



Recibido: 2026-08-17

Aceptado: 2026-08-31

Publicado: 2026-09-21

Eficacia y seguridad de la terapia génica dirigida a OTOF en pacientes con hipoacusia neurosensorial hereditaria: revisión sistemática

Efficacy and safety of OTOF-targeted gene therapy in patients with hereditary sensorineural hearing loss: a systematic review

Autores

Daniela Lizbeth Barrera Cunalata¹

daniela_barrera80@yahoo.es

<https://orcid.org/0000-0002-8110-8827>

Ministerio de Salud Pública

Tungurahua – Ecuador

Carlos Eduardo Morales Medina²

carlitosmorales95@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-3986-3934>

Ministerio de Salud Pública

Tungurahua – Ecuador

Julissa Piedad Amán Ruiz³

julissaamanruiz@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-4899-9784>

Ministerio de Salud Pública

Tungurahua – Ecuador

Jennifer Adriana Medina Quinga⁴

jennimedina2025@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4706-0356>

Ministerio de Salud Pública

Tungurahua – Ecuador

Joselyn Adriana Chilibingua Aguilar⁵

adrianachilibingua@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5756-1306>

Ministerio de Salud Pública

Tungurahua – Ecuador

Resumen

Introducción: La hipoacusia neurosensorial hereditaria asociada a variantes bialélicas del gen OTOF (DFNB9) altera la transmisión sináptica de las células ciliadas internas. La terapia génica mediante vectores virales adenoasociados (AAV) constituye una estrategia dirigida a restaurar la expresión funcional de otoferlina. **Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de la terapia génica dirigida a OTOF en pacientes con DFNB9. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática siguiendo PRISMA 2020. Se identificaron 175 registros bibliográficos en PubMed/MEDLINE, Europe PMC y CENTRAL; después de eliminar duplicados, 93 registros fueron cribados. Once informes fueron evaluados a texto completo y 10 cumplieron los criterios de inclusión. Debido a publicaciones múltiples y solapamiento de participantes, los informes se agruparon en cuatro programas intervencionistas independientes y una investigación comparativa adicional con posible solapamiento. La heterogeneidad clínica y metodológica impidió realizar un metaanálisis global, por lo que se efectuó una síntesis narrativa y tabular. **Resultados:** Los estudios mostraron una dirección consistente hacia la recuperación auditiva, con reducciones clínicamente relevantes de los umbrales ABR y audiométricos y mejorías en percepción del habla y localización sonora. Los beneficios se mantuvieron hasta 2,5 años en el seguimiento disponible. Los programas ChiCTR2200063181, NCT05901480 y NCT05788536 presentaron riesgo de sesgo moderado; NCT05821959 presentó mayor riesgo debido al carácter preliminar de sus resultados, y la cohorte comparativa presentó riesgo serio de sesgo. El perfil inicial de seguridad fue favorable, aunque el número de participantes expuestos continúa siendo limitado para caracterizar eventos infrecuentes. **Conclusiones:** La terapia génica dirigida a OTOF se asocia con recuperación auditiva objetiva y funcional en pacientes con DFNB9, con un perfil inicial de seguridad favorable. Sin embargo, la interpretación de la evidencia está limitada por el reducido número de cohortes independientes, la ausencia predominante de grupos comparadores, el solapamiento entre publicaciones y la heterogeneidad de los desenlaces.

Palabras clave: OTOF; DFNB9; terapia génica; hipoacusia neurosensorial; otoferlina.

Abstract

Introduction: Hereditary sensorineural hearing loss associated with biallelic variants in the OTOF gene (DFNB9) impairs synaptic transmission in inner hair cells. Adeno-associated viral (AAV) gene therapy represents a targeted strategy to restore functional otoferlin expression. **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of OTOF-targeted gene therapy in patients with DFNB9. **Methods:** A systematic review was conducted following PRISMA 2020. A total of 175 bibliographic records were identified in PubMed/MEDLINE, Europe PMC, and CENTRAL; after duplicate removal, 93 records underwent title and abstract screening. Eleven reports were assessed in full text and 10 met the inclusion criteria. Because of multiple publications and participant overlap, the reports were grouped into four independent interventional programs and one additional comparative investigation with possible participant overlap. Clinical and methodological heterogeneity precluded a global meta-analysis; therefore, narrative and tabular synthesis was performed. **Results:** The studies showed a consistent direction toward hearing recovery, with clinically relevant reductions in ABR and audiometric thresholds and improvements in speech perception and sound localization. Hearing benefits were maintained for up to 2.5 years in the longest available follow-up. ChiCTR2200063181, NCT05901480, and NCT05788536 were judged to have moderate risk of bias; NCT05821959 raised greater concerns because of the preliminary nature of the available evidence, whereas the comparative cohort had a serious risk of bias. The initial safety profile was favorable, although the number of exposed participants remains insufficient to characterize uncommon adverse events. **Conclusions:** OTOF-targeted gene therapy is associated with objective and functional hearing recovery in patients with DFNB9 and an initially favorable safety profile. However, interpretation of the evidence is limited by the small number of independent cohorts, the predominant absence of comparator groups, overlapping publications, and heterogeneous outcome reporting.

Keywords: OTOF; DFNB9; gene therapy; sensorineural hearing loss; otoferlin.

Introducción

La hipoacusia neurosensorial es uno de los trastornos sensoriales con mayor impacto en la comunicación, el desarrollo del lenguaje, el aprendizaje y la interacción social. En el contexto de sus causas congénitas, los factores de tipo genético son el grupo más importante y variado a nivel molecular que engloba casos de hipoacusia neurosensorial. Ello ha sido posible gracias al desarrollo de las técnicas de secuenciación genética, que han permitido identificar muchos más genes relacionados con la pérdida auditiva y, a la par, han desencadenado un cambio en la concepción de los tratamientos de la hipoacusia de los orientados sólo a compensar la hipoacusia a otros que tratan de actuar sobre el mecanismo molecular (Petit et al., 2023). Así, la terapia génica del oído interno se ha convertido en una de las áreas con más investigación traslacional dentro de la otología, especialmente para las enfermedades monogénicas en las que las se encuentran anatómicamente conservadas, pero funcionalmente alteradas y de un modo potencialmente corregible (Qi et al., 2022; Duhon et al., 2024; Gadenstaetter et al., 2025). Desde un punto de vista funcional, la atención a las personas con discapacidad debe ser inclusiva, teniendo en cuenta tanto la condición clínica como sus necesidades de participación, autonomía y adaptación al medio (Bernal Párraga et al., 2024).

Entre estas enfermedades destaca la sordera autosómica recesiva tipo 9 (DFNB9), causada por variantes patogénicas bialélicas en el gen OTOF. Este gen, identificado a finales de la década de 1990 como una de las causas de sordera neurosensorial no sindrómica autosómica recesiva, codifica la otoferlina, una proteína esencial para la función de las células ciliadas internas y para la transmisión de la señal auditiva desde la cóclea hacia el nervio auditivo (Yasunaga et al., 1999). Posteriormente, se encontraron isoformas largas de otoferlina que son necesarias para la función del oído interno, y se definió la relación entre alteraciones funcionales de esta proteína y DFNB9 (Yasunaga et al., 2000). La otoferlina es fundamental en la exocitosis de las vesículas sinápticas a nivel de las células ciliadas internas, cuando no existe o su función es gravemente alterada la conversión mecanoeléctrica coclear puede mantenerse relativamente conservada, pero la transmisión sináptica de la señal a las fibras del nervio auditivo se interrumpe, circunstancia que explica que algunos pacientes presenten emisiones otoacústicas inicialmente conservadas, aun existiendo una grave alteración de la respuesta auditiva

neural, fenómeno que históricamente favoreció su clasificación dentro de la neuropatía o sinaptopatía auditiva (Vona et al., 2020).

