Revisión sistemática de la utilización de la ventana redonda como vía de acceso al oído interno para la aplicación de terapias farmacológicas, celulares y génica para el tratamiento de la hipoacusia neurosensorial.

María Teresa Torres Gándara

SAERA. School of Advanced Education Research and Accreditation

RESUMEN

La administración de agentes terapéuticos en el oído interno representa un reto clínico mayor debido al aislamiento que impone la barrera hematolaberíntica, lo que otorga a la ventana redonda una relevancia estratégica como puerto de entrada. El objetivo de este trabajo fue evaluar la eficacia y seguridad de esta vía para la entrega de terapias farmacológicas, celulares y génicas mediante una síntesis de la evidencia científica actual. Para ello, se llevó a cabo una revisión sistemática bajo las directrices PRISMA 2020, consultando bases de datos especializadas (PubMed, Scopus, Web of Science) con criterios de inclusión enfocados en estudios de la última década que exploraran mecanismos de difusión, vectores virales y regeneración celular. Los resultados principales revelan que, mientras la farmacología mediante hidrogeles y nanopartículas ya cuenta con protocolos estandarizados, la terapia génica ha logrado avances traslacionales relevantes con la restauración auditiva en humanos mediante vectores adenoasociados. Por otro lado, la terapia celular persiste en estadios preclínicos debido a las dificultades de integración en el microambiente coclear. Se concluye que la ventana redonda se perfila como la ruta de elección por su bajo grado de invasividad, aunque el éxito futuro de estas estrategias probablemente dependerá de la optimización de sistemas de liberación activa y la personalización de los tratamientos mediante biotecnología de precisión.

Palabras clave: *Ventana redonda, terapia génica, terapia celular, oído interno, administración de fármacos, nanotecnología.*

ABSTRACT

The administration of therapeutic agents into the inner ear represents a major clinical challenge due to the isolation imposed by the blood-labyrinth barrier, which grants the round window a strategic relevance as a port of entry. The objective of this study was to evaluate the efficacy and safety of this route for the delivery of pharmacological, cellular, and gene therapies through a synthesis of current scientific evidence. To this end, a systematic review was conducted under the PRISMA 2020 guidelines, consulting specialized databases (PubMed, Scopus, Web of Science) with inclusion criteria focused on studies from the last decade exploring diffusion mechanisms, viral vectors, and cellular regeneration. The main results reveal that, while pharmacology using hydrogels and nanoparticles already has

standardized protocols, gene therapy has achieved relevant translational advances, including auditory restoration in humans using adeno-associated vectors. On the other hand, cell therapy remains in preclinical stages due to the difficulties of integration into the cochlear microenvironment. It is concluded that the round window emerges as the route of choice due to its low degree of invasiveness, although the future success of these strategies will depend on the optimization of active delivery systems and the personalization of treatments through precision biotechnology.

Keywords: *Round window, gene therapy, cell therapy, inner ear, drug delivery, nanotechnology*

INTRODUCCIÓN

La pérdida auditiva neurosensorial es un importante problema de salud global, con un impacto significativo en la calidad de vida de millones de personas (Chadha et al., 2021). A pesar de los avances en audífonos e implantes cocleares, el desarrollo de terapias capaces de prevenir o revertir el daño en el oído interno sigue siendo un reto prioritario. La principal limitación no radica en la identificación de agentes terapéuticos, sino en su administración eficaz, debido a la barrera hematolaberíntica, que restringe el acceso desde la circulación sistémica (Juhn, 2009).

En los últimos años han surgido nuevas aproximaciones, como la terapia génica y celular, junto con sistemas de liberación basados en nanotecnología que mejoran la biodisponibilidad intracoclear. La ventana redonda se posiciona como una vía clave para la administración local de terapias, favoreciendo el avance hacia estrategias más eficaces en el tratamiento de la hipoacusia neurosensorial.

Planteamiento del problema

La hipoacusia neurosensorial es una de las discapacidades sensoriales más frecuentes a nivel mundial, con un impacto significativo en la comunicación y la calidad de vida. Los tratamientos actuales, como audífonos e implantes cocleares, son principalmente paliativos, ya que no abordan el daño irreversible de las células ciliadas ni las alteraciones genéticas subyacentes (Plontke et al., 2022). El desarrollo de terapias curativas se ve limitado por la dificultad de acceso al oído interno, protegido por la cápsula ótica y la barrera hematolaberíntica, que restringe la eficacia de la administración sistémica. Como alternativa, la vía intratimpánica permite una administración local, siendo la ventana redonda el acceso menos invasivo.

Sin embargo, su eficacia depende de factores como la permeabilidad de la membrana y el tiempo de permanencia del fármaco. A pesar de los avances, persiste una brecha entre la evidencia experimental y su aplicación clínica, lo que justifica la necesidad de evaluar su potencial terapéutico.

Antecedentes y relevancia clínica de la hipoacusia neurosensorial

La hipoacusia neurosensorial es una alteración que afecta de forma significativa la comunicación y la calidad de vida. A diferencia de la pérdida conductiva, implica el daño de estructuras especializadas del oído interno, como las células ciliadas y las neuronas del ganglio espiral, cuya regeneración en mamíferos es prácticamente inexistente, lo que la convierte en una condición generalmente permanente.

Su relevancia clínica ha aumentado debido al envejecimiento poblacional y a la exposición al ruido. Además, factores moleculares modulados por el entorno, como la alteración en la expresión de micro-ARN, pueden favorecer la degeneración celular (Xia et al., 2025). Todo ello ha situado a la hipoacusia como un problema de salud pública, el cual está asociado también al deterioro cognitivo y al aislamiento social.

En los últimos años, el enfoque terapéutico ha evolucionado hacia estrategias regenerativas, como la terapia génica. Sin embargo, la principal limitación sigue siendo la administración eficaz en el oído interno, la

ventana redonda destaca como una vía clave para las terapias dirigidas.

