lorduy, T. C., & Pereira, T. C. (s.f.). *Evaluación del paciente con hipoacusia*.
8. Smith, R. J. H., & Gooi, A. (2025, febrero). Hearing loss in children: Etiology. In UpToDate. UpToDate. <https://www-upToDate-com.scsalud.a17.csinet.es/contents/hearing-loss-in-children-etiology>
9. Toriello, H. V., & Smith, S. D. (Eds.). (2013). *Hereditary hearing loss and its syndromes* (3.^a ed.). Oxford University Press.
10. Farinetti, A., Raji, A., Wu, H., Wanna, B., & Vincent, C. (2018). International consensus (ICON) on audiological assessment of hearing loss in children. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 135(S1), S41–S48. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2017.12.008>

11. Organización Mundial de la Salud. (2024). *Sordera y pérdida de la audición*. <https://www.who.int/es/health-topics/hearing-loss>
12. Ursat, G., Corda, M., Ryard, J., et al. (2024). Virtual-reality-enhanced mannequin to train emergency physicians to examine dizzy patients using the HINTS method. *Frontiers in Neurology*, 14, 1335121. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1335121>
13. Wuyts, F. L., Van Rompaey, V., & Maes, L. K. (2016). “SO STONED”: Common sense approach of the dizzy patient. *Frontiers in Surgery*, 3, 32. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2016.00032>
14. Guerra-Jiménez, G., Arenas Rodríguez, A., Falcón González, J. C., Pérez Plasencia, D., & Ramos Macías, Á. (2017). Epidemiología de los trastornos vestibulares en la consulta de otoneurología. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 68(6), 317–322. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2017.01.007>
15. Murdin, L., & Schilder, A. G. M. (2015). Epidemiology of balance symptoms and disorders in the community: A systematic review. *Otology & Neurotology*, 36(3), 387. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000000691>
16. Neuhauser, H. K. (2016). The epidemiology of dizziness and vertigo. In J. M. Furman & T. Lempert (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology: Vol. 137. Neuro-otology* (pp. 67–82). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63437-5.00005-4>
17. Klug, W. S., Cummings, M. R., Spencer, C. A., Palladino, M. A., & Killian, D. (2019). *Concepts of genetics* (12.^a ed.). Pearson.
18. Crick, F. (1970). Central dogma of molecular biology. *Nature*, 227(5258), 561–563. <https://doi.org/10.1038/227561a0>
19. Sanger, F., & Coulson, A. R. (1975). A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *Journal of Molecular Biology*, 94(3), 441–448. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(75\)90213-2](https://doi.org/10.1016/0022-2836(75)90213-2)
20. Maxam, A. M., & Gilbert, W. (1977). A new method for sequencing DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 74(2), 560–564. <https://doi.org/10.1073/pnas.74.2.560>
21. Lander, E. S., Linton, L. M., Birren, B., et al. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409(6822), 860–921. <https://doi.org/10.1038/35057062>
22. Schenkel, L. C., Kerkhof, J., Stuart, A., et al. (2016). Clinical next-generation sequencing pipeline outperforms a combined approach using Sanger sequencing and

- MLPA in targeted gene panel analysis. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 18(5), 657–667. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.04.002>
23. Chen, F., Dong, M., Ge, M., et al. (2013). The history and advances of reversible terminators used in new generations of sequencing technology. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 11(1), 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2013.01.003>
24. Oliver, G. R., Hart, S. N., & Klee, E. W. (2015). Bioinformatics for clinical next generation sequencing. *Clinical Chemistry*, 61(1), 124–135. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.224360>
25. Brouwer, R. W. W., van den Hout, M. C. G. N., Grosveld, F. G., & van Ijcken, W. F. J. (2012). NARWHAL, a primary analysis pipeline for NGS data. *Bioinformatics*, 28(2), 284–285. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btr613>
26. Flicek, P., & Birney, E. (2009). Sense from sequence reads: Methods for alignment and assembly. *Nature Methods*, 6(Suppl 11), S6–S12. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1376>
27. Feng, Y., Zhang, Y., Ying, C., Wang, D., & Du, C. (2015). Nanopore-based fourth-generation DNA sequencing technology. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 13(1), 4–16. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2015.01.009>
28. Sun, Y., Ruivenkamp, C. A. L., Hoffer, M. J. V., et al. (2015). Next-generation diagnostics: Gene panel, exome, or whole genome? *Human Mutation*, 36(6), 648–655. <https://doi.org/10.1002/humu.22783>
29. Haworth, A., Savage, H., & Lench, N. (2016). Diagnostic genomics and clinical bioinformatics. In D. Kumar & S. Antonarakis (Eds.), *Medical and health genomics* (pp. 37–50). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-420196-5.00004-6>
30. Lee, Y. H., Tsai, C. Y., Lu, Y. S., et al. (2023). Revisiting genetic epidemiology with a refined targeted gene panel for hereditary hearing impairment in the Taiwanese population. *Genes*, 14(4), 880. <https://doi.org/10.3390/genes14040880>
31. Fichna, J. P., Macias, A., Piechota, M., et al. (2018). Whole-exome sequencing identifies novel pathogenic mutations and putative phenotype-influencing variants in Polish limb-girdle muscular dystrophy patients. *Human Genomics*, 12(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s40246-018-0167-1>
32. Buchanan, J., Blair, E., Thomson, K. L., et al. (2019). Do health professionals value genomic testing? A discrete choice experiment in inherited cardiovascular disease. *European Journal of Human Genetics*, 27(11), 1639–1648.

<https://doi.org/10.1038/s41431-019-0452-z>

33. Claes, K. B. M., Rosseel, T., & De Leeneer, K. (2021). Dealing with pseudogenes in molecular diagnostics in the next generation sequencing era. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 2324, pp. 363–381). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1503-4_22
34. Ingham, N. J., Rook, V., Di Domenico, F., et al. (2020). Functional analysis of candidate genes from genome-wide association studies of hearing. *Hearing Research*, 387, 107879. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2019.107879>
35. Sims, D., Sudbery, I., Ilott, N. E., Heger, A., & Ponting, C. P. (2014). Sequencing depth and coverage: Key considerations in genomic analyses. *Nature Reviews Genetics*, 15(2), 121–132. <https://doi.org/10.1038/nrg3642>
36. Landrum, M. J., Lee, J. M., Benson, M., et al. (2018). ClinVar: Improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Research*, 46(D1), D1062–D1067. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1153>
37. Amberger, J. S., Bocchini, C. A., Schiettecatte, F., Scott, A. F., & Hamosh, A. (2015). OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Research*, 43(Database issue), D789–D798. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1205>
38. Rehm, H. L., Berg, J. S., Brooks, L. D., et al. (2015). ClinGen—The Clinical Genome Resource. *New England Journal of Medicine*, 372(23), 2235–2242. <https://doi.org/10.1056/NEJMsr1406261>
39. Richards, S., Aziz, N., Bale, S., et al. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*, 17(5), 405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
40. Oza, A. M., DiStefano, M. T., Hemphill, S. E., et al. (2018). Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. *Human Mutation*, 39(11), 1593–1613. <https://doi.org/10.1002/humu.23630>
41. Van Camp, G., & Smith, R. J. H. (2024). *Heredity Hearing Loss Homepage*. <http://webhost.ua.ac.be/hhh/>
42. Jack, F. (2025). *Manual de guías clínicas. Subdirección de Audiología, Foniatria y Patología de Lenguaje.*

https://www.academia.edu/28227862/MANUAL_DE_GUÍAS_CLÍNICAS_SUBDIR_ECCIÓN_DE_AUDIOLOGÍA_FONIATRÍA_Y_PATOLOGÍA_DE LENGUAJE

43. Cabanillas Farpón, R., & Cadiñanos Bañales, J. (2012). Hereditary hearing loss: Genetic counselling. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 63(3), 218–229. <https://doi.org/10.1016/j.otoeng.2011.02.005>
44. Jung, J., Yoo, J. E., Choe, Y. H., et al. (2019). Cleaved cochlin sequesters Pseudomonas aeruginosa and activates innate immunity in the inner ear. *Cell Host & Microbe*, 25(4), 513–525.e6. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.02.001>
45. Grabski, R., Szul, T., Sasaki, T., et al. (2003). Mutations in COCH that result in non-syndromic autosomal dominant deafness (DFNA9) affect matrix deposition of cochlin. *Human Genetics*, 113(5), 406–416. <https://doi.org/10.1007/s00439-003-0992-7>
46. Verdoodt, D., Van Camp, G., Ponsaerts, P., & Van Rompaey, V. (2021). On the pathophysiology of DFNA9: Effect of pathogenic variants in the COCH gene on inner ear functioning in human and transgenic mice. *Hearing Research*, 401, 108162. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2020.108162>
47. Yao, J., Py, B. F., Zhu, H., Bao, J., & Yuan, J. (2010). Role of protein misfolding in DFNA9 hearing loss. *Journal of Biological Chemistry*, 285(20), 14909–14919. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.106724>
48. Nagy, I., Horváth, M., Trexler, M., Répássy, G., & Patthy, L. (2004). A novel COCH mutation, V104del, impairs folding of the LCCL domain of cochlin and causes progressive hearing loss. *Journal of Medical Genetics*, 41(1), e9. <https://doi.org/10.1136/jmg.2003.012286>
49. Bae, S. H., Robertson, N. G., Cho, H. J., et al. (2014). Identification of pathogenic mechanisms of COCH mutations, abolished cochlin secretion, and intracellular aggregate formation: Genotype–phenotype correlations in DFNA9 deafness and vestibular disorder. *Human Mutation*, 35(12), 1506–1513. <https://doi.org/10.1002/humu.22701>
50. Khetarpal, U., Schuknecht, H. F., Gacek, R. R., & Holmes, L. B. (1991). Autosomal dominant sensorineural hearing loss: Pedigrees, audiologic findings, and temporal bone findings in two kindreds. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 117(9), 1032–1042. <https://doi.org/10.1001/archotol.1991.01870210104022>
51. Linthicum, F. H., Fayad, J., Otto, S. R., Galey, F. R., & House, W. F. (1991). Cochlear