Desde la óptica clínica, DFNB9 se caracteriza predominantemente por hipoacusia prelingual grave o profunda; no obstante, la enfermedad presenta una mayor heterogeneidad fenotípica de la descrita de manera inicial. En cuanto a la relación entre las variantes de OTOF y la afectación auditiva, cabe mencionar que se encontró que, aunque el fenotipo habitual corresponde a la pérdida auditiva severa a profunda y de aparición prelingual, aproximadamente el 10-15 % de los pacientes experimentan una presentación atípica, existiendo hipoacusia leve o moderada, con progresión y/o dependiente de condiciones ambientales. Igualmente se encontraron asociaciones entre los perfiles de variantes de OTOF y el fenotipo de pérdida auditiva (en las diferencias también tiene que ver su centro de procedencia, entre otros) habiendo incluso evidencias de efectos de fundador para las variantes de OTOF en por ejemplo los españoles y en algunos de sus subgrupos (Ford et al., 2023). Las emisiones otoacústicas también fueron menores en los pacientes más viejos y aquellos con dos variantes truncantes, (Ford et al., 2023). Todos estos hallazgos tienen una importancia fundamental para la terapia génica, ya que muestran que la edad, genotipo y conservación coclear pueden tener efectos sobre el grado de respuesta. En los niños y niñas, esta variabilidad también tiene importancia en la educación, en la que recurren a metodologías inclusivas y personalizadas para intentar ajustar el contexto de aprendizaje a las especificidades de cada alumno y alumna (Aguilar Tinoco y cols., 2024).

El tratamiento clásico para la hipoacusia severa o profunda en el contexto de DFNB9 ha estado orientado principalmente al uso de ayudas auditivas y, en particular, del implante coclear. Este aparato permite conseguir logros funcionales notables gracias a la estimulación eléctrica del sistema auditivo más allá del defecto sináptico. Sin embargo, estos dispositivos no restauran la alteración genética que produce la disfunción sináptica ni reintegran la liberación fisiológica de neurotransmisores desde las células ciliadas internas. La terapia génica adoptaría una forma diferente de plantear una solución: introducir una copia funcional de OTOF en las células diana para intentar reestablecer la expresión de otoferlina y recuperar el flujo de la transmisión auditiva biológica. En este contexto, DFNB9 se ha convertido en uno de los modelos más representativos para mostrar que algunas formas de sordera hereditaria pueden ser propensas a la restauración molecular (Wang et al., 2026).

Los vectores derivados del virus adenoasociado (AAV) suponen una de las plataformas más estudiadas para la transferencia génica al oído interno, debido a su capacidad para transducir células cochleares y a la experiencia acumulada en terapia génica, aunque OTOF ofrece un importante reto tecnológico, ya que su secuencia codificante completa supera la capacidad de empaquetamiento de un único AAV convencional. Para ello, se desarrollaron estrategias dual-AAV, mediante las cuales la información genética se fragmenta en dos vectores para restituirse posteriormente en la célula transducida como una secuencia funcional en el interior del mismo. Este enfoque fue validado experimentalmente en el mecanismo propuesto por Akil et al., quienes lograron restaurar de forma duradera la expresión de otoferlina y revertir el fenotipo de sordera en un modelo murino *Otof*^{-/-} (Akil et al., 2019).

Las posteriores optimizaciones de los vectores han ido buscando incrementar simultáneamente la eficiencia y la especificidad; por ejemplo, el uso del promotor *Myo15* logró reducir en mayor medida la expresión del transgén a células sensoriales, alcanzando la recuperación auditiva en ratones *Otof*^{-/-} deficientes en otoferlina (Wang et al., 2024), mientras que DB-OTO también hace uso de una estrategia dual-AAV y de un promotor específico de células ciliadas; los estudios preclínicos mostraron una recuperación dependiente de la dosis de la respuesta auditiva y una expresión sostenida de otoferlina, sentando así las bases de su desarrollo clínico (Chung et al., 2025). De forma paralela SENS-501, el cual se encuentra basado en una plataforma AAV8 dual, ha evidenciado la restauración auditiva mantenida en modelos murinos y un perfil preclínico de tolerabilidad favorable en primates no-humanos (Boudra et al., 2026). La transición desde los modelos animales hasta los pacientes humanos representa el acontecimiento más significativo en el área. Qi et al. comunicaron uno de los primeros resultados clínicos de terapia AAV-OTOF en pacientes con DFNB9. Tras la administración en un oído de un niño de cinco años y bilateralmente en un paciente de ocho años de edad, ambos mostraron una evidente mejoría mediante respuesta auditiva del tronco encefálico (ABR) y audiometría tonal. En el paciente de cinco años, el oído tratado alcanzó umbrales en el rango normal de aproximadamente un mes después de la intervención y permitió escuchar y reconocer el habla con el mismo oído (Qi et al., 2024). Posteriormente se amplió la evidencia clínica mediante AAV1-hOTOF. El tratamiento unilateral en seis niños provocó recuperación auditiva en cinco sujetos, con descensos en los umbrales auditivos ABR de cerca de 40–57 dB, sin hallazgos de toxicidad limitante de dosis ni eventos adversos

severos en el corto plazo inicial (Lv et al., 2024). Posteriormente, el tratamiento bilateral en cinco niños generó recuperación en ambos oídos, que iba asociada a la mejora de la percepción del habla y la recuperación de la habilidad de localización sonora; proporcionando una esperada pero no confirmada indicación de recuperación de la función binaural (Wang et al., 2024).

Los resultados del seguimiento más prolongado también aportaron soporte a estas afirmaciones. El programa AAV1-hOTOF multicéntrico incluyó 42 participantes con edad de entre 0,8 y 32,3 años que recibieron tratamiento en ocho centros y fueron seguidos hasta una mediana de 2,5 años, con recuperación auditiva en aproximadamente el 90 % de los participantes, sin hallazgos de toxicidad limitante de dosis. Los límites ABR, que eran superiores a 97 dB nHL al principio, disminuyeron de manera notable a lo largo del seguimiento, además la audiometría conductual mostró que la recuperación se mantuvo, si bien los participantes jóvenes obtuvieron mejores resultados que los adultos, y la presencia de DPOAE basales y algunas características genéticas específicas mostraron el efecto de mayor recuperación (Jiang et al., 2026); estos datos permiten la existencia de la posibilidad de ventana terapéutica dependiente de la edad, la cual también se presenta en modelos animales donde sus sinapsis, células ciliadas, y los ganglios espirales se alteran a medida que la falta de otoferlina es más prolongada (Stalman et al., 2021).

Pese a estos datos, persisten importantes dudas. La mayor parte de los ensayos clínicos son abiertos, no aleatorizados y de un solo brazo; las muestras son relativamente pequeñas; hay variación en vectores, dosis, edad, fenotipo, vía unilateral o bilateral de administración y duración del seguimiento. Por otro lado, varias publicaciones provienen del mismo programa clínico, por lo que su interpretación como ensayos independientes podría llevar a un doble conteo de pacientes y a una exageración de la precisión de una síntesis cuantitativa. La heterogeneidad entre la definición de recuperación auditiva y la presentación de ABR, audiometría y resultados funcionales dificultan la realización de un metaanálisis clásico. Persisten también cuestiones abiertas en torno a seguridad a largo plazo, respuesta inmunitaria, durabilidad, posibilidad de readministración, edad óptima y selección molecular de candidatos (Reisinger et al., 2025).