Limitaciones terapéuticas actuales

El tratamiento actual de las patologías del oído interno presenta importantes limitaciones que dificultan la restauración funcional de la audición, los dispositivos como audífonos e implantes cocleares ofrecen soluciones compensatorias, pero no abordan las causas biológicas de la hipoacusia neurosensorial ni permiten revertir el daño coclear. Uno de los principales obstáculos es la barrera hematolaberíntica, que restringe el acceso de fármacos desde la circulación sistémica, obligando a emplear dosis elevadas con riesgo de efectos adversos. Además, las administraciones intratimpánicas o intracocleares pueden resultar invasivas y de efecto limitado, con potencial de daño tisular.

Justificación del estudio

La hipoacusia neurosensorial es una de las alteraciones sensoriales más prevalentes a nivel mundial, con un impacto significativo en la calidad de vida y la comunicación. Aunque existen soluciones como audífonos e implantes cocleares, estas son principalmente compensatorias, lo que impulsa el desarrollo de terapias farmacológicas, celulares y génicas orientadas a la restauración del oído interno.

Sin embargo, la barrera hematolaberíntica limita la eficacia de la administración sistémica, dificultando el acceso de los tratamientos a la cóclea. Ante esta situación, la ventana redonda se plantea como una vía de acceso menos invasiva para la administración local. Por ello, este trabajo se justifica en la necesidad de analizar la evidencia científica sobre su uso como vía terapéutica en la hipoacusia neurosensorial.

Objetivos

Objetivo general

Evaluar de manera sistemática la evidencia científica disponible sobre la utilización de la ventana redonda como vía de acceso al oído interno para la administración de terapias farmacológicas, celulares y génicas en la hipoacusia neurosensorial.

Objetivos específicos

Clasificar la literatura científica disponible en bases de datos biomédicas sobre el uso de la ventana redonda para la administración de terapias farmacológicas, celulares y génicas para el oído interno.

Analizar las características metodológicas y el nivel de evidencia de los estudios seleccionados por medio de la eficacia, seguridad y limitaciones de cada tipo de terapia (farmacológica, celular, génica) administrada por la ventana redonda hacia el oído interno.

Determinar el estado actual de la evidencia en el uso de la ventana redonda para el tratamiento de la hipoacusia neurosensorial según cada uno de los tipos de terapia (farmacológica, celular, génica) administrada por la ventana redonda hacia el oído interno.

Hipótesis

Se plantea que el uso de la ventana redonda como vía de acceso al oído interno permite una administración más eficiente y localizada de terapias farmacológicas,

celulares y génicas dirigidas al tratamiento de la hipoacusia neurosensorial, favoreciendo una mayor concentración en el sitio diana y una mejora potencial en la recuperación funcional auditiva en comparación con las vías sistémicas o invasivas tradicionales.

MÉTODO

Estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica disponible sobre el uso de la ventana redonda como vía de acceso al oído interno para la administración de terapias farmacológicas, celulares y génicas. La búsqueda se realizó siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), con el objetivo de identificar estudios relevantes publicados entre enero de 2015 y marzo de 2025.

Se revisaron los tesauros MeSH (Medical Subject Headings) y DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) para definir los descriptores normalizados y sus equivalentes libres, tanto en inglés como en español.

Las palabras clave seleccionadas fueron:

En inglés: ("round window membrane" OR "round window niche") AND (drug delivery OR gene therapy OR cell therapy) AND (inner ear OR cochlea).

En español: “ventana redonda”, “sistemas de liberación de medicamentos”, “terapia génica”, “tratamiento basado en trasplante de células y tejidos”.

Los términos se combinaron mediante los operadores booleanos AND y OR, con el fin de construir ecuaciones de búsqueda específicas para cada base de datos.

Bases de datos y ecuaciones de búsqueda

Para la conformación de las palabras clave de conformidad con el propósito de la investigación, se ejecutó un examen de los tesauros electrónicos MeSH y DeCS, los términos resultantes para el dominio de indagación en lengua inglesa contemplaron denominaciones como cochlear round window, drug delivery systems, genetic therapy y cell- and tissue-based therapy (Ver Tabla 1.).

Del mismo modo, en español se emplearon los conceptos ventana redonda, sistemas de liberación de medicamentos, terapia génica y tratamiento basado en trasplante de células y tejidos.

A lo anterior se agrega que estas palabras clave se integraron como términos fundamentales en las ecuaciones de búsqueda organizadas, empleando el operador booleano AND para la articulación de los conceptos. De conformidad a lo anterior, el lapso para la consecución de estas indagaciones en el entorno digital comprendió el periodo entre el 01 de marzo y el 31 de marzo de 2025.

Inherente a la transparencia del proceso, se estima que el empleo de estos filtros facultó la identificación de registros que integran de manera conjunta las diversas vertientes terapéuticas analizadas. De conformidad a lo anterior, la utilización de sinónimos como cochlear round window y el término general round window se erige como una estrategia para catalizar la captura de hallazgos que trascienden las variaciones en la

nomenclatura técnica de los autores (Ver Tabla 2.).

Por consiguiente, el andamiaje de búsqueda propuesto apunta a consolidar la base empírica necesaria para el examen de la ventana redonda como conducto para la provisión de tratamientos de vanguardia.

Una vez encontradas y seleccionadas las referencias se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión a fin de depurar los hallazgos devueltos por los buscadores. La selección de referencias será de aquellas que cumplan los criterios totalmente.

Las variables para extraer en cada publicación seleccionada fueron:

1.- Sustancia o preparado administrado

2.- Vehículo o vector utilizado

3.- Espacio específico utilizado (caja timpánica u otro)

4.- Modo de administración (difusión pasiva, activa, depósito, etc.)

5.- Modelo utilizado

6.- Medidas de eficacia según el tipo de terapia

Se organizaron los resultados siguiendo las pautas establecidas por la declaración PRISMA, (2020) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta - Analyses. Sin embargo, debido a que los modelos utilizados y las medidas de eficacia son heterogéneas, se optó por efectuar una síntesis narrativa, de acuerdo con los resultados en cada tipo de terapia: farmacológicas, celulares y génicas.

Los resultados principales se presentan en tablas comparativas (Ver Tabla 3.).

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron estudios en modelos animales o humanos que evaluaran la administración de terapias farmacológicas, celulares o génicas al oído interno a través de la ventana redonda, con resultados sobre eficacia, farmacocinética o función auditiva. Se consideraron revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios originales de tipo observacional o analítico, publicados en inglés o español entre 2015 y 2025.

Se excluyeron trabajos sin acceso a texto completo, sin resultados relevantes sobre eficacia, seguridad o biodistribución, o centrados únicamente en aspectos morfológicos sin evaluación funcional. Asimismo, se eliminaron estudios duplicados o versiones previas, seleccionando la información más completa y actual disponible.

Limitaciones metodológicas, evaluación de la calidad y riesgo de sesgo

El proceso fue realizado por un único investigador, sin revisión independiente, lo que puede introducir sesgos en la selección y análisis de la evidencia. Además, no se registró un protocolo previo en plataformas como PROSPERO, lo que limita la transparencia y la reproducibilidad del estudio. Asimismo, la evaluación de la calidad de la evidencia se basó en la clasificación del Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM), que permite jerarquizar los estudios, pero no elimina completamente la heterogeneidad de los diseños incluidos.

Proceso de selección de estudios

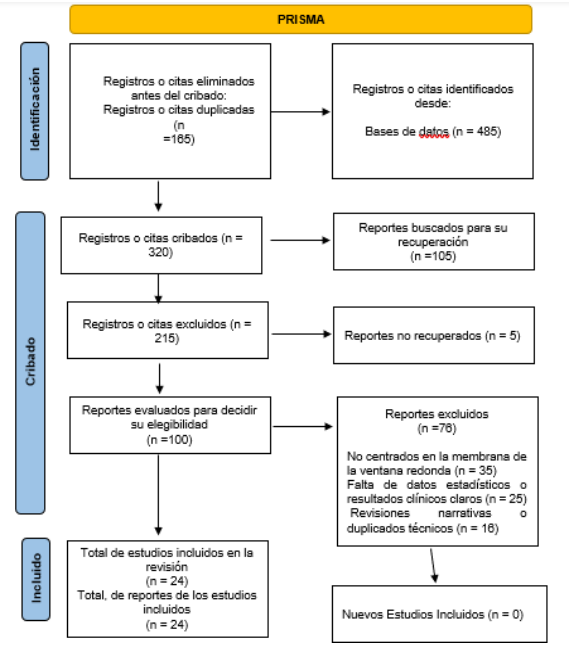
En la etapa inicial de identificación, el escrutinio en las bases de datos de jerarquía destacada facultó la obtención de un total de 485 registros, respecto a la fase de cribado, se ejecutó la eliminación de 165 registros duplicados o no recuperables, conservando 320 artículos para la siguiente etapa de evaluación.

De conformidad con lo anterior, tras un examen minucioso de los títulos y resúmenes, se descartaron 215 artículos por no alinearse con el dominio de indagación, permitiendo que 105 documentos avanzaran hacia la fase de recuperación y posterior elegibilidad para un escrutinio a texto completo.

Inherente al análisis de elegibilidad, se aplicaron con rigor los criterios de inclusión y exclusión definidos en el protocolo, evaluando un total de 100 artículos. En este punto, el proceso determinó la exclusión de 76 investigaciones por falta de pertinencia técnica o datos insuficientes respecto a la provisión de terapéuticos por la ventana redonda, tras evaluar la calidad metodológica, la fase de inclusión culminó con la selección definitiva de 24 artículos (Ver Figura 1).

Figura 1

Diagrama de Flujo PRISMA 2020.



Fuente: Elaboración propia (2025).

MARCO TEÓRICO: ANATOMÍA, FISIOLOGÍA Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN AL OÍDO INTERNO

Cóclea

La cóclea es una estructura espiral del hueso temporal responsable de la transducción del sonido en señales nerviosas. Contiene células ciliadas internas y externas que convierten las vibraciones mecánicas en impulsos eléctricos transmitidos al cerebro a través del nervio auditivo. El funcionamiento coclear se basa en el movimiento de la perilinfa y la endolinfa, que generan una onda en la membrana basilar con organización tonotópica: las frecuencias altas se detectan en la base y las bajas en el ápice. El daño de las células ciliadas, causado por ruido, fármacos ototóxicos o

alteraciones genéticas, dada la base de la hipoacusia neurosensorial.

Ventana redonda

La ventana redonda es una membrana situada en la base de la escala timpánica que actúa como interfaz entre el oído medio y el oído interno. Fisiológicamente, permite la compensación de presión durante la transmisión sonora, pero desde el punto de vista terapéutico supone una vía de acceso directa a la perilinfa, lo cual la hace especialmente relevante.

Su principal interés clínico radica en su carácter mínimamente invasivo y en su capacidad para permitir la difusión de agentes terapéuticos sin necesidad de procedimientos quirúrgicos agresivos. Sin embargo, su eficacia depende de factores como la permeabilidad de la membrana, la anatomía del nicho y las condiciones fisiopatológicas del oído medio.

Barrera hematolaberíntica

La barrera hematolaberíntica limita el paso de sustancias desde la circulación sistémica hacia los fluidos cocleares, actuando como un sistema de protección del microambiente del oído interno. Esta barrera reduce significativamente la eficacia de la administración sistémica, obligando a emplear dosis elevadas con mayor riesgo de efectos adversos.

Vías de administración al oído interno

Existen tres vías principales de acceso terapéutico: sistémica, intratimpánica e intracoclear. La vía sistémica presenta baja eficacia debido a la barrera hematolaberíntica. La vía intracoclear permite altas concentraciones locales, pero es invasiva y conlleva riesgo de daño estructural, la vía intratimpánica, basada en la administración en el oído medio, permite la difusión hacia la cóclea, principalmente a través de la ventana redonda. No obstante, su eficacia está limitada por la eliminación rápida del fármaco debido al drenaje mucociliar y la trompa de Eustaquio.

Principios farmacocinéticos en el oído interno

La farmacocinética coclear se describe mediante los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación (LADME). La liberación y el sistema de administración son determinantes para mantener concentraciones terapéuticas estables.

La distribución intracoclear es predominantemente pasiva y no uniforme, generando gradientesde concentración desde la base hacia el ápice. La eliminación del fármaco ya sea hacia el oído medio o la circulación sistémica, influye directamente en su eficacia, siendo la retención local un factor clave para el éxito terapéutico.

La ventana redonda como vía terapéutica

La ventana redonda se ha consolidado como la vía más prometedora para la administración local de terapias farmacológicas, celulares y génicas en el oído interno. Permite alcanzar concentraciones elevadas en el sitio diana con menor riesgo que otras vías más invasivas.

Ventajas anatómicas y fisiológicas

La membrana de la ventana redonda actúa como una barrera semipermeable que

permite el paso de moléculas mediante difusión pasiva y mecanismos celulares como la pinocitosis. Su estructura facilita la administración localizada sin comprometer la integridad de la cóclea, reduciendo el riesgo de pérdida de perilinfa o daño acústico, lo que resulta clave para preservar la función auditiva residual.

Aplicaciones en terapias celulares y génicas

La ventana redonda también permite la administración de vectores génicos y células progenitoras hacia la cóclea. Estudios experimentales han demostrado la posibilidad de inducir la regeneración de células ciliadas mediante la transferencia génica, así como la introducción de células madre con potencial de integración en el tejido coclear. Estas estrategias representan un avance hacia la medicina regenerativa, aunque aún se encuentran en fases preclínicas.

Retos y perspectivas

A pesar de su potencial, el uso de la ventana redonda presenta limitaciones, como la variabilidad anatómica del nicho o la posible obstrucción por tejido conectivo, que pueden dificultar la difusión de los agentes terapéuticos. En este contexto, las investigaciones se orientan hacia dispositivos de administración controlada y tecnologías avanzadas que permitan optimizar la eficacia terapéutica.

RESULTADOS

Terapias farmacológicas

Administración de fármacos

El éxito de la farmacoterapia intratimpánica depende de diversos factores biofísicos relacionados con la difusión del fármaco en el oído interno. Según Salt y Plontke (2018), la distribución de los fármacos en la perilinfa no es uniforme, existiendo un gradiente de concentración en el que los niveles disminuyen progresivamente desde la base de la cóclea hacia el ápex.

Dentro de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, especialmente su peso molecular y su solubilidad, influyen directamente en su capacidad para atravesar la membrana de la ventana redonda (Hao y Li, 2019). Desde otra perspectiva, Fu et al. (2025) señala que los intentos de aumentar la difusión deben considerar el riesgo de provocar trauma intracoclear, lo que podría afectar la función auditiva residual del paciente.

Estudios experimentales y clínicos

Jung et al. (2025) demostraron que, tras la administración transtimpánica de dexametasona en gel, la concentración plasmática puede utilizarse como indicador indirecto de los niveles en la perilinfa, lo que permite una monitorización clínica menos invasiva.

Asimismo, Lukashkin et al. (2020) desarrollaron un método experimental basado en estimulación acústica de infrasonidos que permitió mejorar la distribución del fármaco en toda la cóclea en modelos animales. Rolland et al. (2019) utilizaron tiosulfato de sodio en gel para prevenir la ototoxicidad inducida por cisplatino, mientras que Kuthubutheen et al. (2024) demostraron la eficacia de la inyección dirigida en el nicho de la ventana redonda para el tratamiento de la enfermedad de Ménière.

Sistemas micro y nanométricos de administración

Los avances en ingeniería farmacéutica han permitido evolucionar desde soluciones líquidas hacia sistemas de administración más complejos basados en micro y nanotecnología. Según El Kechai et al. (2015), estos sistemas incluyen nanopartículas y liposomas que protegen el principio activo frente a la degradación en el oído medio y mejoran su biodisponibilidad.

En este contexto, Magdy et al. (2022) describieron el uso de nanopartículas de hierro recubiertas de ácido fólico para la administración de diclofenaco, mientras que Zhang et al. (2024) investigaron el uso de ferritina como transportador para la cimifugina, logrando una mayor penetración en el tejido coclear.

Asimismo, Li et al. (2024) propusieron la incorporación de liposomas en hidrogeles termosensibles para la liberación sostenida de etosuccimida, reduciendo la necesidad de administraciones repetidas.

Microburbujas y sonoporación

La sonoporación se ha propuesto como una técnica avanzada para mejorar la administración de fármacos de mayor complejidad estructural en el oído interno. Este método utiliza ultrasonido enfocado para facilitar el transporte de sustancias a través de las membranas biológicas. Zhao et al. (2025) describieron cómo el ultrasonido puede actuar sobre microburbujas y micronanomotores, aumentando la precisión del transporte transmembrana.

En este aspecto, Lin et al. (2021) lograron administrar factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-1) mediante microburbujas activadas por ultrasonido. Asimismo, Liao et al. (2020, 2021) demostraron la eficacia de esta técnica para la entrega de gentamicina y dexametasona, permitiendo superar la barrera hematolaberíntica sin producir daños significativos en la membrana timpánica ni en el órgano de Corti.

Implantes biodegradables

Plontke et al. (2022), junto con Lehner (2023) y Gehrke (2019), evaluaron implantes diseñados para liberar dexametasona de forma prolongada en la perilinfa. Asimismo, Wei et al. (2024) desarrollaron un implante de silicona impreso en 3D adaptado al nicho coclear, lo que permite una mejor adhesión a la anatomía del paciente.

Por su parte, Jaffredo et al. (2023) exploraron técnicas de bioimpresión asistida por láser para depositar hidrogeles termosensibles sobre la ventana redonda, optimizando la administración local del fármaco y reduciendo la variabilidad del procedimiento.

Terapias celulares

Introducción conceptual

Las terapias celulares aplicadas al oído interno consisten en estrategias dirigidas a implantar o reemplazar poblaciones celulares específicas, principalmente células ciliadas y neuronas del ganglio espiral, mediante el uso de células vivas. Su objetivo es restaurar la función auditiva en tejidos dañados por factores genéticos, ototoxicidad o envejecimiento, superando la limitada capacidad de regeneración del epitelio sensorial de la cóclea humana.

Modelos experimentales y tipos celulares

La investigación en terapias celulares para el oído interno se ha orientado principalmente hacia tres enfoques: el uso de células madre, la terapia génica aplicada a la identidad celular y la regulación de señales celulares (Bing et al., 2025). Entre los tipos celulares más estudiados se encuentran las células madre neurales, que pueden diferenciarse en el tejido coclear y actuar mediante mecanismos paracrinos, favoreciendo la recuperación de células auditivas residuales.

Avances en biomateriales y nanoestructuras

Entre los materiales más estudiados se encuentran sustratos avanzados derivados del grafeno, cristales fotónicos artificiales y estructuras anisotrópicas, que han demostrado ser biocompatibles y capaces de orientar el crecimiento celular en entornos experimentales.

Asimismo, las nanocadenas magnéticas, formadas por óxidos de hierro o sílice, han mostrado utilidad para dirigir el crecimiento dendrítico. De forma similar, el óxido de hierro superparamagnético se ha propuesto como un material prometedor para guiar el crecimiento axonal y favorecer la formación de conexiones sinápticas necesarias para la transmisión del impulso auditivo.

Mecanismos de reparación y regulación celular

Diversos estudios han destacado el papel de procesos celulares como la autofagia, la macrofagia y la mitofagia en los mecanismos de reparación del oído interno, estas vías participan en la eliminación de componentes celulares dañados y contribuyen al mantenimiento de la homeostasis celular.

De forma paradójica, algunos agentes conocidos por su potencial ototóxico, como la kanamicina, la neomicina, han sido investigados por su capacidad para inducir la expresión de genes asociados a estos procesos. En determinadas condiciones experimentales, esta activación puede reducir el daño oxidativo y favorecer la supervivencia del epitelio sensorial sometido a estrés.

Regulación de señales y redes de transcripción

El futuro de la implantación de células madre depende de la comprensión de las redes de señalización y los reguladores de transcripción, estos mecanismos moleculares son los responsables de que una célula progenitora se convierta específicamente en una célula ciliada o una neurona auditiva.

Bing et al. (2025) subrayan que el control de estas redes permitirá un establecimiento preciso y funcional de las células implantadas, aunque advierten que la mayoría de estas investigaciones se encuentran aún en fases preliminares de laboratorio.

Exosomas y nuevas direcciones

Ante las limitaciones técnicas y biológicas de la terapia celular directa, la investigación reciente ha explorado el uso de exosomas como vehículos de señalización celular. Estas vesículas extracelulares pueden transportar proteínas, lípidos y microARN, facilitando mecanismos de comunicación paracrina que podrían estimular la reparación del epitelio sensorial del oído interno.

Según Ou et al. (2024), los exosomas presentan baja inmunogenicidad y una elevada capacidad para atravesar barreras

biológicas, lo que los convierte en una estrategia prometedora para promover procesos regenerativos.

Sin embargo, algunos autores mantienen una postura más cautelosa respecto a su aplicación clínica. McGovern y Cox (2025) señalan que gran parte de los resultados positivos se han obtenido en modelos animales genéticamente modificados, que no reflejan completamente la complejidad de la pérdida auditiva en humanos.

Terapias génicas

Introducción conceptual

La terapia génica aplicada al oído interno consiste en la modificación dirigida de ácidos nucleicos con el objetivo de corregir alteraciones fisiopatológicas en las células cocleares. Este enfoque incluye estrategias destinadas a sustituir, insertar o silenciar genes implicados en la pérdida auditiva, ya sea de origen congénito o adquirida.

Estrategias y objetivos terapéuticos

El objetivo primordial de estas intervenciones es la restauración funcional mediante la corrección de defectos de gen único. Un hito destacado en los resultados es el trabajo de Zhang et al. (2020), quienes demostraron que la terapia para la expresión de la otoferlina (OTOF) resulta exitosa en modelos de deficiencia auditiva autosómica recesiva en roedores y primates no humanos.

De igual manera, Fu et al. (2025) resaltan que el oído interno es considerado un modelo ideal para estas terapias debido a su aislamiento anatómico por la barrera hematolaberíntica, lo cual permite un suministro local confinado y reduce los riesgos de efectos sistémicos indeseados.

Tipos de vectores empleados

Los sistemas de transporte en terapia génica para el oído interno se clasifican en vectores virales y no virales, con perfiles diferenciados de eficacia y seguridad. Los vectores virales, como los virus adenoasociados (AAV), adenovirus, lentivirus y virus Sendai, son los más utilizados debido a su alta eficiencia de transducción.

Según Qi et al. (2025), aunque presentan limitaciones como su complejidad de producción y el riesgo de respuesta inmunitaria, su capacidad para introducir y expresar material genético los convierte en herramientas clave en la investigación actual.

Por su parte, los vectores no virales incluyen ADN desnudo, liposomas catiónicos y nanoportadores. Leclere et al. (2024) destacan los lípidos catiónicos como los candidatos más prometedores para su aplicación clínica, debido a su buena capacidad de difusión a través de la membrana de la ventana redonda. Sin embargo, su principal limitación es una menor duración de la expresión génica, lo que requiere optimizar su estabilidad en el entorno coclear.

Edición y silenciamiento génico

Además de la inserción génica, se han desarrollado estrategias de edición y regulación de la expresión génica que permiten corregir o modular genes implicados en la hipoacusia. Xue et al. (2023) optimizaron vectores AAV mediante sistemas de edición de ARN, logrando mejorar la expresión de otoferlina en modelos animales y evitando modificaciones permanentes del ADN.

Por su parte, Jiang et al. (2023) y Qi et al. (2025) destacan el uso de herramientas como CRISPR y CRISPR-Cas para corregir mutaciones o inactivar genes patológicos. Asimismo, el silenciamiento génico mediante ARN de interferencia ha mostrado eficacia en la inhibición de genes responsables de la degeneración sensorial.

MicroARN y terapias combinadas

La terapia génica ha evolucionado hacia la modulación de la susceptibilidad auditiva frente a factores como el envejecimiento o la exposición al ruido. Relativo a esto, Xia et al. (2025) demostraron que la administración de microARN (miR96), mediante vectores virales, permite restaurar parcialmente la función auditiva en modelos animales, compensando su pérdida de expresión en situaciones de estrés celular.

Por otra parte, las terapias combinadas integran estrategias génicas y proteicas. Takeda et al. (2016) evaluaron el uso de péptidos penetrantes para la entrega intracelular de proteínas, mientras que Robillard et al. (2022) estudiaron los oligonucléotidos antisentido (ASO) para modular la expresión génica a nivel del ARN mensajero. La combinación de vectores virales para efectos prolongados y agentes no virales para intervenciones específicas configura un enfoque terapéutico más flexible y personalizado en el tratamiento de la pérdida auditiva.

Vía de administración: la ventana redonda

La ventana redonda (VR) se ha consolidado como la principal vía de acceso para la administración de terapias génicas en el oído interno, según Landegger (2024, 2025), la inserción de vectores virales a través de la membrana de la ventana redonda supone actualmente el enfoque más adecuado en términos de seguridad y biodisponibilidad. Esta vía permite el acceso directo a la escala timpánica, facilitando la distribución de los agentes terapéuticos en la perilinfa.

Perspectivas y limitaciones

Uno de los principales retos es la inmunogenicidad de los vectores virales, que puede generar respuestas inflamatorias en la cóclea y afectar la viabilidad celular (Qi et al., 2025). Asimismo, la duración de la expresión génica representa una limitación, especialmente en vectores no virales, cuya eficacia suele ser transitoria (Leclere et al., 2024). A ello se suma la necesidad de mejorar la precisión de herramientas como CRISPR-Cas para evitar efectos off-target (Jiang et al., 2023).

Además, factores como la variabilidad anatómica de la ventana redonda y la distribución intracoclear condicionan la eficacia terapéutica. En este sentido, el desarrollo de sistemas de liberación controlada y estrategias personalizadas será clave para optimizar los resultados. En conjunto, aunque la terapia génica representa un cambio de paradigma hacia la curación biológica, aún requiere mejoras en seguridad y estabilidad a largo plazo

DISCUSIÓN

La presente revisión resalta que la administración de terapias al oído interno mediante la ventana redonda (MVR) representa una de las estrategias más prometedoras para el tratamiento de la hipoacusia neurosensorial. No obstante, existe una dicotomía en el desarrollo:

mientras la terapia farmacológica lidera la traslación clínica, la génica y celular enfrentan retos de precisión biológica.

Viabilidad técnica y evidencia clínica actual

La viabilidad de esta vía ha trascendido el ámbito experimental. Estudios de vanguardia como los de Jung et al. (2025) validan la seguridad clínica al demostrar que es posible monitorizar la farmacocinética coclear mediante niveles plasmáticos, permitiendo un control terapéutico de hasta 90 días sin necesidad de procedimientos invasivos recurrentes.

Asimismo, el hito documentado por Landegger (2024) confirma que la terapia génica mediante vectores AAV a través de la MVR es una realidad funcional en humanos, logrando la restauración auditiva en casos de deficiencia de otoferlina, estos hallazgos demuestran que, a pesar de las diferencias anatómicas entre especies (Salt & Plontke, 2018), la MVR es un puerto de entrada viable, seguro y reproducible.

Propuesta de actuación: La MVR como estándar terapéutico

A partir de los hallazgos analizados, se presenta una propuesta de actuación orientada a consolidar la MVR como el estándar clínico de intervención. Para superar la barrera selectiva de la membrana y el aclaramiento mucociliar, la propuesta se centra en:

Optimización de vehículos: Implementar de forma rutinaria hidrogeles termosensibles y microportadores de seda (Zhang et al., 2024), que aseguran una adhesión prolongada en el nicho de la ventana.

Tecnologías de apoyo: Incorporar sistemas activos como el bombeo por presión (Lukashkin et al., 2020) o la sonoporación, para garantizar que los agentes alcancen las regiones apicales de la cóclea, superando las limitaciones de la difusión pasiva.

Beneficios y Plan de Impacto en Salud Pública

La implementación de estas estrategias conlleva beneficios que transforman el pronóstico de la hipoacusia, la transición de tratamientos paliativos a intervenciones biológicas dirigidas permite:

Mejora en la calidad de vida: Preservar la audición residual y restaurar umbrales funcionales de forma ambulatoria, reduciendo la dependencia de prótesis crónicas.

Impacto epidemiológico: Siguiendo las directrices de la OMS (Chadha et al., 2021), estas actuaciones ofrecen una solución escalable ante la proyección de 700 millones de afectados para 2050. Al evitar cirugías complejas de implantación coclear y minimizar efectos sistémicos, se genera un ahorro significativo en los sistemas de salud pública, mejorando la accesibilidad a terapias de vanguardia.

Limitaciones de la evidencia

A pesar de la solidez de los datos, la heterogeneidad de los modelos y el sesgo de publicación hacia resultados positivos deben ser considerados. La personalización de tratamientos mediante biosensores (Aghajanloo et al., 2025) será clave para estandarizar estas técnicas en la práctica otológica generalizada.

CONCLUSIÓN

Tras el análisis de la evidencia, este trabajo permite cumplir los objetivos planteados, permitiendo clasificar la literatura, evaluar la calidad metodológica y definir el estado actual de la administración intracoclear. Los resultados sugieren que la ventana redonda se perfila como una vía eficaz y segura para la entrega localizada de terapias, aunque su éxito depende del diseño del vehículo capaz de superar la barrera hematolaberíntica

En cuanto a las estrategias terapéuticas, la farmacológica se posiciona como la más avanzada y próxima a su aplicación clínica, gracias al uso de hidrogeles y nanopartículas. Por el contrario, las terapias génicas y celulares, pese a avances relevantes como la corrección de la otoferlina, permanecen en fases experimentales debido a limitaciones en seguridad e integración funcional.

El futuro del campo se orienta hacia la combinación de tecnologías, integrando nano vehículos y sistemas de liberación activa para una administración más precisa y personalizada.

Desde una perspectiva clínica, su consolidación dependerá del desarrollo de ensayos en humanos y de evidencias más robustas, así como de estrategias capaces de regenerar la función auditiva con eficacia y seguridad. En este contexto, la ventana redonda mantiene de momento, un papel central como un elemento clave en el avance hacia la curación de la hipoacusia neurosensorial, una vez superadas las limitaciones actualmente identificadas.

REFERENCIAS

Aghajanloo, B., Nazarnezhad, S., Arshadi, F., Prakash Kottapalli, A. G., Pastras, C., & Asadnia, M. (2025). Emerging trends in biosensor and microfluidics integration for inner ear theragnostics. *Biosensors and Bioelectronics,* 286, 117588. https://doi.org/10.1016/j.bios.2025.117588

Bing, X., Liu, C., Cao, X., Li, C., Gao, X., Zhu, F., Wu, X., Guo, N., Hu, H., Xia, M., & Zhao, M. (2025). Development of the inner ear and regeneration of hair cells after hearing impairment. *Fundamental Research, 5(1)*, 203–214. https://doi.org/10.1016/j.fmre.2023.09.005

Chadha, S., Kamenov, K., & Cieza, A. (2021). The world report on hearing, 2021. *Bulletin of the World Health Organization, 99(4)*, 242–242A. https://doi.org/10.2471/BLT.21.285643

Devare, J., Gubbels, S., & Raphael, Y. (2018). Outlook and future of inner ear therapy. *Hearing Research,* 368, 127–135. https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.05.009

El Kechai, N., Agnely, F., Mamelle, E., Nguyen, Y., Ferrary, E., & Bochot, A. (2015). Recent advances in local drug delivery to the inner ear. *International Journal of Pharmaceutics, 494(1)*, 83–101. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.08.015

Fu, Z., Zhao, L., Guo, Y., & Yang, J. (2025). Gene therapy for hereditary hearing loss. *Hearing Research*. https://doi.org/10.1016/j.heares.2024.109151

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

Juhn, S. K. (2009). Barrier systems in the inner ear. *Acta Oto-Laryngologica Supplementum,* 458, 79–83. https://doi.org/10.3109/00016488809125107

Jung, B. T., Kuthubutheen, J., Sharon, J. D., Foster, A. C., Erickson, S., Peris, H., De Juan, E., Limb, C. J., Farinas, K. C., Turner, J., Henton, A., & Salt, A. (2025). Plasma Concentration as a Proxy for Perilymph Drug Levels: Preclinical and Clinical Dexamethasone Measures with a Long-Acting Formulation for Precise Delivery to the Round Window Membrane. *Otology & Neurotology, 46(1)*, 80–87. https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000004336

Landegger, L. D. (2024). First use of AAV in the human inner ear. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development,* 32, 101197.

Landegger, L. D., et al. (2025). The rise of cochlear gene therapy. *Molecular Therapy, 33(6)*, 2343–2349.

Leclère, J.-C., Marianowski, R., & Montier, T. (2024). Gene therapy for hearing loss: Non-viral vectors. *Hearing Research,* 453, 109130.

Lehner, E., et al. (2023). Optimization of intracochlear drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics,* 643, 123268.

Li, W., et al. (2024). Thermosensitive hydrogel for hearing loss. *Neuroscience Letters,* 826, 137693.

Liao, A.-H., et al. (2021). Microbubble gel and ultrasound for drug delivery. *Drug Delivery*, *28(1),* 1256–1271.

Lin, Y.-C., et al. (2021). Ultrasound microbubbles enhance IGF-1 therapy. *Molecules*, *26(12),* 3626.

Lukashkin, A. N., et al. (2020). Drug delivery across the cochlea. *iScience, 23(3)*, 100945.

McGovern, M. M., & Cox, B. C. (2025). Hair cell regeneration. *Hearing Research*, 461, 109256.

Ou, H., et al. (2024). Role of cells and derivatives in ENT therapies. *Life Sciences,* 352, 122898.

Peppi, M., et al. (2018). Sistemas automatizados de administración. *Expert Opinion on Drug Delivery.*

Plontke, S. K., et al. (2022). Intracochlear implant drug delivery. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 892777.

Qi, J., et al. (2025). AAV-mediated gene therapy. *Fundamental Research, 5(1)*, 192–202.

Robillard, K. N., et al. (2022). Antisense oligonucleotide therapy. *Hearing Research*, 426, 108523.

Roemer, A., et al. (2016). Implantes biohíbridos con células de médula ósea. *Journal of Controlled Release*.

Rolland, V., et al. (2019). Sodium thiosulfate for ototoxicity. *Journal of Otolaryngology, 48(1)*, 4.

Salt, A. N., & Plontke, S. K. (2018). Pharmacokinetics in the inner ear. *Hearing Research*, 368, 28–40.

Wei, C., et al. (2024). Drug delivery implant for round window. *Drug Delivery, 31(1)*, 2392755.

Xia, R., et al. (2025). miR-96 therapy for hearing loss. *iScience, 28(5)*, 112355.

Zhang, Z., et al. (2024). Microportadores de fibroína de seda. *Advanced Functional Materials, 31(44)*, 2008701.

Apéndice A

Tabla 1

Ecuaciones de búsqueda propuestas para la Revisión Bibliográfica (inglés)

Idioma	Combinación de términos	Bases de Datos
Inglés	(cochlear round window OR round window) AND drug delivery systems AND genetic therapy AND cell- and tissue- based therapy	**PubMed, Cochrane, Science Direct**
Inglés	(cochlear round window OR round window) AND drug delivery systems AND genetic therapy	**PubMed, Cochrane, Science Direct**
Inglés	(cochlear round window OR round window) AND drug delivery systems	**PubMed, Cochrane, Science Direct**

Fuente: Elaboración propia para la investigación (2025).

Tabla 2

Ecuaciones de búsqueda propuestas para la Revisión Bibliográfica (español)

Idioma	Combinación de términos	Base de Datos
Español	ventana redonda AND sistemas de liberación de medicamentos AND terapia génica AND tratamiento basado en trasplante de células y tejidos	**LiLaCS**
Español	ventana redonda AND sistemas de liberación de medicamentos AND terapia génica	**LiLaCS**
Español	ventana redonda AND sistemas de liberación de medicamentos	**LiLaCS**

Fuente: Elaboración propia para la investigación (2025).

Tabla 3

Bases de datos consultadas y cantidad de referencias devueltas de acuerdo con la ecuación de búsqueda utilizada.

Base de datos consultada	Combinación de términos						
	Inglés 1	Inglés 2	Inglés 3	Español 1	Español 2	Español 3	Total
Cochrane	0	0	27	-	-	-	27
Science Direct	203	227	488	-	-	-	918
PubMed	0	0	76	-	-	-	76
Lilacs	-	-	-	0	0	24	24
Total	203	227	591	0	0	24	1045

Fuente: Elaboración propia para la investigación (2025).

Apéndice B

Tabla 4

Síntesis de estudios incluidos

ID / Referencia	País	Objetivo del Estudio	Metodología / Modelo	Intervención y Vía	Resultados Principales	Nivel Evid.
Jung et al. (2025)	EE. UU. / Australia	Validar niveles plasmáticos como indicador de perilinfa.	Estudio multicéntrico (Humano/Mono).	SPT-2101 (DEX sostenida) vía MVR.	Correlación lineal plasma/perilinfa. Niveles terapéuticos por 90 días.	2
Bing et al. (2025)	China	Mecanismos de desarrollo y regeneración.	Revisión sistemática.	Terapia molecular vía MVR.	La MVR es el método menos invasivo para alcanzar células progenitoras.	5
Qi et al. (2025)	China	Terapia génica mediada por AAV.	Revisión / Meta-análisis.	Vectores AAV vía MVR.	MVR preserva mejor la arquitectura que la cocleostomía lateral.	5
Landegger et al. (2025)	Austria / EE. UU.	Retos de la terapia génica.	Perspectiva clínica.	Vectores AAV vía MVR.	Define la MVR como la ruta "gold standard" por baja morbilidad.	5

Aghajanloo et al. (2025)	Australia	Biosensores y microfluídica.	Revisión técnica.	"Oído-en-un-chip".	Propone monitoreo en tiempo real de metabolitos vía MVR.	5
Wei et al. (2024)	Alemania	Implante de nicho impreso en 3D.	Experimental *in vivo*.	Implante de silicona (1% DEX) en nicho VR.	Liberación por 30 días y reducción del 42% de fibrosis.	4
Li et al. (2024)	China	Hidrogel para presbiacusia.	Experimental *in vivo*.	Hidrogel con etosuximida en nicho VR.	Liberación >120h. Aumentó sinapsis en células ciliadas internas.	4
Zhang et al. (2024)	China	Microportadores de seda para NIHL.	Experimental *in vivo*.	Microportadores de fibroína de seda en VR.	La polidopamina evitó el lavado del fármaco del nicho.	4
Landegger et al. (2024)	Austria	Primer AAV en humanos.	Artículo de caso (Spotlight).	Inyección de DB-OTO vía MVR.	Recuperación de profunda a moderada en 6 semanas. Hito histórico.	5
Leclère et al. (2024)	Francia	Vectores no virales.	Revisión sistemática.	Nanopartículas poliméricas vía MVR.	Menor riesgo inmunogénico que AAV, pero menor transducción.	5

Lehner et al. (2023)	Alemania	Optimizar entrega al ápex.	Experimental *in vitro*.	Implantes de PLGA y PEG-PLGA.	PEG-PLGA libera más rápido. La geometría es clave para no causar trauma.	4
Jiang et al. (2023)	China	Terapia CRISPR/AAV en hipoacusia.	Revisión sistemática.	Vectores AAV vía MVR.	Restauración de umbrales a 30 dB en modelos OTOF.	5
Plontke et al. (2022)	Alemania	Implante biodegradable en humanos.	Serie de casos (n=5).	Implante PLGA (0.5mm) en nicho VR.	Seguro y bien tolerado. Mejoría en SRT en 3 de 5 pacientes.	4
Robillard et al. (2022)	EE. UU. / Holanda	Oligonucleótidos antisentido (ASO).	Revisión sistemática.	Entrega de ASO vía MVR.	Corrección de splicing en Síndrome de Usher. Alcanza ganglio espiral.	5
Liao et al. (2021)	Taiwán	Gel de poloxámero y ultrasonido.	Experimental *in vivo*.	Gel microburbujas + US vía MVR.	US facilitó penetración sin daño. Liberación sostenida por 72h.	4
Lin et al. (2021)	Taiwán	Ultrasonido para IGF-1.	Experimental *in vivo*.	Microburbujas + US en MVR.	Recuperación de 20-30 dB. El US permite paso de moléculas grandes.	4

Chadha et al. (2021)	Internacional	Situación global de la audición.	Informe mundial / Revisión.	Análisis epidemiológico.	Proyecta 700 millones de personas con hipoacusia para 2050.	5
Lukashkin et al. (2020)	Reino Unido	Bombeo por presión.	Experimental *in vivo*.	"Cochlear pumping" (4 Hz) en MVR.	Distribución uniforme en toda la cóclea en minutos.	4
Rolland et al. (2019)	Canadá	Prevenir ototoxicidad por cisplatino.	ECA Fase II.	Gel de Tiosulfato de Sodio (STS) en MVR.	Seguro, pero insuficiente para neutralizar cisplatino sistémico alto.	1-2
Salt & Plontke (2018)	EE. UU. / Alemania	Principios farmacocinéticos.	Revisión técnica / Simulaciones.	Comparativa de fármacos vía MVR.	La eliminación basal es más rápida que la difusión apical (100:1).	5
Devare et al. (2018)	EE. UU.	Farmacocinética y nuevas tecnologías.	Revisión técnica.	Inyección IT vs Escala Media.	Establece límite de permeabilidad de la MVR en 1000 Da.	5
Peppi et al. (2018)	EE. UU.	Sistemas automatizados.	Revisión de ingeniería.	Microbombas de reciprocidad.	Mezcla homogénea sin aumentar presión intracoclear.	5

Roemer et al. (2016)	Alemania	Implantes biohíbridos.	Estudio clínico piloto.	Células de médula ósea en electrodo IC.	Seguro. Modula inflamación y protege neuronas del ganglio espiral.	4
El Kechai et al. (2015)	Francia	Caracterización de la MVR.	Estudio ultraestructural.	Microscopía electrónica.	Define las 3 capas de la MVR y su grosor (~70 µm en humanos).	5

Nota: síntesis de las características metodológicas e intervenciones de los 24 estudios seleccionados para la revisión cualitativa.