- implant histopathology. *American Journal of Otology*, 12(4), 245–311.
52. Robijn, S. M. M., Smits, J. J., Sezer, K., et al. (2022). Genotype-phenotype correlations of pathogenic COCH variants in DFNA9: A HuGE systematic review and audiometric meta-analysis. *Biomolecules*, 12(2), 220. <https://doi.org/10.3390/biom12020220>
53. Cabanillas, R., Diñeiro, M., Cifuentes, G. A., et al. (2018). Comprehensive genomic diagnosis of non-syndromic and syndromic hereditary hearing loss in Spanish patients. *BMC Medical Genomics*, 11(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s12920-018-0375-5>
54. Fowler, A., Mahamdallie, S., Ruark, E., et al. (2016). Accurate clinical detection of exon copy number variants in a targeted NGS panel using DECoN. *Wellcome Open Research*, 1, 20. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.10069.1>
55. Castillo Martín, F. del, Baquero Artigao, F., Calle Cabrera, T. de la, et al. (2012). Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la otitis media aguda. *Pediatría de Atención Primaria*, 14(55), 195–205. <https://doi.org/10.4321/S1139-76322012000400002>
56. Corriols-Noval, P., López Simón, E. C., Cadiñanos, J., et al. (2022). Clinical impact of genetic diagnosis of sensorineural hearing loss in adults. *Otology & Neurotology*, 43(10), 1125–1136. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000003706>
57. Alonso, A. V., Aguado, R. G., Camerano, A. M., Enseñat, J. F., de la Fuente, O., & Angulo, C. M. (2025). Hearing and vestibular impairment related to a variant (c.263G>C) of the COCH gene. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 172(3), 982–992. <https://doi.org/10.1002/ohn.1074>
58. Reda del Barrio, S., de Vergas Gutiérrez, J., Quesada-Espinosa, J. F., et al. (2023). Rendimiento diagnóstico del estudio genético en adultos con hipoacusia neurosensorial. *Acta Otorrinolaringológica Española*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2023.10.003>
59. Maca-Meyer, N., Sánchez-Velasco, P., Flores, C., et al. (2003). Y chromosome and mitochondrial DNA characterization of Pasiegos, a human isolate from Cantabria (Spain). *Annals of Human Genetics*, 67(4), 329–339. <https://doi.org/10.1046/j.1469-1809.2003.00045.x>
60. Cardoso, S., Zarrabeitia, M. T., Valverde, L., Odriozola, A., Alfonso-Sánchez, M. Á., & de Pancorbo, M. M. (2010). Variability of the entire mitochondrial DNA control region in a human isolate from the Pas Valley (northern Spain). *Journal of Forensic*

- Sciences*, 55(5), 1196–1201. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2010.01440.x>
61. Gu, X., Su, W., Tang, M., Guo, L., Zhao, L., & Li, H. (2016). Massively parallel sequencing of a Chinese family with DFNA9 identified a novel missense mutation in the LCCL domain of COCH. *Neural Plasticity*, 2016, 5310192. <https://doi.org/10.1155/2016/5310192>
62. Oh, K. S., Walls, D., Yoo, S. J., et al. (2022). COCH-related autosomal dominant nonsyndromic hearing loss: A phenotype–genotype study. *Human Genetics*, 141(3–4), 889–901. <https://doi.org/10.1007/s00439-021-02368-y>
63. Wang, Q., Fei, P., Gu, H., Zhang, Y., Ke, X., & Liu, Y. (2017). Different phenotypes of the two Chinese probands with the same c.889G>A (p.C162Y) mutation in COCH gene verify different mechanisms underlying autosomal dominant nonsyndromic deafness 9. *PLoS ONE*, 12(1), e0170011. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170011>
64. National Center for Biotechnology Information. (2025). ClinVar: [VCV000017023.134]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000017023.134>
65. Mikstiene, V., Jakaitiene, A., Byckova, J., et al. (2016). The high frequency of GJB2 gene mutation c.313_326del14 suggests its possible origin in ancestors of Lithuanian population. *BMC Genetics*, 17, 45. <https://doi.org/10.1186/s12863-016-0354-9>
66. Boothe, M., Morris, R., & Robin, N. (2020). Stickler syndrome: A review of clinical manifestations and the genetics evaluation. *Journal of Personalized Medicine*, 10(3), 105. <https://doi.org/10.3390/jpm10030105>
67. National Center for Biotechnology Information. (2025). ClinVar: [VCV000009631.9]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000009631.9>
68. McDermott, J. H., Wolf, J., Hoshitsuki, K., et al. (2022). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for the use of aminoglycosides based on MT-RNR1 genotype. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 111(2), 366–372. <https://doi.org/10.1002/cpt.2309>
69. Shugg, T., Pasternak, A. L., & Luzum, J. A. (2022). Comparison of clinical pharmacogenetic recommendations across therapeutic areas. *Pharmacogenetics and Genomics*, 32(2), 51–59. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000452>
70. Davis, A., McMahon, C. M., Pichora-Fuller, K. M., et al. (2016). Aging and hearing health: The life-course approach. *The Gerontologist*, 56(Suppl 2), S256–S267.

<https://doi.org/10.1093/geront/gnw033>

71. Usami, S. ichi, Takahashi, K., Yuge, I., et al. (2003). Mutations in the COCH gene are a frequent cause of autosomal dominant progressive cochleo-vestibular dysfunction, but not of Meniere's disease. *European Journal of Human Genetics*, 11(10), 744–748. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201043>
72. Baek, J. I., Cho, H. J., Choi, S. J., et al. (2010). The Trp117Arg mutation of the COCH gene causes deafness in Koreans. *Clinical Genetics*, 77(4), 399–403. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01362.x>
73. Tsukada, K., Ichinose, A., Miyagawa, M., et al. (2015). Detailed hearing and vestibular profiles in the patients with COCH mutations. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 124(Suppl 1), 100S–110S. <https://doi.org/10.1177/0003489415573074>
74. Alberts, B. B. G. T., Selen, L. P. J., Verhagen, W. I. M., Pennings, R. J. E., & Medendorp, W. P. (2018). Bayesian quantification of sensory reweighting in a familial bilateral vestibular disorder (DFNA9). *Journal of Neurophysiology*, 119(3), 1209–1221. <https://doi.org/10.1152/jn.00082.2017>
75. Janssens de Varebeke, S. P. J., Topsakal, V., Van Camp, G., & Van Rompaey, V. (2021). Genotype-phenotype correlation study in a large series of patients carrying the p.Pro51Ser (p.P51S) variant in COCH (DFNA9). Part II: A prospective cross-sectional study of the vestibular phenotype in 111 carriers. *Ear and Hearing*, 42(6). <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000001070>
76. Janssens de Varebeke, S., Topsakal, V., Van Camp, G., & Van Rompaey, V. (2019). A systematic review of hearing and vestibular function in carriers of the Pro51Ser mutation in the COCH gene. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 276(5), 1251–1262. <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05322-x>
77. Moyaert, J., Dobbels, B., Peetermans, O., et al. (2023). Etiologies and hearing status in bilateral vestibulopathy: A retrospective study of 315 patients. *Frontiers in Neurology*, 14, 1271012. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1271012>
78. Hermann, R., Ionescu, E. C., Dumas, O., Tringali, S., Truy, E., & Tilikete, C. (2018). Bilateral vestibulopathy: Vestibular function, dynamic visual acuity and functional impact. *Frontiers in Neurology*, 9, 555. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00555>
79. Agrawal, Y., Pineault, K. G., & Semenov, Y. R. (2018). Health-related quality of life and economic burden of vestibular loss in older adults. *Laryngoscope Investigative*

- Otolaryngology*, 3(1), 8–15. <https://doi.org/10.1002/lio2.129>
80. Fransen, E., Verstreken, M., Verhagen, W. I. M., et al. (1999). High prevalence of symptoms of Menière's disease in three families with a mutation in the COCH gene. *Human Molecular Genetics*, 8(8), 1425–1429. <https://doi.org/10.1093/hmg/8.8.1425>
81. Kim, B. J., Kim, A. R., Han, K. H., et al. (2016). Distinct vestibular phenotypes in DFNA9 families with COCH variants. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 273(10), 2993–3002. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3885-1>
82. Verstreken, M., Declau, F., Wuyts, F. L., et al. (2001). Hereditary otovestibular dysfunction and Ménière's disease in a large Belgian family is caused by a missense mutation in the COCH gene. *Otology & Neurotology*, 22(6), 874–881. <https://doi.org/10.1097/00129492-200111000-00028>
83. Sanchez, E., López-Escámez, J. A., López-Nevot, M. A., López-Nevot, A., Cortes, R., & Martin, J. (2004). Absence of COCH mutations in patients with Meniere disease. *European Journal of Human Genetics*, 12(1), 75–78. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201065>
84. Calzada, A. P., Lopez, I. A., Parrazal, L. B., Ishiyama, A., & Ishiyama, G. (2012). Cochlin expression in vestibular endorgans obtained from Meniere's disease patients. *Cell and Tissue Research*, 350(2), 373–384. <https://doi.org/10.1007/s00441-012-1481-x>
85. Bischoff, A. M. L. C., Huygen, P. L. M., Kemperman, M. H., et al. (2005). Vestibular deterioration precedes hearing deterioration in the P51S COCH mutation (DFNA9): An analysis in 74 mutation carriers. *Otology & Neurotology*, 26(5), 918–925. <https://doi.org/10.1097/01.mao.0000185048.84641.e3>
86. Soh, Z., Richards, A. J., McNinch, A., Alexander, P., Martin, H., & Snead, M. P. (2022). Dominant Stickler syndrome. *Genes*, 13(6), 1089. <https://doi.org/10.3390/genes13061089>
87. Ger, T. Y., Lien, K. H., & Chi, C. C. (2023). Association of psoriasis with hearing loss: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. <https://doi.org/10.1177/12034754231177613>
88. Jeong, S. S., Shih, M. C., Rizk, H. G., & Lambert, P. R. (2022). Otologic manifestations of psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Otology & Neurotology*, 43(7), 742–752. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000003597>

89. Xia, M., Zhang, H. B., Liu, F., Yin, H. Y., & Xu, A. T. (2008). Impaired CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell activity in the peripheral blood of patients with autoimmune sensorineural hearing loss. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 265(9), 1027–1033. <https://doi.org/10.1007/s00405-007-0565-9>
90. Zhou, Y., Yuan, J., Zhou, B., et al. (2011). The therapeutic efficacy of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells on experimental autoimmune hearing loss in mice. *Immunology*, 133(1), 133–140. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2011.03421.x>
91. Ertugrul, G., Ertugrul, S., & Soylemez, E. (2020). Evaluation of audiovestibular system in psoriasis patients without joint involvement. *Dermatologic Therapy*, 33(3), e13396. <https://doi.org/10.1111/dth.13396>
92. Karabulut, H., Karadag, A. S., Dagli, M., Acar, B., Babademez, M., Sahin, Y., & Karasen, R. (2009). Investigation of hearing and outer hair cell function of cochlea in patients with psoriasis. *Journal of International Advanced Otology*, 6.
93. Feldman, S. R. (2025). Psoriasis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. In T. W. Post (Ed.), *UpToDate*. <https://www.uptodate.com>
94. Faundes, V., Pardo, R. A., & Castillo Taucher, S. (2012). Genética de la sordera congénita. *Medicina Clínica*, 139(10), 446–451. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2012.02.014>
95. Read, A. P., & Newton, V. E. (1997). Waardenburg syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 34(8), 656–665. <https://doi.org/10.1136/jmg.34.8.656>
96. Zhang, K., Fried, J., Nguyen, S. A., Meyer, T. A., & White, D. R. (2022). Dysfunction of the auditory system in children with hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Ear and Hearing*, 43(1), 23–31. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000001082>
97. Sammaritano, L. R. (2020). Antiphospholipid syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 34(1), 101463. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.101463>
98. Mouadeb, D. A., & Ruckenstein, M. J. (2005). Antiphospholipid inner ear syndrome. *The Laryngoscope*, 115(5), 879–883. <https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000158666.15447.37>
99. Vyse, T., Luxon, L. M., & Walport, M. J. (1994). Audiovestibular manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Journal of Laryngology and Otology*, 108(1), 57–59.