Por tanto, resulta necesario sintetizar con rigor lo disponible por pares de publicaciones de cohortes *α*o independientes y evitar las agrupaciones estadísticamente injustificadas. En este contexto, la presente revisión sistemática tiene como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de la terapia génica dirigida a OTOF en pacientes con hipoacusia

neurosensorial hereditaria y en la que como desenlaces principales se han considerado la recuperación de los umbrales auditivos mediante ABR y audiometría, la percepción del habla, la localización sonora y seguridad. Igualmente se han considerado los potenciales efectos de la edad, el fenotipo, la función coclear residual, la vía de administración unilateral o bilateral y la duración del seguimiento. Se prestó especial atención a la identificación del solapamiento entre publicaciones y cohortes para evitar el doble conteo de participantes en la síntesis de la evidencia.

Métodos y Recursos

Se llevó a cabo una revisión sistemática con el objetivo de analizar la efectividad y la seguridad de la terapia génica dirigida a OTOF en pacientes con hipoacusia neurosensorial hereditaria asociada a sordera autosómica recesiva tipo 9 (DFNB9). La metodología utilizada siguió las recomendaciones de los Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020) para favorecer la transparencia y la reproducibilidad. Debido a la escasez de cohortes clínicas independientes, la alta proporción de estudios con un solo brazo abierto, el solapamiento de las publicaciones y la heterogeneidad en los desenlaces, se priorizó la realización de una síntesis narrativa estructurada al no llevar a cabo un metaanálisis global. Las revisiones previas han evidenciado el muy rápido avance de la terapia génica para la hipoacusia hereditaria desde los estudios preclínicos hasta los ensayos clínicos con vectores de AAV (Brotto et al., 2024; Jang et al., 2025). La revisión se llevó a cabo exclusivamente en pacientes portadores de variantes patogénicas bialélicas de OTOF, que fueron tratados mediante terapia génica, revisando especialmente la no independencia de las cohortes y el solapamiento entre publicaciones. Se formuló la pregunta clínica de investigación: ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de la terapia génica dirigida al gen OTOF para restaurar la función auditiva en pacientes con hipoacusia neurosensorial hereditaria asociada a DFNB9? La pregunta fue formulada bajo el marco del modelo PICO, de forma que la población (P) correspondería a pacientes pediátricos o adultos con diagnóstico molecular de DFNB9 basado en variantes patogénicas o probablemente patogénicas bialélicas en OTOF. La intervención (I) fue la terapia génica dirigida al gen OTOF, basada estas intervenciones principalmente en vectores AAV independientemente del serotipo, promotor o elección de la dosis, así como de la administración unilateral o bilateral de los

vectores. El comparador (C) se entendió como el estado basal, oído contralateral no tratado o grupo control si el mismo existía. Los desenlaces (O) incluyeron recuperación auditiva objetiva y funcional y seguridad, en consonancia con recomendaciones recientes que definen la integración de las pruebas audiológicas, percepción auditiva y vigilancia de la seguridad (Fan et al., 2026).

La búsqueda bibliográfica se realizó en PubMed/MEDLINE, Europe PMC y Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Para identificar estudios clínicos registrados o en curso se buscó en ClinicalTrials.gov y WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP). No se aplicaron restricciones por edad o sexo. La última búsqueda se realizó el 11 de septiembre de 2026.

La ecuación principal de PubMed fue: ("OTOF"[Title/Abstract] OR "otoferlin"[Title/Abstract] OR "DFNB9"[Title/Abstract] OR "autosomal recessive deafness 9"[Title/Abstract]) AND ("gene therapy"[Title/Abstract] OR "gene replacement"[Title/Abstract] OR "genetic therapy"[Title/Abstract] OR "AAV"[Title/Abstract] OR "adeno-associated virus"[Title/Abstract]) AND ("hearing loss"[Title/Abstract] OR "deafness"[Title/Abstract] OR "sensorineural hearing loss"[Title/Abstract] OR "auditory neuropathy"[Title/Abstract]). También se sometió a una búsqueda de alta sensibilidad: ("OTOF" OR "otoferlin" OR "DFNB9") AND ("gene therapy" OR "AAV") para minimizar el riesgo de omitir estudios con indexación audiológica incompleta, estrategia válida en un contexto de cuerpo de evidencia clínica escaso y rápidamente cambiante (Duhon et al., 2024).

Se buscó en Europe PMC (TITLE_ABS:OTOF OR TITLE_ABS:otoferlin OR TITLE_ABS:DFNB9) AND (TITLE_ABS:"gene therapy" OR TITLE_ABS:AAV OR TITLE_ABS:"adeno-associated virus"); en CENTRAL se empleó (OTOF OR otoferlin OR DFNB9) AND ("gene therapy" OR AAV OR "adeno-associated virus"). Los términos OTOF, DFNB9 y otoferlin se buscaron de forma independiente en ClinicalTrials.gov sin filtros adicionales y se usaron términos equivalentes en el WHO ICTRP. Los resultados se deduplicaron primero en cada fuente, y después se eliminaron duplicados entre las fuentes.

Los estudios originales en humanos con diagnóstico molecular de hipoacusia asociada a OTOF tratada mediante vectores AAV con el objetivo de restaurar o sustituir la función de OTOF. Se pudieron incluir ensayos clínicos de cualquier fase, de estudios

intervencionistas no aleatorizados, estudios prospectivos en un solo brazo y series clínicas con resultados posteriores al tratamiento.

Para la eficacia se exigió al menos un desenlace auditivo de carácter cuantificable: respuesta auditiva del tronco encefálico (ABR), respuesta auditiva de estado estable (ASSR), audiometría tonal o conductual, percepción del habla, reconocimiento de palabras, localización sonora o proporción de participantes con recuperación auditiva. ABR y ASSR permiten el monitorizado longitudinal de la recuperación a posteriori de la terapia génica en el DFNB9 (Zhang et al., 2025). Para la seguridad se consideraron acontecimientos adversos (AA), AA de grado ≥ 3 , eventos adversos graves (EAG), toxicidad limitante de dosis (DLT), complicaciones quirúrgicas y alteraciones hematológicas, bioquímicas o inmunológicas.

Se excluyeron estudios in vitro o en animales, investigaciones preclínicas, revisiones, metaanálisis, editoriales, cartas al editor, protocolos sin resultados, intervenciones dirigidas a otros genes y estudios sin datos clínicos posteriores al tratamiento. Los estudios preclínicos fueron utilizados solamente con fines de contextualización y no formaron parte de la síntesis clínica.

Tras el procedimiento de eliminar duplicados, dos revisores evaluaron de forma independiente títulos y resúmenes y, posteriormente, textos completos potencialmente elegibles de acuerdo con criterios establecidos previamente. La discrepancia fue resuelta mediante discusión y por consenso y se registraron las razones de exclusión y la evolución de los textos completos. Se representó el proceso de identificación, eliminación de duplicados, cribado, elegibilidad e inclusión en un diagrama PRISMA 2020.

Para identificar posibles participantes duplicados se comparó el identificador del ensayo, el centro, investigadores, el periodo de reclutamiento, el tamaño y la edad de la muestra, el genotipo, la dosis, la modalidad unilateral o bilateral y el seguimiento. Esto fue de especial interés para las publicaciones derivadas de ChiCTR2200063181 que incluyen análisis temporales, extensiones bilaterales, readministraciones y seguimientos prolongados (Zhang et al., 2025).

Cuando dos o más publicaciones eran consistentes total o parcialmente con la misma cohorte no se contabilizaron como muestras independientes. Para cada desenlace se priorizó el informe con la muestra más completa, mayor seguimiento o información cuantitativa más adecuada; los informes complementarios fueron utilizados para desenlaces adicionales sin duplicar participantes. Con una matriz estandarizada se

extrajeron: autor y año; país y centro; identificador del ensayo; diseño y tamaño muestral; edad y sexo cuando estuviera disponible; variantes de OTOF; características auditivas basales; tratamiento auditivo previo; vector, serotipo y configuración AAV; promotor; dosis y volumen; vía y oído de administración; tratamiento unilateral o bilateral; seguimiento; y resultados de eficacia y seguridad.

El desenlace primario de eficacia fue el cambio del umbral ABR respecto al basal, expresado en decibelios cuando fue posible; su reducción fue interpretada como mejoría auditiva. Los desenlaces secundarios incluyeron audiometría, ASSR, percepción y reconocimiento del habla, localización sonora, proporción de recuperación y mantenimiento del efecto. La seguridad se midió en función de la incidencia y de la severidad de los EA, de los EAG y de las DLT, habiendo también registros de alteraciones inmunológicas y de eventos asociados a la administración local, que se recogieron cuando se señalaban.

El riesgo de sesgo se evaluó en función del diseño, considerando como unidad primaria el propio ensayo o programa clínico independiente, por lo que publicaciones que derivaban de un mismo ensayo se llevaron en conjunto para evitar un juicio independiente a partir de poblaciones que se superponían.

Los estudios prospectivos no aleatorizados de un solo brazo se evaluaron mediante un enfoque estructurado para estudios antes-después sin grupo control, evaluando selección y representatividad de los participantes, consistencia de la intervención, medición objetiva de los desenlaces, completitud del seguimiento, reporte de eventos adversos y selección del reporte. La cohorte comparativa de terapia génica frente a implante coclear se evaluó mediante ROBINS-I considerando confusión, selección, clasificación de las intervenciones, desviaciones, datos no disponibles, medición de desenlaces y selección de resultados. Se consideró bajo, moderado, grave o crítico en el caso de los juicios globales para la cohorte comparativa, y bajo, moderado o alto en el caso de estudios de un único grupo sin utilizar una puntuación numérica. Dichos límites se integraron en la valoración global de los resultados.

Se realizó una síntesis narrativo-tabular desglosada según plataforma terapéutica, edad, genotipo, dosis, ajuste unilateral o bilateral, seguimiento, recuperación auditiva y seguridad. Con anterioridad a la consideración de una síntesis cuantitativa se evaluaron independencias de participantes, comparabilidad clínica de las intervenciones, definición y momento de evaluación de los resultados y disponibilidad de medidas de efecto y de

dispersión. Las publicaciones que hubiesen incorporado participantes totalmente o potencialmente solapados no se consideraron como ensayos independientes y no se imputaron desviaciones estándar u otros parámetros estadísticos en el caso de no estar disponibles. Debido al escaso número de cohortes independientes, el solapamiento entre publicaciones, las diferencias en el tiempo de seguimiento y en las medidas audiológicas, así como la falta de datos estadísticos comparables, no fue posible realizar un metaanálisis global. De tal forma, los resultados se sintetizaron cualitativamente y en tablas, tomando como unidad de análisis la cohorte clínica independiente y evitando el doble conteo de participantes.

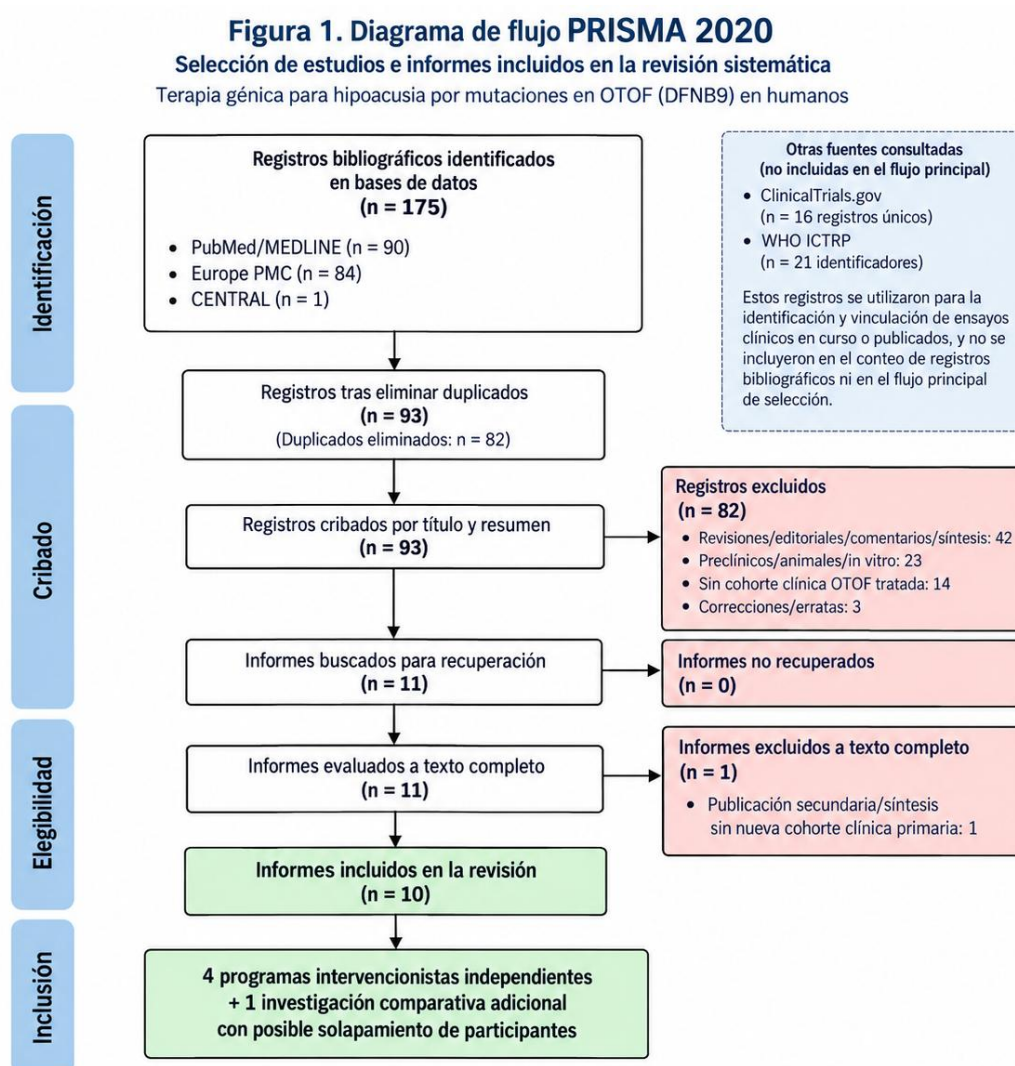
Esta revisión sistemática no se registró prospectivamente en PROSPERO y no se publicó un protocolo.

Resultados

La búsqueda sistemática arrojó 175 registros bibliográficos: 90 en PubMed/MEDLINE, 84 en Europe PMC y 1 en CENTRAL. Después de la deduplicación, se obtuvieron 93 registros únicos para cribado por título y resumen. Se excluyeron 82; de ellas, 42 eran revisiones, editoriales, comentarios o síntesis sin una cohorte clínica primaria elegible; 23 eran investigaciones preclínicas, en animales o in vitro; 14 eran estudios sin una cohorte clínica OTOF tratada mediante terapia génica; y 3 eran correcciones o erratas.

Se recuperaron y evaluaron en texto completo 11 informes potencialmente elegibles. Uno fue excluido por corresponder a una publicación secundaria o síntesis sin una nueva cohorte clínica primaria, por lo que quedaron 10 informes que cumplían con los criterios de inclusión.

No constan como 10 estudios independientes debido a la intersección de las publicaciones. Se recuperaron 4 programas de intervención independientes: ChiCTR2200063181 (AAV1-hOTOF/RRG-003), NCT05901480 (OTOV101), NCT05788536 (DB-OTO) y NCT05821959 (AK-OTOF); además de una investigación comparativa de terapia génica y de implante coclear con una probable intersección con ChiCTR2200063181, por lo que sus participantes tratados con terapia génica no se agrega al número de pacientes independientes. El flujo de selección se puede consultar en la Figura 1.



Nota: El diagrama se elaboró siguiendo la guía PRISMA 2020. Los 10 informes incluidos corresponden a cuatro programas intervencionistas independientes y una investigación comparativa adicional, que podría compartir participantes con el programa ChiCTR2200063181.

La evidencia clínica evolucionó desde los primeros estudios piloto de un tratamiento AAV-OTOF (Qi et al., 2024) a un diseño con programas prospectivos de administración unilateral, bilaterales y prolongados, la mayor cohorte publicada sumó 42 participantes de 0,8 a 32,3 años con un seguimiento de hasta 2,5 años (Jiang et al., 2026).

Varias publicaciones fueron partes de ChiCTR2200063181 y no representaron poblaciones independientes, el programa incluyó inicialmente seis niños tratados unilateralmente, después cinco pacientes con administración bilateral, análisis audiológicos de diez participantes, readministración contralateral y, finalmente, una cohorte multicéntrica de 42 participantes. Estas muestras no se sumaron aritméticamente y en cuanto a eficacia global y durabilidad se priorizó el informe multicéntrico con mayor

tamaño y longitud de seguimiento, los que ofrecieron desenlaces específicos fueron los anteriores.

Y, finalmente, el programa NCT05901480 fue comunicado inicialmente en dos pacientes y posteriormente en diez participantes de 1,5–23,9 años. Ambas publicaciones corresponden a un mismo programa, priorizándose la segunda para su caracterización global.

El estudio comparativo incluyó 11 pacientes tratados con terapia génica y 61 con implante coclear. Como no se pudo descartar el solapamiento de los primeros con el ChiCTR2200063181, este último fue el que se usó para la comparación de resultados auditivos y percepción del habla, aunque sus participantes no se sumaron al total independiente. Asimismo, el análisis de diez pacientes sobre ABR, ASSR y PTA fue considerado como evidencia de la continuidad del mismo programa (Zhang et al., 2025).

Tabla 1

Características, resultados principales y papel en la síntesis de los informes clínicos incluidos

Estudio	Diseño programa	Población	Intervención	Seguimiento	Eficacia principal	Seguridad	Papel en síntesis
Qi et al., 2024	Informe clínico inicial	2 pacientes, 5 y 8 años, DFNB9	AAV-OTOF; unilateral/bilateral	Corto plazo	Mejoría ABR/PTA; un paciente alcanzó rango normal y reconocimiento del habla	Sin señal grave comunicada	Informe clínico inicial del programa NCT05901480; cohorte solapada con el informe ampliado de Qi et al., 2025
Qi et al., 2025	Ensayo abierto, un brazo, multicéntrico	10 pacientes, 1,5–23,9 años	Anc80L65 AAV-OTOF	6–12 meses	PTA 106 ± 9 → 52 ± 30 dB; click-ABR 101 ± 1 → 48 ± 26 dB	162 EA grado I/II; alteración de neutrófilos entre los	Informe ampliado principal del programa NCT05901480; los participantes no se contabilizaron de

Estudio	Diseño / programa	Población	Intervención	Seguimiento	Eficacia principal	Seguridad	Papel en síntesis
						más frecuentes	forma independiente respecto de Qi et al., 2024.
Lv et al., 2024	Ensayo abierto, un brazo; ChiCTR2200063181	6 niños, 1–18 años	Dual AAV1-hOTOF	26 semanas	Recuperación en 5/6; reducción ABR ~40–57 dB	48 EA; 2 grado 3; sin DLT/EAG	Publicación inicial del programa AAV1-hOTOF
Wang et al., 2024	Extensión bilateral; ChiCTR2200063181	5 niños	AAV1-hOTOF bilateral	13–26 semanas	Recuperación bilateral en 5/5; mejoría del habla y localización	36 EA; sin DLT/EAG	Cohorte solapada; usar para bilateralidad/localización
Zhang et al., 2025	Análisis audiológico; ChiCTR2200063181	10 pacientes	Terapia génica <i>OTOF</i>	Hasta 52 semanas	Onda V en todos a semana 13; reducción de latencia; correlación PTA/ABR/ASSR	No constituye análisis principal de seguridad	Cohorte solapada; desenlaces audiológicos específicos
Jiang et al., 2026	Ensayo multicéntrico, un brazo; ChiCTR2200063181	42 pacientes, 0,8–32,3 años	AAV1-hOTOF; tres grupos de dosis	Hasta 2,5 años	~90 % recuperación; ABR >97±1 → 42±5 dB a 2,5 años	Sin DLT; algunos EA grado 3	Informe principal del programa para eficacia global/durabilidad

Estudio	Diseño / programa	Población	Intervención	Seguimiento	Eficacia principal	Seguridad	Papel en síntesis
Fan et al., 2026	Readministración; ChiCTR2200063181	4 niños previamente tratados	AAV-OTOF contralateral	26 semanas	Recuperación auditiva tras readministración	Sin DLT/EAG; un EA grado 3 de neutropenia	Solapado; usar solo para readministración
Valayannopoulos et al., 2026	CHORD, abierto, un grupo; NCT05788536	12 niños con pérdida auditiva por OTOF	DB-OTO, dual-AAV1	≥24 semanas para endpoint principal	9/12 alcanzaron criterios combinados auditivos a semana 24; algunos alcanzaron audición normal/promedio	67 EA nuevos o agravados; ninguno produjo discontinuación	Cohorte independiente clave

Nota. ABR = respuesta auditiva del tronco encefálico; PTA = promedio de tonos puros; AAV = virus adenoasociado;

DLT = toxicidad limitante de dosis; EA = evento adverso; EAG = evento adverso grave. Las publicaciones derivadas de una misma cohorte no se consideraron estudios independientes.

La evidencia estuvo limitada por la predominancia de estudios abiertos, no aleatorizados y de un solo brazo, sin grupos control concurrentes en los cuatro programas intervencionistas.

ChiCTR2200063181 presentó **riesgo de sesgo moderado**. Aunque empleó criterios de elegibilidad definidos, desenlaces audiológicos objetivos y seguimiento prospectivo de hasta 2,5 años, careció de comparador y generó múltiples publicaciones parcialmente solapadas. NCT05901480 también presentó **riesgo moderado**: fue prospectivo y multicéntrico, utilizó PTA, ABR y ASSR y sus diez participantes alcanzaron al menos seis meses de seguimiento; sin embargo, estuvo limitado por la ausencia de control, el pequeño tamaño muestral y análisis *post hoc*.

NCT05788536 (DB-OTO) presentó **riesgo moderado**. Incluyó 12 niños, desenlaces predefinidos a las 24 semanas y evaluación sistemática de seguridad, pero fue abierto, de un solo grupo y de primera administración en humanos. NCT05821959 (AK-OTOF) presentó **riesgo alto**, dado que el informe disponible correspondió únicamente a los dos primeros participantes, con seguimiento todavía inmaduro y resultados interinos.

La cohorte de terapia génica frente a implante coclear presentó **riesgo serio**. Aunque los grupos fueron emparejados según variables clínicas, el diseño fue no aleatorizado y no ciego, con seguimiento no completamente equivalente, riesgo de confusión residual y posible solapamiento de participantes. En consecuencia, ningún estudio fue considerado de bajo riesgo global.

Tabla 2. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios o programas clínicos incluidos

			Medición				
Estudio/progrma	Diseño	Selección	n desenlaces	de Seguimiento/datos faltantes	Comparador/confusión	Reporte selectivo	Juicio global
	Prospectivo, abierto, un solo brazo	Algunas preocupaciones	Bajo	Bajo–moderado	Alto por ausencia de comparador	Algunas preocupaciones por múltiples informes	Moderado
	Prospectivo, multicéntrico, un solo brazo	Algunas preocupaciones	Bajo	Bajo	Alto por ausencia de comparador	Algunas preocupaciones por análisis post hoc	Moderado
	Abierto, primer estudio en humanos,	Algunas preocupaciones	Bajo	Bajo	Alto por ausencia de comparador	Algunas preocupaciones	Moderado

Estudio/progr ma	Diseño	Selección	Medició					Juicio
			n desenlac es	de Seguimiento/d atos faltantes	Comparador/confu sión	Reporte selectivo		
	un solo grupo							
NCT05821959	Fase 1/2, reporte preliminar	Alto	Moderad o	Alto por seguimiento inmaduro	Alto por ausencia de comparador	Alto por reporte interino		Alto
Cohorte GT vs IC a	Cohorte comparativ aleatorizad a	no Moderado	Moderad o	Moderado	Serio por confusión residual	Moderado		Serio

Nota. GT = terapia génica; IC = implante coclear; ROBINS-I = Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions.

Qi et al. administraron AAV-OTOF a dos pacientes pediátricos que padecían DFNB9: un paciente de cinco años de edad recibió tratamiento unilateral, mientras que un paciente de ocho años recibió tratamiento bilateral. Ambos pacientes mostraron una recuperación objetiva que fue corroborada mediante ABR y audiometría tonal. En el paciente de cinco años de edad, el oído tratado alcanzó umbrales dentro del rango normal aproximadamente un mes después de la administración de AAV-OTOF, y el paciente podía escuchar y reconocer el habla mediante el uso exclusivo de dicho oído. En el segundo paciente, se observó mejoría hasta llegar a percibir sonidos conversacionales (Qi et al., 2024). Los resultados constituyeron la primera evidencia clínica de recuperación auditiva tras la transferencia de OTOF.

El ensayo clínico inicial de AAV1-hOTOF involucró a seis niños con variantes bialélicas de OTOF, de los cuales cinco niños presentaron recuperación auditiva. En los respondedores, los umbrales ABR mostraron una disminución de aproximadamente 40–57 dB. El participante que recibió la dosis baja mostró que el ABR pasó de >95 dB antes

del tratamiento a ~68, 53 y 45 dB a las 4, 13 y 26 semanas. En cuanto a los respondedores con dosis alta, los umbrales ABR promedio a las 26 semanas eran ~48, 38, 40 y 55 dB. Las medidas perceptuales del habla se vieron igualmente favorecidas (Lv y colaboradores, 2024).

La extensión bilateral incluye 5 niños con ABR basales >95 dB. Todos ellos mostraron recuperación auditiva bilateral. En las 26 semanas post-tratamiento, los umbrales ABR derecho/izquierdo fueron ~58/58, 75/85 y 55/50 dB en los participantes 1-3; y en participantes 4 y 5, con evaluación a las 13 semanas, 75/78 y 63/63 dB, respectivamente. La percepción del habla y la capacidad de localizar la fuente sonora también se incrementaron entre los cinco participantes, indicando recuperación de la sensibilidad auditiva y de funciones relacionadas con la sensibilidad binaural (Wang et al., 2024).

El ensayo en grupo multicéntrico de AAV1-hOTOF trató un total de 42 participantes, de edades comprendidas entre 0,8-32,3 años (dentro de la franja de edad 0,8-7,9 años había 10 participantes que completaban el estudio; de 8,0-12,5 años había 12 participantes; de 13,0-19,8 años había 13 participantes y por último de 20,0-32,3 años había 7 participantes). Los 42 participantes que fueron tratados en 8 centros y que fueron distribuidos entre tres grupos de dosis presentaron un aproximadamente 90 % de recuperación auditiva.

El umbral ABR disminuyó de $>97 \pm 1$ dB nHL previo al tratamiento hasta 54 ± 3 dB en el primer año, 51 ± 3 dB a 1,5 años, 50 ± 3 dB a los 2 años y 42 ± 5 dB a los 2,5 años. La audiometría conductual mostró una evolución paralela desde unos valores basales con $>96 \pm 3$ dB HL hasta unos valores de aproximadamente 37 ± 5 dB HL en el último año de seguimiento. La percepción del habla también experimentó incrementos progresivos (Jiang et al., 2026). De modo que el beneficio auditivo se mantuvo durante el seguimiento más prolongado disponible. En el análisis longitudinal de 10 participantes del estudio ChiCTR2200063181 ABR, ASSR, DPOAE y PTA. A las 13 semanas todos presentaban onda V capaz de ser identificada en ABR mientras que a las 52 semanas algunos ya mostraban capacidades diferenciadas para la identificación de las ondas I y III. La latencia de la onda V a 1 kHz y 85dB disminuyó de 9,220 ms de mediana a las 4 semanas a 8,190 ms a la semana 52 ($p = 0,004$). La amplitud mostró tendencia a aumentar sin significación estadística ($p = 0,055$). Se incidieron correlaciones significativas entre PTA, ABR y ASSR entre 0,5–4 kHz, mientras que la relación entre DPOAE basal y ABR posterior no

fue significativa, mostrando relaciones de las variaciones entre grupos (Zhang et al., 2025).

En la cohorte multicéntrica fueron participantes, con rango de edad aproximado de 0,5–18 años recuperaron más que los adultos. Los participantes con variantes bialélicas no truncantes del OTOF obtuvieron también mejores resultados que algunos grupos con variantes truncantes, presentando una mayor preservación de DPOAE basal que se asociaba también con mejor recuperación auditiva (Jiang et al., 2026). Estas asociaciones se consideran exploratorias dada la naturaleza del diseño no aleatorizado y el escaso tamaño de los subgrupos. El ensayo inicial de AAV1-hOTOF documentó 48 eventos adversos (EA), de los cuales 46 (el 96 %) fueron de grado 1–2 y 2 de grado 3, ambos correspondientes a disminución del recuento de neutrófilos en un participante. No se reportaron eventos adversos graves (EAG) y se descartaron los criterios de DLT (Lv et al., 2024). Los 5 participantes tratados bilateralmente experimentaron 36 EA; entre los EA más frecuentes se registraron el aumento del recuento de linfocitos (6/36) y del colesterol (6/36). No se registraron EAG ni DLT (Wang et al., 2024). El seguimiento multicéntrico conservó la ausencia de DLT; en este contexto se describieron EA de grado 3, reducción del recuento de neutrófilos sin identificar señal de toxicidad grave que detuviera el programa (Jiang et al., 2026).

La evidencia en conjunto sostenía una dirección constante hacia el beneficio de la terapia génica dirigida a OTOF, evidenciado por ABR, audiometría, ASSR, percepción del habla y, tras el tratamiento bilateral, localización sonora. El seguimiento más largo también mostró recuperación auditiva aproximadamente en 9/10 de los participantes y persistencia del beneficio hasta un máximo de 2,5 años (Jiang et al., 2026).

El perfil inicial de seguridad fue positivo: no hubo DLT en los informes más relevantes de AAV1-hOTOF y la mayoría de los EA fueron leves o moderados. No obstante, el número de participantes expuestos es todavía escaso como para caracterizar acontecimientos infrecuentes.

La interpretación conjunta tomó como unidad adecuada cada programa clínico independiente y no cada una de las publicaciones. Debido al solapamiento de las mismas, la heterogeneidad clínica, metodológica y la disponibilidad incompleta de medidas de dispersión no se calculó un estimador combinado global; los resultados fueron sintetizados narrativamente y en tablas.

Discusión

La presente revisión sistemática muestra que la terapia génica orientada a OTOF es una estrategia capaz de inducir una recuperación auditiva que tenga relevancia clínica en pacientes con sordera autosómica recesiva tipo 9 (DFNB9). En conjunto, los ensayos clínicos presentan una tendencia del efecto consistente, con reducciones de los umbrales auditivos, aparición y/o mejoría en la presentación de respuestas electrofisiológicas, mejoras en la percepción del habla y, en los pacientes tratados bilateralmente, también recuperación de la localización sonora. Estos resultados constituyen un hito importante puesto que indican que una forma de sordera congénita monogénica puede ser manejada mediante la restauración de la función molecular alterada, y no solamente por dispositivos compensatorios (Moser et al., 2024) (Wang et al., 2026).

Los primeros resultados humanos proporcionaron prueba de concepto clínico. Qi et al. En dos de los pacientes pediátricos analizados, se observó recuperación auditiva evaluada mediante ABR y la audiometría, incluyendo la recuperación hasta valores dentro de los umbrales de normalidad en el oído tratado de un niño de cinco años y la capacidad para reconocer el habla utilizando dicho oído (Qi et al., 2024). Nuestra muestra era muy pequeña para generalizar, pero estos datos mostraron que la restitución de otoferlina podía ser traducida en audición funcional en humanos. La posterior ampliación de la evidencia, a la vez que combinaba AAV1-hOTOF, reforzó esta señal. En el primer estudio se mostró recuperación en cinco de seis niños con importantes descensos de los umbrales ABR. Más importante aún fue el ensayo bilateral con uno o dos días de tratamiento y, en él, se mostró recuperación en los dos oídos de los cinco niños tratados junto con la percepción del habla y la localización del sonido (Wang et al., 2024). La localización se revela como un hallazgo muy importante porque integra señales binaurales que sugieren que el beneficio del tratamiento puede ir más allá de la mera detección de estímulos acústicos.

La durabilidad se establece como otro hallazgo importante. En la cohorte multicéntrica de 42 participantes, aproximadamente el 90% presenta recuperación auditiva y el ABR medio evolucionó de valores de referencia mayor que 97 dB nHL a valores de aproximadamente 42 dB nHL a los 2,5 años. Audiometría conductual y percepción del habla mostraron una evolución coherente (Jiang et al., 2026). Por lo tanto, la respuesta del efecto no se puede limitar solamente a una respuesta transitoria inmediatamente

posterior a la administración. Sin embargo, 2,5 años siguen siendo un tiempo relativamente corto para una intervención dirigida potencialmente a niños pequeños, que debería idealmente mantener su efectividad durante décadas.

Los cambios electrofisiológicos longitudinales ofrecen información complementaria sobre la recuperación del sistema auditivo. Al finalizar el tratamiento se registró la onda V del ABR en todos los pacientes de una cohorte evaluada a las 13 semanas y la aparición de ondas I y III en algunos participantes del seguimiento; lo que es más, la disminución considerable de la latencia de la onda V y la relación entre el ABR, el ASSR y la audiometría ofrecen evidencias de una recuperación progresiva y medible de la transmisión auditiva (Zhang et al., 2025). Estos resultados refuerzan la opción de la utilización combinada de medidas objetivas y funcionales en próximos ensayos.

La edad emerge como un posible modificador de la efectividad. Jiang et al. han descrito mejores resultados en participantes jóvenes que entre los adultos (Jiang et al., 2026). Este modelo tiene una buena plausibilidad biológica por el hecho de que una intervención inicial podría beneficiarse de la mayor plasticidad del sistema auditivo y limitar las consecuencias por una privación sonora que (prácticamente) es prolongada. Sin embargo, la edad no debería interpretarse de forma aislada, ya que la duración de la sordera, la preservación de las células ciliadas, el estado del nervio auditivo y el genotipo también podrían influir en la respuesta al tratamiento; por esto los datos actuales son compatibles con la existencia de una potencial ventana terapéuticamente temprana pero, todavía, no permiten afirmar una límite de edad universal.

También se hallaron asociaciones entre el genotipo, la respuesta coclear residual y la respuesta. El grupo de los pacientes con genotipos bialélicos no truncantes y los que mostraban más grados de preservación de las DPOAE basales acabaron por mostrar resultados mejores en el estudio multicéntrico (Jiang et al., 2026), lo que sugeriría que la selección (que se realizaría) de los candidatos en el futuro podría requerir la integración de información genética y fenotípica. No obstante, estas asociaciones son producto de estudios exploratorios y requieren verificación en cohortes independientes antes de utilizarlas como criterios de selección clínica.

Considerando la seguridad, los resultados iniciales son favorables. Los principales estudios AAV1-hOTOF no encontraron toxicidad limitante de dosis ni eventos adversos con relevancia clínica que impidieran continuar el programa; la mayoría de los eventos fueron de gravedad leve o moderada aunque sí se han comunicado alteraciones grado 3,

como la reducción del recuento de neutrófilos. La evidencia preclínica también demostró una aceptable tolerancia al AAV1-hOTOF y una transducción de aproximadamente el 60-94% de las células ciliadas internas en primates no humanos (Zhang et al., 2023). No obstante, la exposición humana acumulada es todavía insuficiente para excluir eventos raros, efectos inmunológicos tardíos o las consecuencias asociadas con una expresión prolongada del transgén.

La existencia de plataformas independientes que avalen la base biológica de la estrategia refuerza la justificación biológica de esta estrategia. DB-OTO se basa en un sistema de carácter dual-AAV1 con un promotor específico para células ciliadas; los trabajos preclínicos efectuados con esta terapia mostraron recuperación auditiva dependiente de la dosis y expresión sostenida de otoferlina (Chung et al., 2025). SENS-501 se articula a partir de dual-AAV8 y muestra restauración auditiva sostenida en modelos animales en los que se han mostrado propiedades de tolerabilidad favorables en primates no humanos (Boudra et al., 2026). La convergencia de distintas plataformas en torno a un mismo mecanismo terapéutico incrementa así la probabilidad de que OTOF pueda ser una diana clínicamente reproducible.

La posición futura de la terapia génica frente al implante coclear debe ser todavía delimitada. El implante coclear tiene muchas décadas de experiencia clínica y efectivamente continúa siendo una intervención válida para sordera grave-profunda. En contraposición, la terapia génica tiende a intentar restaurar la transmisión auditiva biológica sin perder la estimulación acústica natural y esto podría ofrecer ventajas en resolución espectral, percepción musical o audición en ruido, aunque estos beneficios no podemos asumirlos sin esas comparaciones directas. Por lo tanto, la evidencia actual no avala el hecho de considerar la terapia génica como universalmente superior al implante coclear.

La principal limitación de esta revisión está en la calidad metodológica de la evidencia encontrada. Destacan los estudios abiertos, no aleatorizados en un solo brazo, por lo que ningún programa de intervención puede considerarse de bajo riesgo global de sesgo, así como los programas ChiCTR2200063181, NCT05901480 y NCT05788536, que proponen un bajo riesgo de sesgo principalmente en relación al pequeño tamaño muestral y a la falta de grupo control. El programa de intervención NCT05821959 presenta un mayor riesgo de sesgo, derivándose también de la presentación de evidencias preliminares y condiciones interinas. La cohorte de terapia génica frente a implante coclear presenta

serias preocupaciones por los riesgos de sesgo debido principalmente a confusión residual, sin aleatorización y con posibles diferencias de selección y de seguimiento de los grupos. Dicha serie de limitaciones reducen la certeza con la que se puede atribuir la magnitud del beneficio exclusivamente a la terapia con genes. Además, la búsqueda bibliográfica no incluye la revisión sistemática en Embase, Scopus ni en Web of Science Core Collection; algo que constituye una limitación potencial de cobertura. Más aún, debido al muy bajo número de programas clínicos independientes y a la coincidencia de publicaciones plurales junto a heterogeneidad en los desenlaces y períodos de seguimiento, no fue posible realizar un metaanálisis global, ni evaluar de forma consistente el riesgo de sesgo de publicación. Dichas limitaciones deben ser tenidas en cuenta, por lo que respecta a la exhaustividad y la certeza de la evidencia síntesis, a la hora de interpretar los resultados.

En definitiva, la evidencia disponible indica que la terapia génica dirigida a OTOF ha transitado de la prueba de concepto preclínica hacia la restauración auditiva objetiva y funcional en el ser humano. Los resultados son consistentes y el perfil de seguridad observado hasta ahora es favorable, pero la certeza se sigue considerando limitada por el número reducido de cohortes independientes y la falta de grupos comparadores. El futuro próximo debería priorizar el seguimiento prolongado, la estandarización de desenlaces, la existencia de cohortes independientes, la estratificación por edad y genotipo y la comparación con implantación coclear. Así las cosas, actualmente OTOF constituye uno de los modelos más avanzados para la transición de la terapia génica de la sordera hacia la medicina auditiva de precisión (Wang et al., 2026).

Conclusiones

La evidencia clínica disponible sugiere que la terapia génica dirigida a OTOF va asociada a una recuperación auditiva funcional y objetiva en personas con DFNB9, incluyendo mejorías en los umbrales auditivos y en las respuestas electrofisiológicas y en la percepción del habla. Los resultados iniciales de seguridad son favorables en los períodos de seguimiento disponibles; no obstante, la evidencia proviene de un escaso número de cohortes independientes, predominantemente abiertas, y sin grupos comparadores, con heterogeneidad en las intervenciones, los desenlaces y los períodos de seguimiento. El solapamiento entre la publicación de los resultados y la incompleta disponibilidad de

datos comparables hizo imposible realizar un metaanálisis global robusto desde el punto de vista metodológico. Se requieren estudios independientes con mayor tamaño muestral y de seguimiento o desenlaces estandarizados y comparadores adecuados para establecer de manera más fiable la magnitud y la durabilidad del beneficio y la caracterización de los riesgos infrecuentes.

La mejoría postratamiento parece no limitarse a la detección de estímulos sonoros. Los pacientes que inicialmente tenían un déficit auditivo han presentado una recuperación de varios componentes de la función auditiva, incluso de la percepción y del reconocimiento de la habla. La experiencia con la administración bilateral de la que hemos aprendido es que puede existir la posibilidad de recuperar audición en ambos oídos e incluso funciones vinculadas al procesamiento binaural como la localización de la fuente sonora. Las evidencias que recoge este estudio van en la línea de la capacidad de la restitución de otoferlina para recuperar aspectos de funciones auditivas que son complejas.

Para la población infantil, así como también para el comportamiento audiométrico antes y después de la intervención, los resultados van más allá del cambio audiométrico, ya que la inclusión y la participación de los niños con necesidades específicas vienen dadas, también por parte de las oportunidades que su entorno les proporciona, la interacción y la adaptación (Yaule Chingo et al., 2024).

Las herramientas y productos permitidos por la tecnología de apoyo pueden servir para complementar las estrategias pensadas para dar respuesta a las necesidades educativas especiales y poder favorecer su participación en el aula (Troya Santillán et al., 2024). La durabilidad de la respuesta constituye otro de los resultados más relevantes. La mejoría auditiva se ha mantenido durante el seguimiento disponible, que se extiende hasta 2,5 años en las cohortes con observación más larga. La persistencia de reducciones en los umbrales ABR, junto con mejorías audiométricas y progresión en la percepción del habla, sugiere que el beneficio no es sólo un efecto efímero posterior a la intervención. Eso sí, la realización de un seguimiento considerablemente más largo sería necesaria para comprobar si esta tendencia se mantiene durante décadas.

El perfil de seguridad visto hasta ahora es la favorable. No se ha encontrado toxicidad limitante de dosis en los principales estudios clínicos y la mayor parte de los eventos adversos notificados han sido leves o moderados. No obstante, la cantidad de individuos tratados sigue siendo pequeña, de manera que los resultados actuales no permiten ver la exclusión de eventos infrecuentes, respuestas inmune tardías o complicaciones asociadas

a la persistencia del vector, a la prolongada expresión del transgén o al propio proceso quirúrgico.

La respuesta terapéutica tampoco parece ser exactamente homogénea. La edad, el genotipo y el grado de preservación de la función coclear podrían operar como modificadores del efecto. Los resultados disponibles ofrecen una mayor recuperación en los pacientes jóvenes y proponen la existencia de una ventana terapéutica temprana. Sin embargo, aún no hay pruebas que avalen la existencia de una edad óptima universal o criterios genéticos que permitan seleccionar individuos validamente. La identificación de biomarcadores predictivos deberá ser una de las prioridades de futuros trabajos de investigación. La interpretación de estos resultados tiene que tener en cuenta las limitaciones de la evidencia disponible, dado el predominio de los estudios abiertos, no aleatorizados, de un solo brazo y de pequeño tamaño; además de que algunas de las publicaciones corresponden a seguimientos o análisis distintos de los programas clínicos, el número de cohortes independientes es mucho menor que el número de publicaciones; la heterogeneidad de los desenlaces y una información estadística incompleta además de limitar la obtención de una estimación metaanalítica global suficientemente robusta.

Por todo esto, la terapia génica dirigida a OTOF ha pasado de ser una estrategia experimental a una intervención capaz de provocar restauración auditiva objetiva, funcional y probablemente duradera en personas con DFNB9; los resultados actuales apoyan su efectividad, además de presentar un perfil inicial de seguridad favorable, aunque siguen siendo necesarios estudios independientes de mayor tamaño, estandarización de los desenlaces, seguimientos prolongados y comparativa con otras alternativas terapéuticas convencionales; estos avances sitúan a OTOF, entre el resto de formas de sordera hereditarias, como uno de los modelos más desarrollados de medicina auditiva de precisión y como referente para la futura aplicación de terapia génica en otras formas de sordera hereditaria.

Referencias Bibliográficas

- Aguilar Tinoco, R. J., Carvallo Lobato, M. F., Román Camacho, D. E., Liberio Anzules, A. M., Hernández Centeno, J. A., Duran Fajardo, T. B., & Bernal Parraga, A. P. (2024). El impacto del Diseño Universal para el Aprendizaje (DUA) en la enseñanza de Ciencias Naturales: Un enfoque inclusivo y personalizado. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 8(5), 2162–2178. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i5.13682
- Akil, O., Dyka, F., Calvet, C., Emptoz, A., Lahlou, G., Nouaille, S., Boutet de Monvel, J., Hardelin, J.-P., Hauswirth, W. W., Avan, P., Petit, C., Safieddine, S., & Lustig, L. R. (2019).

- Dual AAV-mediated gene therapy restores hearing in a DFNB9 mouse model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(10), 4496–4501. <https://doi.org/10.1073/pnas.1817537116>
- Bernal Párraga, A. P., Medina Marino, P. A., Cholango Tenemaza, E. G., Zamora Franco, A. F., Zamora Franco, C. G., & López Sánchez, I. Y. (2024). Educación especial en metodologías de discapacidad múltiple intelectual y física: Un enfoque inclusivo. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 8(3), 3229–3248. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i3.11544
- Boudra, R., Olivier, G., Tran Van Ba, C., Barrot, L., Rambeau, P., Vaux, C., Pierredon, S., Joséphine, C., Pages, A., Broussy, A., Harrus, A.-G., Dadak, S., Liaudet, P., Petit, G. H., Poujade, O., Nevoux, J., Lahlou, G., Loundon, N., Le Bec, C., . . . Desire, L. (2026). Efficacy and safety of SENS-501, a dual-AAV otoferlin gene therapy, for DFNB9 congenital deafness. *Molecular Therapy Advances*, 34(3), 201762. <https://doi.org/10.1016/j.omta.2026.201762>
- Brotto, D., Greggio, M., De Filippis, C., & