

El pasado abril, durante el workshop y la Asamblea General de EURO-CIU que tuvieron lugar en Varese (Italia), el Prof. Gerald O'Donoghue ofreció una muy interesante conferencia sobre el proyecto conectoma y la influencia que tienen las conexiones neurológicas en el desarrollo adecuado de la audición cuando se tiene pérdida auditiva. Dicha ponencia se basaba en el informe realizado por el Prof. Andrej Kal (Alemania), los Prof. William G. Kronenberger y David B. Pisoni (EE.UU.) junto con el propio Prof. O'Donoghue (Reino Unido), quien muy amablemente nos lo remitió y del cual os ofrecemos a continuación la primera parte.

## Factores neurocognitivos en la restauración de la **sordera temprana**: un modelo de conectoma (1ª parte)

**Autores:** Prof. Andrej Kal MD. del Instituto de Audioneurotecnología y Departamento de Otorología, Clínica ORL, Universidad Médica Hannover de Hannover (Alemania) y la Escuela de Comportamiento y Ciencias del Cerebro de la Universidad de Texas en Dallas TX (EE.UU.); Prof. William G. Kronenberger PhD. y Prof. David B. Pisoni PhD. del Departamento de Psiquiatría, Laboratorio DeVault de Investigación Otológica, Departamento de Otorrinolaringología: Cirugía de Cabeza y Cuello de la Escuela de Medicina de la Universidad de Indiana en Indianapolis IN (EE.UU.), y del Departamento de Psicología y Ciencias del Cerebro de la Universidad de Indiana en Indianapolis IN (Texas); Prof. Gerald M. O'Donoghue FRCS. del Instituto Nacional de Investigación de la Salud, Unidad de Investigación Biomédica Auditiva de la Universidad Nottingham y Hospitals NHS Trust en Nottingham (Reino Unido); **Título del artículo:** Neurocognitive factors in sensory restoration of early deafness: a connectome model (Factores neurocognitivos en la restauración de la sordera temprana: un modelo de conectoma; **Artículo publicado originalmente en:** The Lancet Neurology, Volume 15 N° 6 p610-621, May 2016; Copyright © 2016 Elsevier Ltd. Publicado online en Marzo 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00034-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00034-X)

*Artículo traducido y reproducido con el permiso de Elsevier Ltd.*

El progreso en la tecnología biomédica (implantes cocleares, vestibulares y de retina) ha llevado a un éxito notable en restauración neurosensorial, particularmente en el sistema auditivo. Sin embargo, los resultados varían considerablemente, incluso teniendo en cuenta la comorbidez – por ejemplo, después de la implantación coclear, algunos niños sordos desarrollan unas habilidades del lenguaje hablado similares a las de sus

pares oyentes, mientras que otros niños no lo consiguen. Aquí analizamos la evidencia que la privación auditiva tiene efectos generalizados en el desarrollo cerebral, afectando a la capacidad para procesar información más allá del sistema auditivo. Después de la pérdida sensorial y la sordera, se altera la conectividad eficaz del cerebro dentro del sistema auditivo, entre los sistemas sensoriales y entre el sistema auditivo y

los centros que sirven funciones neurocognitivas de orden superior. Como resultado, la pérdida congénita sensorial podría ser vista como una enfermedad conectoma, con variabilidad interindividual en la adaptación del cerebro a la pérdida sensorial apuntalando mucha de la variación observada en el resultado de la implantación coclear. Diferentes funciones ejecutivas, procesamiento secuencial, y formación de conceptos

se encuentran en especial riesgo en los niños sordos. Una batería de exámenes clínicos puede permitir una identificación temprana de los factores neurocognitivos de riesgo. Las estrategias de intervención que abordan estas deficiencias de forma personalizada, teniendo en cuenta las variaciones interindividuales, mejorarán aún más los resultados.

## Introducción

Los sistemas sensoriales nos permiten comprometernos con el ambiente. La recepción de la información sensorial depende de la integridad de las células receptoras especializadas que codifican los estímulos físicos y los transportan a la maquinaria de procesamiento de información del cerebro. La pérdida de entrada neurosensorial afecta a la calidad de vida profundamente y es un gran contribuyente a la carga global de enfermedad a través de los años que se vivan con discapacidad<sup>1</sup>. La prevalencia de la deficiencia sensorial incrementa exponencialmente con la edad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 360 millones de individuos en el mundo tienen pérdida auditiva incapacitante, siendo la quinta causa más importante de años vividos con discapacidad. Los avances en la tecnología biomédica han llevado al desarrollo de dispositivos protésicos efectivos que restauran parcialmente la función sensorial, incluso cuando las células sensoriales están totalmente perdidas. Los implantes cocleares, los cuales se usan para tratar pérdidas auditivas neurosensoriales de severas a profundas, se han convertido en el dispositivo neuroprotésico con más éxito, con más de 350.000 usuarios en el mundo entero<sup>2</sup>. Los implantes de retina y vestibulares también han sido desarrollados y aunque se muestran como una promesa considerable<sup>3,4</sup>, todavía no han alcanzado el éxito clínico de los implantes cocleares. Las deficiencias sensoriales no sólo vienen acompañadas frecuen-

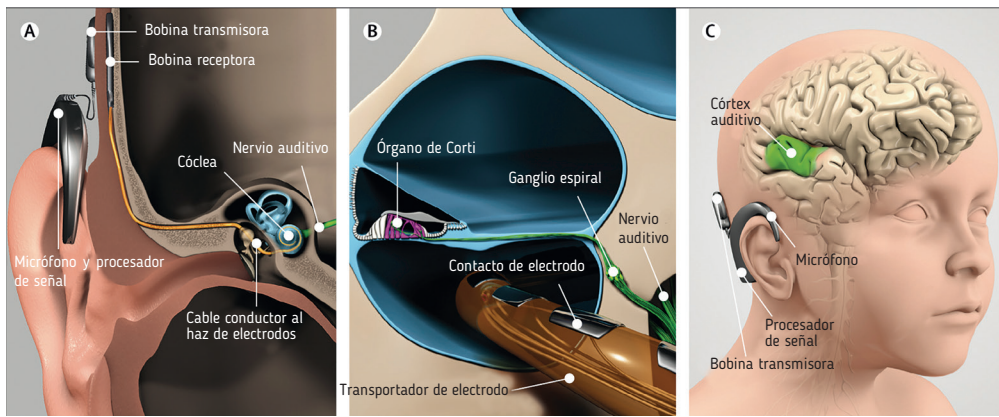


▲ El Prof. O'Donoghue y Carmen Coleto, directora de *Integración*, en Varese

temente de otras enfermedades neurológicas, sino que también dan lugar a deficiencias neurocognitivas. Debido a la eficacia de los implantes cocleares, el sistema auditivo se ha convertido en el modelo en el que investigar la pérdida sensorial, la restauración sensorial y relacionar los resultados neurocognitivos. Este estudio, por lo tanto, se centra en la restauración neurosensorial en niños sordos.

La restauración de componentes de la experiencia sensorial con dispositivos neuroprotésicos, aunque degradada en comparación al funcionamiento sensorial normal, permite el desarrollo de habilidades cognitivas proximales que dependen de esa experiencia - p. ej. la mayoría de niños sordos que reciben un implante coclear a una edad temprana desarrollan habilidades del habla<sup>5</sup>. Sin embargo, se tienen en consideración con menos frecuencia los efectos cognitivos, distales, derivados que no se relacionan directamente con la pérdida auditiva - p. ej. los efectos sobre la memoria a

corto plazo y la atención. El cerebro es un sistema auto-organizado dinámico que se desarrolla a partir de experiencias recíprocas entre la actividad neural y la estimulación del ambiente<sup>6,7</sup>. La experiencia auditiva proporciona patrones temporales para desarrollar el cerebro<sup>8</sup>, lo que podría ser importante para desarrollar las habilidades de procesamiento secuencial tales como el modelo de detección, la memoria secuencial y la atención sostenida en general<sup>9,10</sup>. Como resultado, las limitaciones en la experiencia auditiva durante el desarrollo podrían afectar la función neurocognitiva más allá del lenguaje hablado. Por lo tanto, los desórdenes sensoriales -particularmente aquellos que aparecen en la niñez- pueden tener resultados neurocognitivos perjudiciales que son de gran interés para los neurólogos. Contrariamente, la restauración de la función sensorial con dispositivos neuroprotésicos, tales como los implantes cocleares, pueden revocar o reorganizar algunos efectos neurológicos y neurocognitivos de la pérdida sensorial<sup>11</sup>.



**Figura 1. Restauración neurosensorial con dispositivos protésicos.** Los implantes cocleares consisten en componentes internos (A,B) y externos (A, C). El ganglio espiral y las fibras del nervio auditivo (en verde, B) son los objetivos de la estimulación, bordeando el no-funcional órgano de Corti (en rojo, B). La activación del implante genera una respuesta eléctrica en las fibras nerviosas auditivas discriminadoras (B), la cual es llevada al córtex auditivo (en verde, C) y es interpretada como percepto auditivo. El córtex auditivo (C) se muestra en el mismo lado que el implante con propósitos ilustrativos, pero en realidad la proyección es principalmente contralateral.

El objetivo de este informe es demostrar las implicaciones de un modelo conectoma para entender la variabilidad en los resultados después de una pérdida auditiva y de la restauración neurosensorial que se hace más tarde, usando la implantación coclear en niños sordos congénitos como marco de referencia. Pretendemos mostrar cómo este marco de referencia tiene importantes implicaciones para la valoración clínica y el tratamiento de individuos con deficiencia sensorial y puede servir como modelo para la diferenciación de los efectos proximales y distales de la pérdida auditiva, desde otras fuentes, de la variabilidad del resultado. Como la prevalencia y efectividad de las prótesis neurosensoriales incrementan, tal marco de referencia será relevante tanto para la práctica como la investigación clínica.

## Aplicación del modelo conectoma a la restauración neurosensorial

El conectoma es un mapa de red de las conexiones sinápticas efectivas y las proyecciones neurales que comprende el sistema nervioso<sup>12</sup> y da forma a su comunicación global y funciones integrantes. Debido a que el desarrollo del cerebro es un proceso auto-organizador, el desarrollo del conectoma depende altamente de la experiencia sensorial. Como resultado, se puede pensar en

la pérdida auditiva como en una enfermedad del conectoma –es decir, un sesgo anormal en el patrón individual de cableado y acoplamiento del cerebro, que puede tener implicaciones para la adaptación a un dispositivo neuroprotésico, además de los efectos neurocognitivos derivados. Tal sesgo puede dar como resultado un acoplamiento más fuerte para los sistemas sensoriales restantes, una reorganización dentro del sistema sensorial afectado, o un uso diferente del sistema con respecto a sus interacciones con otros sistemas sensoriales<sup>13-16</sup>, el control motor<sup>17</sup>, o la atención<sup>6</sup>. Este proceso explica el anormal dominio visual en la percepción debido a la sordera congénita<sup>18,19</sup>. Es más, funciones neurocognitivas de orden superior y otros sistemas sensoriales pueden acceder al córtex auditivo a través de interacciones verticales – p. ej. para incrustar y calibrar otros sistemas sensoriales para el procesamiento de información temporal<sup>6,20</sup>. Tal acceso puede verse comprometido por una sordera temprana<sup>6,21</sup>. La aplicación de un modelo conectoma a individuos con deficiencia sensorial sugiere que los resultados de la pérdida auditiva y la subsecuente implantación coclear se extenderá más allá del resultado directo de la pérdida sensorial –es decir, la percepción del lenguaje hablado en el caso de la audición. Como resultado, los factores que explican las diferencias individuales y la variación en los resultados clínicos

después de la implantación coclear no estarán confinados al sistema auditivo en sí mismo –pueden oscilar de efectos a nivel celular a aquellos a nivel social y revelándose en funciones cognitivas complejas.

## Restauración neurosensorial con implantes coclear

Los dispositivos neuroprotésicos sensoriales imitan la fisiología natural de los órganos sensoriales a través de la estimulación eléctrica de las neuronas que normalmente inervan las células receptoras. Cuando la colocación de un dispositivo neuroprotésico sensorial es un éxito, esta estimulación eléctrica puede ser interpretada por el cerebro como información sensorial. En trastornos neurosensoriales, frecuentemente sobreviven un número suficiente de neuronas de primer orden de los sistemas sensoriales y pueden ser estimuladas artificialmente con dispositivos neuroprotésicos<sup>22</sup>. Los implantes cocleares (Figura 1) consiguen esta estimulación con un dispositivo externo (que consta de un micrófono, un procesador del habla y una bobina transmisora) y un dispositivo interno (el cual es implantado detrás de la oreja e incluye un sistema electrónico receptor y haz de electrodos). El sonido se recoge a través del micrófono y se envía al procesador del habla que se lleva detrás de la oreja; el procesa-

El implante convierte los sonidos del habla en impulsos eléctricos y los transmite a través de la piel intacta desde la bobina transmisora al sistema electrónico receptor. El paquete receptor-estimulador se coloca subcutáneamente y se fija al hueso mastoideo; este paquete recibe las señales electromagnéticas y las reparte a través de los cables al haz de electrodos colocado en la cóclea. Estos contactos de electrodos se pueden aprovechar de la disposición tonotópica de las fibras nerviosas, con las frecuencias altas de sonidos representadas en la base de la cóclea y las frecuencias bajas en el ápex. La activación del implante genera una respuesta eléctrica en fibras nerviosas auditivas discriminatorias, que se lleva al córtex auditivo y se interpreta como entrada auditiva.

Los implantes cocleares llevan de 12 a 22 contactos de estimulación distribuidos longitudinalmente a lo largo del haz de electrodos. Con esta disposición, la organización tonotópica del nervio auditivo puede ser aprovechada por la activación de diferentes electrodos, dependiendo de su espectro de sonido. Aplicando una secuencia de impulsos de corriente, se puede imitar la codificación temporal del oído<sup>2</sup>. El código temporal es traducido con exactitud como respuestas auditivas de las fibras nerviosas<sup>23,24</sup>, mientras que la codificación espacial es inferior a la del oído normal<sup>24</sup>, causando interferencia en varios canales y ausencia de información espectral detallada. Es más, la gama de intensidades que la audición eléctrica puede representar es limitada<sup>24</sup>. Sin embargo, debido a la robustez de la percepción del habla incluso bajo condiciones degradadas<sup>25</sup>, el reconocimiento y la percepción del habla es todavía posible con los implantes cocleares. Con las modernas técnicas de estimulación multicanal, es posible para algunos usuarios un rendimiento sobrepasando el 90% del reconocimiento de frases en ambientes silenciosos<sup>26,27</sup>. Examinar sin contexto (es decir, test monosilábicos) puede acortar

el rendimiento de más del 90% al 55-60%<sup>26</sup>, mostrando que los usuarios de implante coclear dependen fuertemente de un amplio post-procesamiento en el cerebro. Tales habilidades auditivas receptivas mejoradas por confiar en el contexto se pueden aumentar a costa de un mayor esfuerzo al escuchar<sup>28-30</sup>, que si es considerable podría correr el riesgo de agotar la reserva cognitiva disponible para otros requerimientos de procesamiento cortical. Así, el procesamiento central de la información sensorial, particularmente si es una representación empobrecida de una entrada normal, es clave para el éxito clínico de las prótesis neurales.

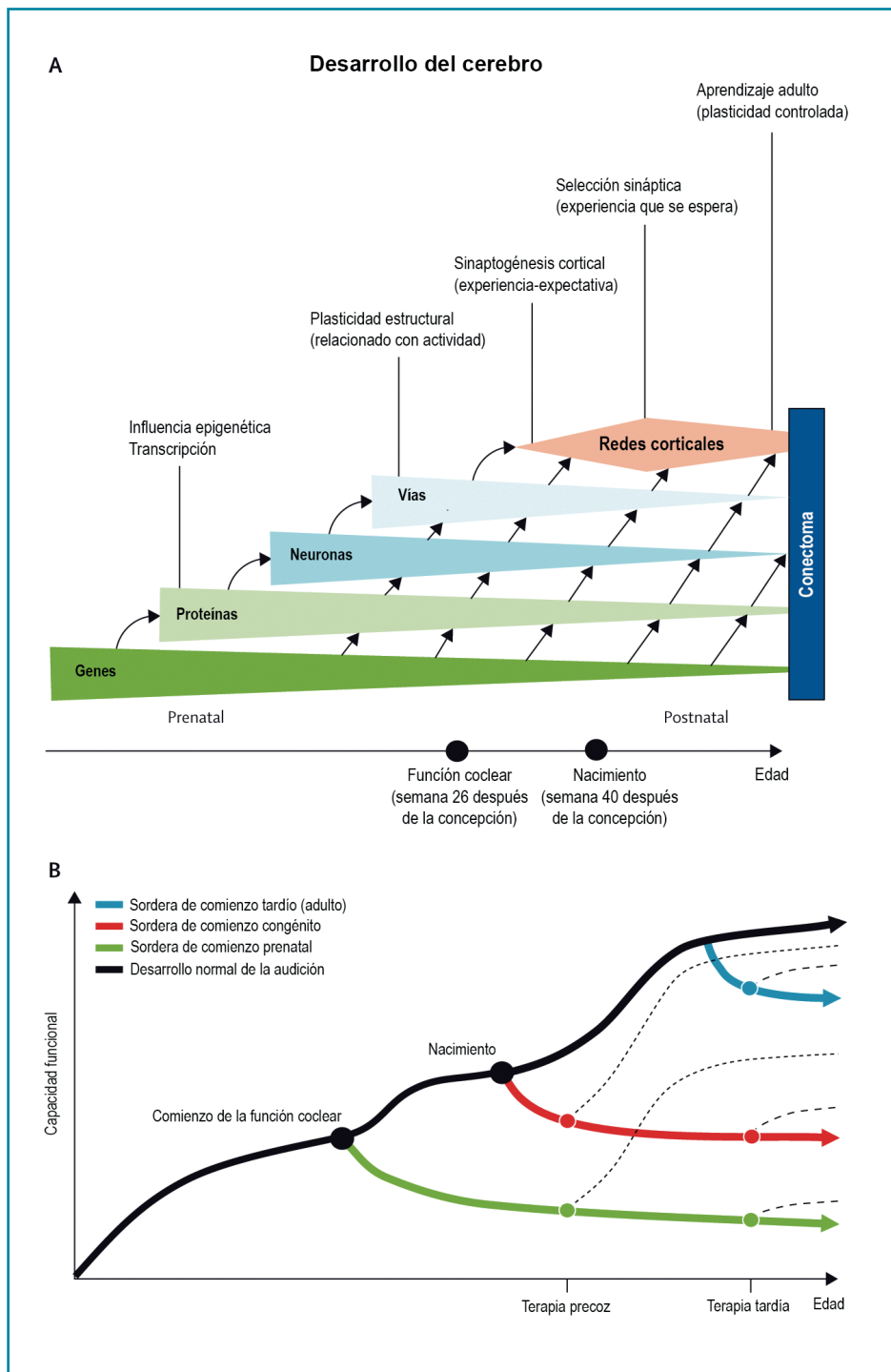
## Desarrollo del cerebro y pérdida sensorial

La pérdida sensorial y su restauración en niños ocurren en el contexto del desarrollo dinámico del cerebro. El desarrollo del cerebro incluye una secuencia de eventos, de la transcripción de genes a través de la neurogénesis (y la muerte neuronal), la migración neuronal, el desarrollo de los contactos neurona-a-neurona (y su eliminación), y la formación de sendas centrales, con el objetivo de generar eventualmente un conectoma funcional cerebral (Figura 2). El cerebro juvenil se adapta rápidamente al entorno y, por lo tanto, es altamente sensible a perder *inputs* sensoriales<sup>6,7,31</sup>. El desarrollo de la vía aferente auditiva empieza antes de que se establezca la función coclear y continua después<sup>32</sup>. Ya que la cóclea humana es funcional desde las semanas 24-26 después de la concepción, algunos procesos afectados por el entorno pueden empezar en el útero. Incluso antes del comienzo de la función auditiva, la pérdida de células cocleares puede dar como resultado la muerte de las subsiguientes neuronas auditivas en el tallo cerebral<sup>33,34</sup>. Por lo tanto, la edad de comienzo de los déficits cocleares en el útero puede afectar profundamente a la integridad funcio-

“ El objetivo de este informe es demostrar las implicaciones de un modelo conectoma para entender la variabilidad en los resultados después de una pérdida auditiva y de la restauración neurosensorial que se hace más tarde, usando la implantación coclear en niños sordos congénitos como marco de referencia ”

nal de las vías auditivas y, como resultado, a los sistemas cerebrales de orden superior y funciones que dependen de esta entrada sensorial.

El desarrollo cortical se acelera después del nacimiento<sup>11,35</sup>. El dar forma a los circuitos corticales – sinaptogénesis y eliminación (poda) sináptica– tiene lugar en los seres humanos desde poco antes de nacer hasta la adolescencia (Figura 2A). La maduración de las vainas de mielina se prolonga hasta la edad adulta<sup>36</sup>. Lo sináptico cuenta en el córtex humano, un reflejo del poder computacional del cerebro, entre el primer y cuarto año de vida<sup>37</sup>, probablemente para facilitar el desarrollo que está en sintonía con la experiencia (experiencia-desarrollo esperado) –p.ej. la adquisición del lenguaje hablado<sup>35,38</sup>. Nuestro



**Figura 2. Eventos del desarrollo generando el conectoma del cerebro y la función auditiva.** (A) Secuencia simplificada de procesos del desarrollo humano seleccionados que dependen de la función y la entrada sensorial relativa al comienzo de la audición y el nacimiento. (B) Esquema mostrando que la funcionalidad del sistema auditivo incrementa durante el desarrollo. La sordera prenatal (verde) tiene el mayor efecto en la funcionalidad potencial. La sordera congénita (rojo) impide muchos pasos de la maduración. La terapia precoz (líneas con puntos) dentro del período sensible puede explotar la plasticidad juvenil y permitir mayores mejoras en la función. La terapia tardía (líneas discontinuas) sólo muestra resultados suficientes con sordera de comienzo tardío (azul).

programa genético innato, por lo tanto, incluye periodos de alta susceptibilidad para la modificación ambiental (períodos sensibles), con la plasticidad aumentada de las conexiones neuronales

en edades más jóvenes<sup>39,40</sup>. La privación auditiva durante el desarrollo temprano impide la maduración funcional, retrasa la sinaptogénesis cortical, e incrementa la subsiguiente eliminación sináptica

ca<sup>11,41</sup>, afectando finalmente a funciones centrales como la codificación de la intensidad, el funcionamiento de la columna cortical, la representación co-cleotópica, la representación del espacio auditivo, y las interacciones cortico-corticales incluyendo el control vertical y la formación de objetos auditivos<sup>6</sup>. La estimulación efectiva a través del implante coclear durante el período sensible en el desarrollo temprano puede explotar la plasticidad juvenil, induce a la maduración, y compensa estos déficits en animales y niños<sup>11,41,42</sup>.

La capacidad funcional residual del sistema auditivo se determina por la edad del comienzo de la sordera, lo cual limita y modifica la maduración posterior, y el alcance de los cambios degenerativos que suceden después del comienzo de la sordera (Figura 2B). Sin embargo, el alcance de los déficits del neurodesarrollo central auditivo disminuye cuando la edad del comienzo de la sordera aumenta –es decir, del periodo prenatal a innato, etapas del desarrollo precoz, y del desarrollo tardío. Otro factor que influyen en los resultados del neurodesarrollo es la plasticidad cerebral a la edad de intervención: la intervención precoz dentro de un período sensible previene futuros cambios degenerativos, induce a la maduración funcional del cerebro, y da lugar a mejores resultados que la intervención tardía (Figura 2B). La intervención tardía lleva a una adaptación insuficiente y, por consiguiente, a pobres resultados independientemente de si el comienzo de la sordera fue prenatal o congénita; la intervención tardía proporciona resultados significativos sólo si el sistema auditivo maduró con audición acústica previa (también atañe a la pérdida auditiva adquirida y progresiva). Como resultado, el diagnóstico y el tratamiento de los desórdenes auditivos tan pronto como sea posible se ha convertido en una práctica clínica común<sup>41,43</sup>, con la implementación de programas nacionales de cribado auditivo neonatal en muchos países