<https://doi.org/10.1017/S0022215100125848>

100. de Varebeke, S. P. J., Termote, B., Van Camp, G., et al. (2014). Focal sclerosis of semicircular canals with severe DFNA9 hearing impairment caused by a P51S COCH-mutation: Is there a link? *Otology & Neurotology*, 35(6), 1077–1086. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000000283>
101. Hildebrand, M. S., Tack, D., DeLuca, A., et al. (2009). Mutation in the COCH gene is associated with superior semicircular canal dehiscence. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 149A(2), 280–285. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32618>
102. Fehrmann, M. L. A., Meijer, F. J. A., Mylanus, E. A. M., Pennings, R. J. E., Lanting, C. P., & Huinck, W. J. (2025). Evaluating cochlear implant outcomes in DFNA9 subjects: A comprehensive study on cerebral white matter lesions and vestibular abnormalities. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 282(1), 183–191. <https://doi.org/10.1007/s00405-024-08933-1>
103. Manrique, M., Ramos, Á., de Paula Vernetta, C., et al. (2019). Guía clínica sobre implantes cocleares. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 70(1), 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2017.10.007>
104. Weinreich, H. M., Francis, H. W., Niparko, J. K., & Chien, W. W. (2014). Techniques in cochlear implantation. *Operative Techniques in Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 25(4), 312–320. <https://doi.org/10.1016/j.otot.2014.09.002>
105. U.S. Food and Drug Administration. (2019). *Programmable CSF shunts and magnetic field interference with implanted hearing devices — Letter to health care providers*. <https://www.fda.gov/medical-devices/cerebral-spinal-fluid-csf-shunt-systems/magnetic-field-interference-programmable-csf-shunts>
106. Xu, H., Wang, Z. X., Liu, F., Tan, G. W., Zhu, H. W., & Chen, D. H. (2013). Programmable shunt valves for the treatment of hydrocephalus: A systematic review. *European Journal of Paediatric Neurology*, 17(5), 454–461. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.04.001>
107. Macielak, R. J., Selleck, A. M., Kocharyan, A., et al. (2023). Approach to cochlear implantation in patients with ventriculoperitoneal shunts. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 168(6), 1485–1493. <https://doi.org/10.1002/ohn.220>
108. Vermeire, K., Brokx, J. P. L., Wuyts, F. L., et al. (2006). Good speech recognition and quality-of-life scores after cochlear implantation in patients with

- DFNA9. *Otology & Neurotology*, 27(1), 44–49.
<https://doi.org/10.1097/01.mao.0000187240.33712.01>
109. Lazard, D. S., Vincent, C., Venail, F., et al. (2012). Pre-, per- and postoperative factors affecting performance of postlinguistically deaf adults using cochlear implants: A new conceptual model over time. *PLoS ONE*, 7(11), e48739. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048739>
110. Blamey, P., Arndt, P., Bergeron, F., et al. (1996). Factors affecting auditory performance of postlinguistically deaf adults using cochlear implants. *Audiology and Neurotology*, 1(5), 293–306. <https://doi.org/10.1159/000259212>
111. Moyaert, J., Gilles, A., Ramekers, D., et al. (2025). Cochlear health in a cohort of cochlear implant users carrying the p.Pro51Ser variant in the COCH gene (DFNA9): A cross-sectional study evaluating the changes in the electrically evoked compound action potential (eCAP). *Hearing Research*, 460, 109240. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2025.109240>
112. Jahn, K. N., & Arenberg, J. G. (2020). Identifying cochlear implant channels with relatively poor electrode-neuron interfaces using the electrically evoked compound action potential. *Ear and Hearing*, 41(4), 961. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000844>
113. van de Berg, R., Ramos, A., van Rompaey, V., et al. (2020). The vestibular implant: Opinion statement on implantation criteria for research. *Journal of Vestibular Research*, 30(3), 213–223. <https://doi.org/10.3233/VES-200701>
114. Ramos de Miguel, A., Falcon Gonzalez, J. C., & Ramos Macias, A. (2017). Vestibular response to electrical stimulation of the otolith organs. Implications in the development of a vestibular implant for the improvement of the sensation of gravitoinertial accelerations. *Journal of International Advanced Otology*, 13(2), 154–161. <https://doi.org/10.5152/iao.2017.4216>
115. Fornos, A. P., van de Berg, R., Armand, S., et al. (2019). Cervical myogenic potentials and controlled postural responses elicited by a prototype vestibular implant. *Journal of Neurology*, 266(Suppl 1), 33–41. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09491-x>

116. Starkov, D., Guinand, N., Lucieer, F., et al. (2020). Restoring the high-frequency dynamic visual acuity with a vestibular implant prototype in humans. *Audiology and Neurotology*, 25(1–2), 91–95. <https://doi.org/10.1159/000503677>
117. Phillips, C., Ling, L., Oxford, T., et al. (2015). Longitudinal performance of an implantable vestibular prosthesis. *Hearing Research*, 322, 200–211. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2014.09.003>
118. Guyot, J. P., & Perez Fornos, A. (2019). Milestones in the development of a vestibular implant. *Current Opinion in Neurology*, 32(1), 145–153. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000639>
119. Johns Hopkins University. (2024). *First-in-human early feasibility study of safety, tolerability and efficacy for a multichannel vestibular implant in individuals with bilateral severe-to-profound loss of vestibular sensation* (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02725463). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02725463>
120. van de Berg, R., Lucieer, F., Guinand, N., et al. (2017). The vestibular implant: Hearing preservation during intralabyrinthine electrode insertion—A case report. *Frontiers in Neurology*, 8, 137. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00137>
121. Guinand, N., van de Berg, R., Ranieri, M., et al. (2015). Vestibular implants: Hope for improving the quality of life of patients with bilateral vestibular loss. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2015, 7192–7195. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7320051>
122. De Vrieze, E., Peijnenborg, J., Martin, J. C., et al. (2020). Allele-specific antisense oligonucleotide therapy for dominantly inherited hearing impairment DFNA9. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.09.29.316364>
123. de Vrieze, E., Cañas Martín, J., Peijnenborg, J., et al. (2021). AON-based degradation of c.151C>T mutant COCH transcripts associated with dominantly inherited hearing impairment DFNA9. *Molecular Therapy – Nucleic Acids*, 24, 274–283. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.02.033>
124. Picciani, R., Desai, K., Guduric-Fuchs, J., Cogliati, T., Morton, C. C., & Bhattacharya, S. K. (2007). Cochlin in the eye: Functional implications. *Progress in Retinal and Eye Research*, 26(5), 453–469. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2007.06.002>

125. Bischoff, A. M. L. C., Pauw, R. J., Huygen, P. L. M., et al. (2007). Vertical corneal striae in families with autosomal dominant hearing loss: DFNA9/COCH. *American Journal of Ophthalmology*, 143(5), 847–852. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.01.037>
126. Lee, E. S., Gabelt, B. T., Faralli, J. A., et al. (2010). COCH transgene expression in cultured human trabecular meshwork cells and its effect on outflow facility in monkey organ cultured anterior segments. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(4), 2060–2066. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4521>
127. Lv, J., Wang, H., Cheng, X., Chen, Y., Wang, D., Zhang, L., Cao, Q., Tang, H., Hu, S., Gao, K., Xun, M., Wang, J., Wang, Z., Zhu, B., Cui, C., Gao, Z., Guo, L., Yu, S., Jiang, L., Yin, Y., ... Shu, Y. (2024). AAV1-hOTOF gene therapy for autosomal recessive deafness 9: A single-arm trial. *The Lancet*, 403(10441), 2317–2325. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02874-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02874-X)
128. Jiang, L., Wang, D., He, Y., & Shu, Y. (2023). Advances in gene therapy hold promise for treating hereditary hearing loss. *Molecular Therapy*, 31(4), 934–950. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2023.02.001>

9. FUENTES DE FINANCIACIÓN

No existen fuentes de financiación para este estudio.

10. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Se obtuvo consentimiento informado por escrito de todos los pacientes y familiares. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos y Productos Sanitarios de Cantabria (CEIM) bajo el código 2023.133 y se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

11. ANEXOS

Anexo 1: Artículo publicado en la revista Otolaryngology–Head and Neck Surgery titulado “Hearing and Vestibular Impairment Related to a Variant (c.263G>C) of the *COCH* Gene”.

Anexo 2: Comunicación oral en el XXX Congreso de la sociedad de otorrinolaringología de Castilla y León, Cantabria y La Rioja titulada “Disfunción vestibular en pacientes con mutaciones en el gen COCH (DFNA9)”.

Anexo 3: Comunicación póster en el 7th Congress of European ORL-HNS titulada “Vestibular Impairment in Patients with COCH Gene Mutations (DFNA9)”.

Anexo 1

Original Research—Otolaryngology/Neurotology



Otolaryngology—
Head and Neck Surgery
2024, Vol. 00(00) 1–11
© 2024 American Academy of
Otolaryngology—Head and Neck
Surgery Foundation.
DOI: 10.1002/otoj.1074
<http://otojournal.org>
WILEY

Hearing and Vestibular Impairment Related to a Variant (c.263G>C) of the COCH Gene

Aida Veiga Alonso, MD¹ , Rocío González Aguado, PhD¹ ,
Andrea Martínez Camerano, MD¹ ,
Julia Fernández Enseñat, MD¹ ,
Esther Onecha de la Fuente, PhD^{2,3} , and
Carmelo Morales Angulo, PhD^{1,3,4}

Abstract

Objective. To ascertain pathogenic variants frequency and type in the *COCH* gene among Cantabrian patients with nonsyndromic hereditary hearing loss (HL), and to understand their cochleovestibular manifestations.

Study Design. An observational study on patients with postlingual nonsyndromic sensorineural hearing loss (SNHL), who underwent a genetic study using next-generation sequencing (gene panel) in the otolaryngology clinics between January 2019 and December 2023.

Setting. Referral center Marqués de Valdecilla University Hospital in Santander (Spain).

Methods. A cohort of 248 otolaryngologic clinic-referred patients suspected of genetic SNHL underwent sequencing analysis targeting 231 genes.

Results. A likely pathogenic or pathogenic variant causing HL was found in 57 (22.8%) patients. Among them, 7 (2.8%) were heterozygous carriers of the c.263G>C variant in the LCCL domain of the *COCH* gene, included as index cases. Subsequent familial segregation studies were performed. A total of 22 genetically and clinically studied patients were included. All but 3 family members displayed bilateral progressive SNHL starting in adulthood. Thirteen patients reported instability, but none met Meniere's disease criteria.

Conclusion. *COCH* gene variants are frequent in Cantabria. A variant with pathogenic evidence (c.263G>C in the LCCL domain) was detected. The phenotype observed is similar to a subgroup of patients with other variants described in the same functional domain: progressive SNHL and instability secondary to vestibular hypofunction.

Keywords

dizziness, genetics, hypoacusis, otology, otoneurology

Received September 19, 2024; accepted November 16, 2024.

In childhood, the most frequent cause of permanent hearing impairment across all populations is genetic, primarily due to the high prevalence of *GJB2* gene mutations. In adults, the leading cause is presbycusis, although a genetic predisposition may exist.¹ No specific gene has been commonly identified as causing genetic sensorineural hearing loss (SNHL) in adults. Researchers have identified more than 150 genes associated with nonsyndromic hearing loss (NSHL),² including the *COCH* gene. Mutations in *COCH* cause late-onset, progressive autosomal dominant (AD) sensorineural NSHL associated with vestibular malfunction, known as DFNA9.^{3,4}

The *COCH* gene encodes cochlin, an extracellular matrix protein detected in the spiral limbus, spiral ligament of the cochlea, and the stroma of the ampullary crest of the vestibular system.⁵ Mutated cochlin may fold abnormally, disrupting its stability or interaction with other matrix components.^{3,6} In DFNA9 patients, there is a notable decrease in cochlin-expressing cells and an increase in mucopolysaccharide deposits obstructing cochlear and vestibular nerve channels.⁷ Histopathological analysis of the temporal bones in *COCH* gene mutation patients reveals acidophilic deposits along the bony spiral lamina, spiral limbus, and spiral ligament.^{7,8} Degeneration of the organ of Corti is detected in older patients. The correlation between acidophilic deposit locations and

¹Department of Otolaryngology, Marqués de Valdecilla University Hospital, Santander, Spain

²Department of Genetics, Marqués de Valdecilla University Hospital, Santander, Spain

³Cell Cycle, Stem Cell Fate and Cancer Laboratory, Institute for Research Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, Spain

⁴Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, University of Cantabria, Santander, Cantabria, Spain

Corresponding Author:

Aida Veiga Alonso, MD, Avenida de Valdecilla s/n, 39008 Santander, Spain.
Email: aidaveigaa@gmail.com

COCH gene expression sites suggests that cochlin may be a component of these deposits.

Previous reports show that mutations in the *COCH* gene cause hearing loss (HL) with onset between adolescence and adulthood, initially affecting high frequencies, rapidly progressing (0.7-7 dB annually), and extending to all frequencies.⁴ Hearing impairment may be accompanied by tinnitus. Vestibular studies often reveal vestibular hypofunction.⁴ In some patients, cochleovestibular symptoms resemble Ménière's disease (MD).⁹ While MD typically involves fluctuating HL affecting low frequencies, some disorders classified as MD could be due to *COCH* gene mutations.^{9,10}

Our study aimed to determine the frequency of pathogenic or likely pathogenic (LP) *COCH* gene variants in a population with suspected genetic HL in northern Spain and to describe the clinical characteristics of the identified variants.

Methods

A cohort of 248 patients with postlingual NSHL evaluated at the Otolaryngology Department of Marqués de Valdecilla University Hospital (HUMV) in Santander (Cantabria), a referral hospital serving approximately 570,000 people, was included in the study from 2019 to 2023. They underwent genetic analysis using next-generation sequencing (NGS). The patient selection criteria for the genetic study were:

- Bilateral SNHL, is defined when the average auditory thresholds at conversational frequencies (500, 1000, and 2000 Hz) exceed 20 dB.
- Suspected genetic origin of HL based on audiometric profile, HL intensity, and family history.

Family segregation analysis was conducted in index cases with *COCH* gene variants, including affected and unaffected relatives, to determine the variant's behavior in inner ear disease.

For each individual, medical history, presence of dizziness/instability, tinnitus, and HL were assessed. HL data included onset age, mode of onset (abrupt or progressive), involvement (unilateral or bilateral, symmetric or asymmetric), progression (stable or progressive), and other otologic symptoms. Vestibular symptoms' data included onset age, mode of onset (abrupt or progressive), involvement (unilateral or bilateral), and presence of instability or vertigo episodes.

Tonal audiometry was conducted for affected individuals and those reporting normal hearing to rule out subclinical hearing deficits. The HL degree was classified following the criteria of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)¹: slight (16-25 dB), mild (26-40 dB), moderate (41-55 dB), moderately severe (56-70 dB), severe (71-90 dB), or profound (91 dB or greater). Configuration of HL as seen on audiometric analysis: sloping, flat, rising (low

frequency), or midfrequency (cookie-bite) loss.¹ Progression of hypoacusis was measured in the index cases using the mean difference in conversational thresholds in both ears in the first hearing test compared with the latest. An HL rate was calculated by dividing the mean loss of both ears between the years of follow up.

Vestibular system exploration was performed through video-head impulse test (v-HIT) and/or videonystagmography (VNG) in all patients except 3. Imaging techniques for skull base and inner ear assessment were computerized tomography scan (CT) and/or magnetic resonance imaging (MRI).

In some patients, additional tests such as complete blood count, biochemical profile, and elemental and urine sediment, were requested to rule out syndromic HL.

Genetic analysis was performed using NGS, specifically sequencing a custom panel of genes associated with HL (**Table 1**), including the *COCH* gene. Genomic DNA was obtained from peripheral blood. The workflow involved capturing genes of interest with RNA probes using SureSelect technology (Agilent Technologies Inc) and sequencing with the Illumina MiSeq system.

Bioinformatics analysis used Alissa software, integrating BWAmem for sequence alignment against the reference genome (hg19) and SAMtools to generate BAM files. Genetic variants were filtered based on alignment and genotyping quality metrics. Copy number variations were detected with an adapted version of DECoN.¹²

Variants with low mapping quality, strand bias, or those classified as benign or probably benign in ClinVar and HGMD were discarded. Variants were annotated using functional (Ensembl, CCDS, RefSeq, Pfam), populational (dbSNP, gnomAD, 1000 Genomes, ESP6500, ExAC), disease-related (ClinVar, HGMD Professional), and hereditary disease databases (OMIM, Orphanet, GeneReviews).

Variants were classified into 5 categories: pathogenic (P), LP, variants of unknown significance, likely benign, and benign (B), following ACMG and ACMG/Association for Molecular Pathology (AMP) guidelines for genetic HL and variant interpretation.¹³

For selected cases, the detection of large deletions in the *GJB6* gene was expanded by fragment analysis according to the methodology of del Castillo et al.¹⁴ Relatives were studied using Sanger sequencing with custom primers (**Figure 1**) in the HUMV molecular genetics unit.

Written informed consent was obtained from all patients and relatives. The study was approved by the Ethical Committee for Research with Medicines and Health Products of Cantabria under code 2023.133 and conducted ethically per the World Medical Association Declaration of Helsinki.

Results

At least one causative variant for HL was identified in 57 (22.8%) out of the 248 patients in the cohort. In 7 of them

Table 1. Panels of Genes Used in Our Investigation Procedure

| Panel | Genes |
|--|---|
| External lab Years: 2019 Patients (n): 98 Genes (n): 229 | ABHD12, ACTB, ACTG1, ADGRV1, AIFM1, ALMS1, AMMEC1, ANKH, API51, ATP1A3, ATP6V0A4, ATP6V1B1, BCAP31, BCS1L, BRAF, BSND, CABP2, CACNA1D, CCDC50, CDH23, EACAM16, CHD7, CIB2, CISD2, CLCNKA, CLCNKB, CLDN14, CLPP, CLRNI, COCH, COL2A1, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6, COL9A1, COL9A2, COL11A1, COL11A2, COLECI1, DCAF17, DDX11, DIABLO, DIAPH1, DNMT1, ECHS1, EDN3, EDNRB, EPS8L2, ESPN, ESRRB, EYAI, EYA4, FGFR3, FTO, GATA3, GIPC3, GJB2, GJB3, GJB6, GPSM2, GRHL2, GRXCR1, GSDME, HARS1, HARS2, HGF, HOMER2, HOXA1, HOXB1, HSD17B4, ILDR1, KARS1, KCNE1, KCNJ10, KCNQ1, KCNQ4, LARS2, LHFP5, LHX3, LOXHD1, LRP2, LRTOPT, MARVELD2, MASPI, MIR96, MITF, MSRB3, MT-CO1, MT-RNRI, MT-TH, MT-TK, MT-TLI, MT-TSI, MYH9, MYH14, MYO3A, MYO6, MYO7A, MYO15A, NARS2, NDP, NLRP3, OPA1, OSBPL2, OTOA, OTOF, OTOG, OTOGL, P2RX2, PAX3, PCDH15, PDZD7, PEX1, PEX2, PEX3, PEX5, PEX6, PEX26, PJVK, POGZ, POU3F4, POU4F3, PRPS1, PTPN11, PTPRQ, RAF1, RDX, RMND1, SALL1, SERAC1, SERPINB6, SIX1, SLC17A8, SLC19A2, SLC26A4, SLC33A1, SLC52A2, SLTRK6, SMPX, SNAI2, SOX10, SPATA5, STRC, SYNE4, TBC1D24, TECTA, TIMM8A, TJP2, TMCI, TMEM132E, TMIE, TMPRSS3, TPRN, TRIOBP, TRPV4, TSPEAR, USH1C, USH1G, USH2A, WFS1, WHRN, XYLT2, ADCY1, AP3DI, ATP2B2, ATP6V1B2, BDPI, CCS, CD151, CD164, CDC14A, CLIC5, COL9A2, COQ6, CRYM, DCDC2, DIAPH3, DSPP, ELMOD3, EPS8, ERA1, EXOSC2, FBLN1, FGFR1, FGFR2, FOXI1, GRXCR2, GSTP1, GTF2IRD1, HMX2, HMX3, KITLG, MAF, MAPB, MARS2, MCM2, MT-CO3, MT-TE, MT-TS2, NDUFA13, NFIX, PANX1, PMP22, PNPT1, POLD1, PSIP1, PTPRD, RAI1, RIPOR2, ROR1, S1PR2, SEMA3E, SIX5, SLC4A11, SLC9A1, SLC22A4, SLC26A5, SLC44A4, TBL1XR1, TK2, TMPRSS5, TNC, TUBB4B, TWIST1, WBP2, YWHAH |
| Panel HUMV v1 Years: 2020-2021 Patients (n): 188 Genes (n): 188 | ABHD12, ACTB, ACTG1, ADCY1, ADGRV1, AIFM1, ALMS1, ANKH, API51, ATP1A3, ATP2B2, ATP6V1B1, ATP6V1B2, BCAP31, BCS1L, BDPI, BRAF, BSND, CABP2, CACNA1D, CCDC50, CDH23, CEACAM16, CHD7, CIB2, CISD2, CLCNKA, CLCNKB, CLDN14, CLPP, CLRNI, COCH, COL11A1, COL11A2, COL2A1, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6, COL9A1, COL9A2, COL9A3, COQ6, CRYM, DCAF17, DCDC2, DDX11, GSDME, PJVK, DIABLO, DIAPH1, DIAPH3, DNMT1, DSPP, ECHS1, EDN3, EDNRB, ELMOD3, EPS8, EPS8L2, ESPN, ESRRB, EYAI, EYA4, RIPOR2, FBLN1, FGFB3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FOXII, FTO, GATA3, GIPC3, GJB2, GJB3, GJB6, GPSM2, GRHL2, GRXCR1, GRXCR2, GTF2IRD1, HARS2, HGF, HMX2, HMX3, HOMER2, HOXA1, HOXB1, HSD17B4, ILDR1, KARS1, KCNE1, KCNJ10, KCNQ1, KCNQ4, KITLG, LARS2, LHFP5, LHX3, LOXHD1, LRP2, LRTOPT, MAF, MARS2, MARVELD2, MASPI, MCM2, MIR96, MITF, MSRB3, MYH14, MYH9, MYO15A, MYO3A, MYO6, MYO7A, NARS2, NDP, NDUFA13, NFIX, NLRP3, OPA1, OSBPL2, OTOA, OTOF, OTOG, OTOGL, P2RX2, PAX1, PAX3, PCDH15, PDEIC, PDZD7, PEX1, PEX2, PEX3, PEX5, PEX6, PJVK, PLS1, PNPT1, POU3F4, POU4F3, PP1PK2, PRPS1, PTPN11, PTPRQ, RAF1, RAI1, RDX, REST, RIPOR2, RMND1, ROR1, S1PR2, SEMA3E, SERAC1, SERPINB6, SIX1, SIX5, SLC17A8, SLC19A2, SLC26A4, SLC33A1, SLC44A4, SLC4A11, SLC52A2, SLC52A3, SLC9A1, SLTRK6, SMPX, SNAI2, SOX10, SPATA5, SPNS2, STRC, SUCLA2, SYNE4, TBC1D24, TBL1XR1, TECTA, TIMM8A, TJP2, TK2, TMCI, TMEM126A, TMEM132E, TMIE, TMPRSS3, TMPRSS5, TNC, TP63, TPRN, TRIOBP, TRPV4, TSPEAR, USH1C, USH1G, USH2A, WBP2, WFS1, WHRN, XYLT2. |
| Panel HUMV v2 Years: 2022-2023 Patients (n): 119 Genes (n): 231 | ABHD12, ACTB, ACTG1, ADCY1, ADGRV1, AIFM1, ALMS1, AMMEC1, ANKH, API51, ATP1A3, ATP2B2, ATP6V0A4, ATP6V1B1, ATP6V1B2, BCAP31, BCS1L, BDPI, BRAF, BSND, BTD, CABP2, CACNA1D, CCDC50, CD164, CDC14A, CDH23, CEACAM16, CEP78, CHDS1, CHSY1, CIB2, CISD2, CLCNKA, CLCNKB, CLDN14, CLDN9, CLICK5, CLPP, CLRNI, CAR, COL11A1, COL11A2, COL2A1, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6, COL9A1, COL9A2, COL9A3, COQ6, CRYM, DCAF17, DCDC2, DDX11, DEVIL DIAPH1, DIAPH3, DLX5, DMXL2, DNMT1, DSPP, ECHS1, EDN3, EDNRB, ELMOD3, EPS8, EPS8L2, ERA1, ESPN, ESRRB, EYAI, EYA4, FBLN1, FDXR, FGFB3, FGFR2, FGFR3, RTM2, FOXII, FTO, GABI, GATA3, GIPC3, GJB2, GJB3, GJB6, GPRASP2, GPSM2, GRAP, GREB1L, GRHL2, GRXCR1, GRXCR2, GSDME, GTF2IRD1, HARS2, HGF, HMX2, HMX3, HOMER2, HOXA1, HOXA2, HOXB1, HSD17B4, ILDR1, KARS1, KCNE1, KCNJ10, KCNQ1, KCNQ4, KITLG, KMT2D, LARS2, LHFP5, LHX3, LMX1A, LOXHD1, LRP2, LRTOPT, MAF, MAN2B1, MANBA, MARS2, MARVELD2, MASPI, MCM2, MGP, MIR96, MITF, MPZL2, MSRB3, MYH14, MYH9, MYO15A, MYO3A, MYO6, MYO7A, NARS2, NDP, NDUFA13, NRX, NLRP3, OPA1, OSBPL2, OTOA, OTOF, OTOG, OTOGL, P2RX2, PAX1, PAX3, PCDH15, PDEIC, PDZD7, PEX1, PEX2, PEX3, PEX5, PEX6, PJVK, PLS1, PNPT1, POU3F4, POU4F3, PP1PK2, PRPS1, PTPN11, PTPRQ, RAF1, RAI1, RDX, REST, RIPOR2, RMND1, ROR1, S1PR2, SEMA3E, SERAC1, SERPINB6, SIX1, SIX5, SLC17A8, SLC19A2, SLC26A4, SLC33A1, SLC44A4, SLC4A11, SLC52A2, SLC52A3, SLC9A1, SLTRK6, SMPX, SNAI2, SOX10, SPATA5, SPNS2, STRC, SUCLA2, SYNE4, TBC1D24, TBL1XR1, TECTA, TIMM8A, TJP2, TK2, TMCI, TMEM126A, TMEM132E, TMIE, TMPRSS3, TMPRSS5, TNC, TP63, TPRN, TRIOBP, TRPV4, TSPEAR, TUBB4B, TWNK, USH1C, USH1G, USH2A, WBP2, WFS1, WHRN, XYLT2. |

Genes included in the panel NGS. The methodology by the external lab is described in Cabanillas et al.¹¹

Abbreviations: HUMV, Hospital Universitario Marques de Valdecilla; n, number; NGS, next-generation sequencing.

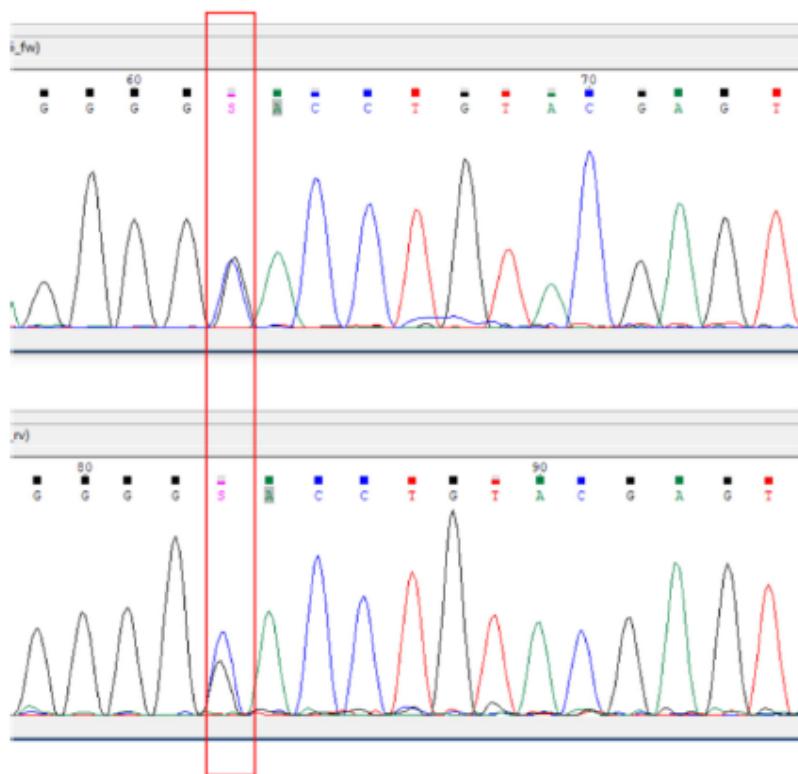


Figure 1. Sanger analysis. The graph shows the altered gene sequence located in the DNA.

(2.8% of the total), the variant c.263G>C, located in the LCCL domain of the *COCH* gene, was detected in heterozygosity. These patients, defined as index cases, reported a family history of HL with an AD inheritance pattern. Consequently, a segregation study was conducted among relatives, identifying 23 family cases, in which a variant of the *COCH* gene was found in 15 individuals. All of them exhibited a HL phenotype. On the other hand, the 8 family cases who tested negative for the variant did not exhibit a concordant phenotype. The genealogical trees of the studied families are shown in **Figure 2**. Thus, the cosegregation of this variant with the pathology was confirmed.

According to our study, the PP1 segregation criterion is conclusive for this genetic variant, allowing the reclassification from LP to pathogenic as established at the beginning in the index cases according to ACMG/AMP criteria.¹³ In final count, the variant c.263G>C supports the following ACMG criteria: PM2, PM5, PP3, PM1 and PP1.¹³

Among patients positive for the *COCH* gene ($n = 7$ index and $n = 15$ relatives), another pathogenic variants causing hypoacusis were detected in 6 patients, 3 of them being different variants in the *GJB2* gene (in carrier state),

2 relatives had the same variant in *COL2A1* gene, and one patient had a variant in *CLCNKB* gene (carrier state).

The variant showed a strong founder effect in the northern Spanish region of Cantabria (Pasiegos Valleys), where all the families are from. Among the 7 families, there was one instance of consanguinity involving deceased relatives. There were no reports of a family history involving craniofacial abnormalities, exposure to teratogens, or neonatal abnormalities.

Out of the 22 patients ($n = 7$ index and $n = 15$ relatives), 12 were female. The age of the patients at the time of the genetic study ranged from 15 to 81 years, with a median age of 64.15 years. The majority of the patients presented with moderate to severe SNHL with a descending profile, ranging from slight-moderate to profound, all of which were bilateral, although in 3 cases they were asymmetrical. Only 3 patients, the youngest (<38 years old), did not have HL when the family segregation genetic study was conducted. The subjective onset of HL was around the fifth to sixth decade of life, with margins between the third and seventh decade. Concerning the progression of the HL, all 7 index cases had a progression from a mild HL (but in one case who presented with a severe hypoacusis) in the first hearing evaluation to the mostly severe HL at the last

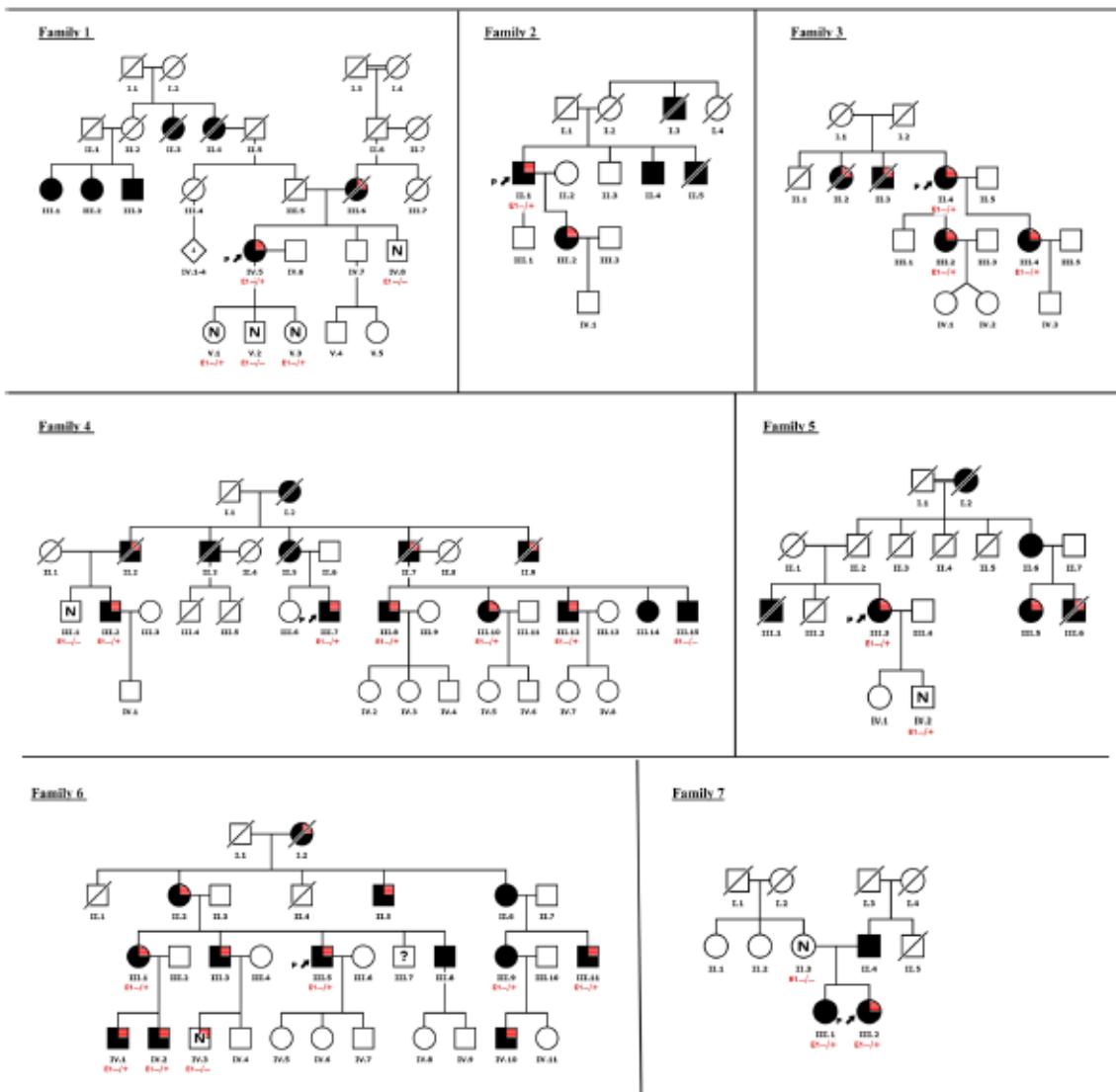


Figure 2. Genealogical trees of the index patients. P, index case; N, asymptomatic contrasted in otolaryngologic consultation; E1, variant c.263G>C genetic result. Black colored: Hypacusis. Small up-right square: Instability.

test. The mean HL rate was 2.25 dB/year, ranging from 0.75 to 3.12 dB/year. Clinical and objective dizziness was reported in all index patients except one, whose objective vestibular test (v-HIT and/or VNG) showed a right vestibular hypofunction, but he reported no symptoms. In the family subjects, only 2 patients had objective vestibular hypofunction (one bilateral and the other left hypofunction), not reporting symptoms. However, 6 out of the 15 familiar cases do report clinical instability without objective confirmation with v-HIT and/or VNG. Tinnitus was a symptom in half of the patients. In **Table 2**, the clinical, demographic, and genetic data are presented.

In **Figure 3** audiology and vestibular tests of the patients are displayed.

Imaging tests (CT and/or MRI) were performed on 5 index cases and 6 family members, all of which were normal except in 2 cases. One case had thickening of the stapes footplate as the only alteration, and the other had the occupation of the right tympanic cavity and mastoids, with the erosion of the scutum and ossicular chain.

Twelve patients had hearing aids (HA) adapted with a good response. Four patients were candidates for cochlear implant (CI), 2 of them rejected it, 1 was pending surgery at the moment of the study, and the other one who was

Table 2 Clinical, Demographic, and Genetic Data of Patients Carrying the Variant c.263G> of the COCH Gene

| Age at diagnose and sex | Genealogical identification | HL onset decade | SNHL grade at diagnose | Moderate- mod/sev R Mod/ sev- severe L | Objective vestibular hypofunction | Subjective vestibular hypofunction | Tinnitus | Treatment |
|-------------------------|-----------------------------|-----------------|------------------------|--|-----------------------------------|------------------------------------|----------|-----------------------|
| Subject 1: 52 F | Family I: IV5 | Fourth | | L | | Yes | Yes | B HA |
| Subject 2: 80 M | Family 2: II.1 | Fourth | | Profound R Cofosis L Profound B | B B | Yes Yes | No No | R HA Rejected CI B HA |
| Subject 3: 80 F | Family 3: II.4 | Sixth | | Severe-profound B Severe B | B L | Yes Yes | Yes Yes | L CI B HA |
| Subject 4: 75 M | Family 4: III.7 | Sixth | | Mod/sev- sev B | R R | Yes Yes | Yes Yes | B HA B HA |
| Subject 5: 74 F | Family 5: III.3 | Seventh | | Mild-moderate B | R R | No No | No No | None None |
| Subject 6: 60 M | Family 6: III.5 | Fifth | | Severe-profound B | No No | Yes Yes | Yes Yes | B HA Rejected CI |
| Subject 7: 43 F | Family 7: III.2 | Third | | Slight-moderate B | No No | No No | No No | None None |
| Relative 1: 81 M | Family 4: III.8 | Sixth | | Slight-moderate B | No No | No No | No No | None None |
| Relative 2: 49 F | Family 3: III.4 | Fifth | | - | X X | No No | No No | None None |
| Relative 3: 51 F | Family 3: III.2 | Fifth | | - | X X | No No | No No | None None |
| Relative 4: 24 F | Family 1: V.1 | No HL | | - | X X | No No | No No | None None |
| Relative 5: 15 F | Family 1: V.3 | No HL | | - | X X | No No | No No | None None |
| Relative 6: 71 M | Family 4: III.2 | Sixth | | Mod/sev-profound B | No No | No No | No No | B HA B HA |
| Relative 7: 75 M | Family 4: III.12 | Seventh | | Moderate-profound B | B B | No No | No No | B HA B HA |
| Relative 8: 80 F | Family 4: III.10 | Sixth | | Severe-profound B | No No | Yes Yes | Yes Yes | B HA B HA |
| Relative 9: 70 F | Family 6: III.12 | Sixth | | Mod/sev-profound B | No No | Yes Yes | Yes Yes | None None |
| Relative 10: 44 M | Family 6: IV.2 | No HL | | Slight-severe B | No No | Yes Yes | No No | None None |
| Relative 11: 54 M | Family 6: V.1 | Sixth | | Moderate-severe B | No No | Yes Yes | Yes Yes | B HA B HA |
| Relative 12: 73 F | Family 6: III.1 | Fifth | | Severe-profound B | X X | Yes Yes | Yes Yes | B HA B HA |
| Relative 13: 68 M | Family 6: III.11 | Fifth | | Cofosis R Severe L | No No | Yes Yes | Yes Yes | L HA Waiting for L CI |
| Relative 14: 45 F | Family 7: III.1 | No HL | | Slight-moderate B | L L | No No | Yes Yes | None None |
| Relative 15: 38 M | Family 5: IV2 | - | | - | No No | No No | No No | None None |

Abbreviations: B, bilateral; CI, cochlear implant; F, female; HA, hearing aid; HL, hearing loss; L, left; M, male; Mod/sev, moderately-severe; R, right; SNHL, sensorineural hearing loss.

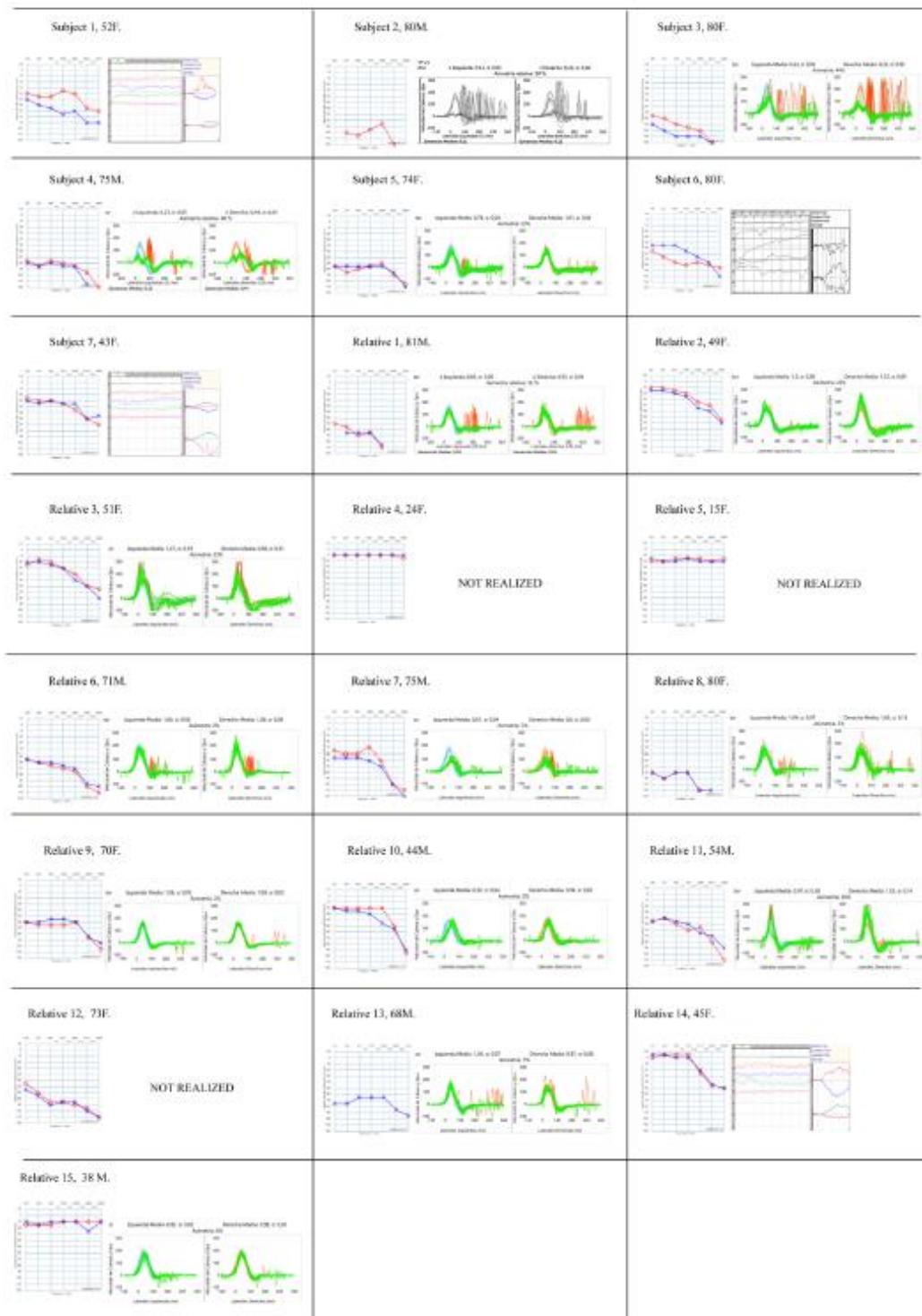


Figure 3. Audiometric and vestibular tests. In each patient's square, it is shown: age and sex, below them, on the left the audiometry, and on the right the vestibular test. F, female; M, male.

implanted had a good response in terms of adequate communication.

Discussion

In our study, mutations in the *COCH* gene were relatively common in patients with postlingual NSHL, at 2.8%, higher than the 1% found in other regions for AD NSHL cases.¹ Although cases of pathogenic variants in the *COCH* gene have been described on nearly all continents, most cases are in the Netherlands and Belgium, followed by the United States.⁴ None of our patients reported ancestry outside Northern Spain, suggesting that variant c.263G>C may be specific to this region. It has been detected in only 2 previous studies: 1 in Cantabria (including 2 of our cases),¹⁵ and another in Madrid,¹⁶ with no cases reported outside Spain. All participants in our study likely come from Cantabria's Pasiegos Valleys, known for being a "closed population with strong endogamy."¹⁷ This endogamy is supported by studies of polymorphic genetic markers in the human leukocyte antigen system, mitochondrial DNA, and Y chromosome, as well as a study showing low diversity in female lineages through mitochondrial DNA analysis of Pasiego individuals.¹⁸

In this investigation, we identified a heterozygous missense mutation c.263G>C within the LCCL domain of the *COCH* gene in 7 index patients and 15 relatives, most of whom (except 3 young patients with normal hearing at the time of the study) had by late-onset progressive SNHL and often vestibular dysfunction. This mutation, which causes a glycine-to-alanine substitution, cosegregated with the disease and was not found in public databases. Although the mechanisms by which DFNA9 mutations cause disease are still under investigation, several hypotheses exist. The *COCH* gene contains an LCCL domain (Limulus factor C, Cochlin, and late gestation lung protein LgII), 2 vWFA domains (von Willebrand factor A-like 1 and 2), and 2 Ivd domains (short intervening domains 1 and 2).¹⁹ Studies have linked mutations in the LCCL domain to structural changes in the extracellular matrix proteins of the cochlea and vestibular system, potentially due to either a lack of cochlin integration⁶ or its interactions with extracellular matrix components.^{3,5} Another theory suggests that mutant cochlin forms a stable dimer sensitive to reducing agents and can stabilize wild-type cochlin in the dimer conformation, explaining the dominant nature of DFNA9 mutations.²⁰ Recent research indicates that amino acid substitutions in cochlin may reduce its susceptibility to posttranscriptional cleavage by aggrecanase, decreasing LCCL domain secretion into the extracellular compartment.²¹ It is conceivable that the c.263G>C variant identified in our study may also result in cochlin misfolding.

All individuals with HL carrying the c.263 G>C variant were diagnosed with progressive sloping-profile SNHL, ranging from slight-moderate to cofosis, as detailed in **Table 2** and **Figure 3**. This pattern aligns with descriptions for other variants.^{3,4} HL onset ranged from

the third to the seventh decade, consistent with existing literature.⁴ Progression of hypoacusis in our patients was rapid, averaging a decline of 2.25 dB/year, from 0.75 to 3.12 dB/year, similar to findings for other mutations in the same gene domain.⁴ While prior studies show significant variability in *COCH* gene mutation phenotypes,⁴ our patients exhibited considerable homogeneity.

As previously mentioned, there is a notable agreement between clinical instability and objective evidence of vestibular hypofunction in the primary cases, but not in the relatives. There are several potential explanations for this discrepancy. This discrepancy might be due to the later onset of vestibular symptoms compared to HL. Since the relatives in the cosegregation studies are generally younger, vestibular hypofunction may not have yet been evident. The literature often does not clarify whether vestibular symptoms precede or follow HL.⁴ Studies by Tsukada et al²² and Bischoff et al²³ observed vestibular symptoms before HL, but none of the mutations studied were in the LCCL domain.

Another explanation for vestibular impairment without clinical dizziness could be the vestibular system's ability to compensate over time, as seen in 2 patients in our study—1 primary and 1 relative. This compensatory mechanism is supported by published research.^{22,24}

Although previous studies suggest that some patients having *COCH* mutations may accomplish the diagnostic criteria of MD,^{9,10} none of the subjects in our sample met these criteria or had been previously diagnosed with MD.

In our study, 4 cases exhibited bilateral vestibular hypofunction (BVH). Moyaert et al²⁵ found genetic factors to be the most common nonidiopathic cause of BVH, with *COCH* gene mutations being the most frequent genetic etiology. They noted a higher percentage of genetic causes in patients with both BVH and hypoacusis. Fransen et al elucidated that genetic origin of BVH as an isolated symptom is rare, but its association with HL is more commonly linked to hereditary syndromes, with DFNA9 being the sole hereditary NSHL condition strongly linked to balance disorders.²⁶ Given the *COCH* gene's frequent involvement in genetic BVH, genetic evaluation should be considered for patients with BVH associated with any degree of HL.

Regarding imaging tests, abnormalities found in 2 patients did not appear related to the HL and vertigo phenotype. While other studies have reported alterations in the semicircular canals, such as sclerotic lesions and canal narrowing or dehiscence, our findings are consistent with the more common outcome of no significant alterations in temporal bone imaging.^{4,27,28}

Based on the correlation between audiologic data and patient age, individuals with *COCH* gene mutations often need HAs in their fifth to sixth decades and may progress to requiring CIs within a few years. In our study, candidates for CI were predominantly in their 70s and 80s. It has been suggested that mucopolysaccharide deposits in the cochlea of patients with DFNA9 damage

dendritic nerve fibers associated with auditory and vestibular sense organs, causing nerve-ending strangulation and resulting in aberrant stimulation and transmission through afferent fibers, often with varying degrees of atrophic changes in the sense organs.⁷ This raises concerns about cochlear implantation in these patients. Vermiere et al²⁹ found that speech perception and quality of life among DFNA9 patients who underwent implantation did not significantly differ from the control group of postlingually deafened CI recipients with adult-onset progressive SNHL. They proposed that CI in DFNA9 patients directly stimulates neural bodies, bypassing the lacking dendrites, which may explain the favorable outcomes. In our study, the patients who underwent cochlear implantation exhibited substantial improvements in language recognition and reported a good quality of life, supporting that CI remains an effective treatment for these patients.

Additional therapeutic options include vestibular implants for patients with severely symptomatic BVH and significant vestibular function loss.³⁰ In cases with both bilateral vestibulopathy and deafness, combined vestibular-CIs may be considered, although this option is still under investigation.²⁵

Looking ahead, it would be beneficial to identify a therapeutic target that allows intervention before symptoms appear. Recent preclinical research has explored treating a *COCH* gene variant, within the LCCL domain, associated with DFNA9, using antisense oligonucleotides.³¹ Additionally, investigations into the feasibility of gene therapy using viral vectors have been initiated.³² Further studies are needed in this direction to evaluate the concrete outcomes of these treatment modalities.

Limitations

The main limitations of our study are the relatively small sample size and the lack of uniformity in the supplementary tests, as not all participants cooperated. However, considering the rarity of genetic studies with even this number of patients, our sample size is notable. Moreover, this study is the first to demonstrate and clinically characterize the pathogenicity of the c.263G>C variant, which we believe makes our findings particularly significant and worthy of publication.

Conclusions

Mutations in the *COCH* gene are common in our region. Our study allows reclassification of the c.263G>C variant from probably pathogenic to pathogenic. This variant exhibits a similar phenotype to other ones found in the same LCCL domain: progressive SNHL and instability secondary to vestibular hypofunction.

Such mutations should be suspected in families with bilateral SNHL that follow an AD inheritance pattern, predominantly affecting high frequencies, rapidly progressive,

and commencing in adulthood, particularly if accompanied by vestibular symptoms.

The findings from our study indicate an earlier onset of HL compared to vestibular alterations. The phenotype of the variant we described presents evident differences from Ménière's disease.

Acknowledgments

Special thanks to the audiology, nursing, and otolaryngology support staff, as well as the genetics department personnel at Marqués de Valdecilla University Hospital, for their outstanding daily contributions to the patients involved in this study and to the other professionals involved in the project.

Author Contributions

Aida Veiga Alonso, main author; Rocío González Aguado, contributing author and analysis; Andrea Martínez Camerano, contributing author and analysis; Julia Fernández Enseñat, contributing author and analysis; Esther Onecha de la Fuente, contributing author, genetic testing, design; Carmelo Morales Angulo, design and analysis.

Disclosures

Competing interests: The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding source: The authors declare that they have no funding sources.

ORCID ID

Aida Veiga Alonso  <http://orcid.org/0009-0004-9223-2219>

Rocío González Aguado  <http://orcid.org/0000-0002-4407-287X>

Andrea Martínez Camerano  <http://orcid.org/0009-0007-3754-4334>

Julia Fernández Enseñat  <http://orcid.org/0009-0001-6728-8251>

Esther Onecha de la Fuente  <http://orcid.org/0000-0002-8631-3555>

Carmelo Morales Angulo  <http://orcid.org/0000-0002-4268-2762>

References

- Li MM, Tayoun AA, DiStefano M, et al. Clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2022;24(7):1392-1406. doi:10.1016/j.gim.2022.03.018
- Walls W, Azaiez H, Smith R. Hereditary Hearing Loss Homepage. 2024. <https://hereditaryhearingloss.org/>
- Verdoort D, Van Camp G, Ponsaerts P, Van Rompaey V. On the pathophysiology of DFNA9: effect of pathogenic variants in the *COCH* gene on inner ear functioning in human and transgenic mice. *Hear Res.* 2021;401:108162. doi:10.1016/j.heares.2020.108162
- Robijn SMM, Smits JJ, Sezer K, et al. Genotype-phenotype correlations of pathogenic *COCH* variants in DFNA9: a

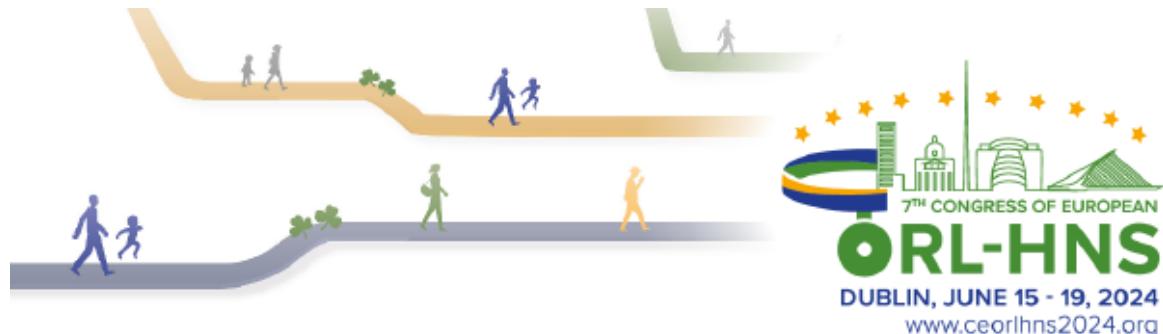
- HuGE systematic review and audiometric meta-analysis. *Biomolecules*. 2022;12(2):220. doi:10.3390/biom12020220
5. Jung J, Yoo JE, Choe YH, et al. Cleaved cochlin sequesters *Pseudomonas aeruginosa* and activates innate immunity in the inner ear. *Cell Host Microbe*. 2019;25(4):513-525.e6. doi:10.1016/j.chom.2019.02.001
 6. Grabski R, Szul T, Sasaki T, et al. Mutations in COCH that result in non-syndromic autosomal dominant deafness (DFNA9) affect matrix deposition of cochlin. *Hum Genet*. 2003;113(5):406-416. doi:10.1007/s00439-003-0992-7
 7. Khetarpal U, Schuknecht HF, Gacek RR, Holmes LB. Autosomal dominant sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;117(9):1032-1042. doi:10.1001/archotol.1991.01870210104022
 8. Linthicum Jr. FH, Fayad J, Otto SR, Galey FR, House WF. Cochlear implant histopathology. *Am J Otol*. 1991;12(4):245-311.
 9. Fransen E, Verstreken M, Verhagen WIM, et al. High prevalence of symptoms of Meniere's disease in three families with a mutation in the COCH gene. *Hum Mol Gen*. 1999;8(8):1425-1429. doi:10.1093/hmg/8.8.1425
 10. Usami S, Takahashi K, Yuge I, et al. Mutations in the COCH gene are a frequent cause of autosomal dominant progressive cochleo-vestibular dysfunction, but not of Meniere's disease. *Eur J Human Genet*. 2003;11(10):744-748. doi:10.1038/sj.ejhg.5201043
 11. 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(1):58. doi:10.1186/s12920-018-0375-5
 12. Fowler A, Mahamallie S, Ruark E, et al. Accurate clinical detection of exon copy number variants in a targeted NGS panel using DECoN. *Wellcome Open Res*. 2016;1:20. doi:10.12688/wellcomeopenres.10069.1
 13. Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. *Hum Mutat*. 2018;39(11):1593-1613. doi:10.1002/humu.23630
 14. del Castillo I, Villamar M, Moreno-Pelayo MA, et al. A deletion involving the connexin 30 gene in nonsyndromic hearing impairment. *N Engl J Med*. 2002;346(4):243-249. doi:10.1056/NEJMoa012052
 15. Corriols-Noval P, López Simón EC, Cadíñanos J, et al. Clinical impact of genetic diagnosis of sensorineural hearing loss in adults. *Otol Neurotol*. 2022;43(10):1125-1136. doi:10.1097/MAO.0000000000003706
 16. Reda del Barrio S, de Vergas Gutiérrez J, Quesada-Espinosa JF, et al. Rendimiento diagnóstico del estudio genético en adultos con hipoacusia neurosensorial. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2024;75:185-191. doi:10.1016/j.otorri.2023.10.003
 17. Maca-Meyer N, Sánchez-Velasco P, Flores C, et al. Y chromosome and mitochondrial DNA characterization of Pasiegos, a human isolate from Cantabria (Spain). *Ann Hum Genet*. 2003;67(Pt 4):329-339. doi:10.1046/j.1469-1809.2003.00045.x
 18. Cardoso S, Zarrabeitia MT, Valverde L, Odriozola A, Alfonso-Sánchez MÁ, de Pancorbo MM. Variability of the entire mitochondrial DNA control region in a human isolate from the Pas Valley (northern Spain). *J Forensic Sci*. 2010;55(5):1196-1201. doi:10.1111/j.1556-4029.2010.01440.x
 19. Bae SH, Robertson NG, Cho HJ, et al. Identification of pathogenic mechanisms of COCH mutations, abolished cochlin secretion, and intracellular aggregate formation: genotype-phenotype correlations in DFNA9 deafness and vestibular disorder. *Hum Mutat*. 2014;35(12):1506-1513. doi:10.1002/humu.22701
 20. Yao J, Py BF, Zhu H, Bao J, Yuan J. Role of protein misfolding in DFNA9 hearing loss. *J Biol Chem*. 2010;285(20):14909-14919. doi:10.1074/jbc.M110.106724
 21. Jung J, Kim HS, Lee MG, Yang EJ, Choi JY. Novel COCH p.V123E mutation, causative of DFNA9 sensorineural hearing loss and vestibular disorder, shows impaired cochlin post-translational cleavage and secretion. *Hum Mutat*. 2015;36(12):1168-1175. doi:10.1002/humu.22855
 22. Tsukada K, Ichinose A, Miyagawa M, et al. Detailed hearing and vestibular profiles in the patients with COCH mutations. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015;124(suppl 1):100S-110S. doi:10.1177/0003489415573074
 23. Bischoff AMLC, Huygen PLM, Kemperman MH, et al. Vestibular deterioration precedes hearing deterioration in the P51S COCH mutation (DFNA9): an analysis in 74 mutation carriers. *Otol Neurotol*. 2005;26(5):918-925. doi:10.1097/01.mao.0000185048.84641.e3
 24. Baek JI, Cho HJ, Choi SJ, et al. The Trp117Arg mutation of the COCH gene causes deafness in Koreans. *Clin Genet*. 2010;77(4):399-403. doi:10.1111/j.1399-0004.2009.01362.x
 25. Moyaert J, Dobbels B, Peetermans O, et al. Etiologies and hearing status in bilateral vestibulopathy: a retrospective study of 315 patients. *Front Neurol*. 2023;14:1271012. doi:10.3389/fneur.2023.1271012
 26. Fransen E, Verstreken M, Bom SJH, et al. A common ancestor for COCH related cochleovestibular (DFNA9) patients in Belgium and The Netherlands bearing the P51S mutation. *J Med Genet*. 2001;38(1):61-65. doi:10.1136/jmg.38.1.61
 27. de Varebeke SPJ, Termote B, Van Camp G, et al. Focal sclerosis of semicircular canals with severe DFNA9 hearing impairment caused by a P51S COCH-mutation: is there a link. *Otol Neurotol*. 2014;35(6):1077-1086. doi:10.1097/MAO.0000000000000283
 28. Hildebrand MS, Tack D, DeLuca A, et al. Mutation in the COCH gene is associated with superior semicircular canal dehiscence. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(2):280-285. doi:10.1002/ajmg.a.32618
 29. Vermeire K, Brokx JPL, Wuyts FL, et al. Good speech recognition and quality-of-life scores after cochlear implantation in patients with DFNA9. *Otol Neurotol*. 2006;27(1):44-49. doi:10.1097/01.mao.0000187240.33712.01
 30. van de Berg R, Ramos A, van Rompaey V, et al. The vestibular implant: opinion statement on implantation criteria for research. *J Vestib Res*. 2020;30(3):213-223. doi:10.3233/VES-200701

31. de Vrieze E, Cañas Martín J, Peijnenborg J, et al. AON-based degradation of c.151C>T mutant COCH transcripts associated with dominantly inherited hearing impairment DFNA9. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2021;24:274-283. doi:10.1016/j.omtn.2021.02.033
32. Lee ES, Gabelt BT, Faralli JA, et al. COCH transgene expression in cultured human trabecular meshwork cells and its effect on outflow facility in monkey organ cultured anterior segments. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(4):2060. doi:10.1167/iovs.09-4521

Anexo 2



Anexo 3



CERTIFICATE OF E-POSTER

This is to certify that

Aida Veiga Alonso

presented the following abstract

Vestibular Impairment in Patients with COCH Gene Mutations (DFNA9)

at the

7TH CONGRESS OF EUROPEAN ORL-HNS

from June 15 – 19, 2024 in Dublin, Ireland

Co-Authors of abstract

Rocío González Aguado, Esther Onecha de la Fuente, Carmelo Morales Angulo

John Russell

CEORL-HNS 2024 Congress President

Michael Kuo

CEORL-HNS 2024 Scientific Chair



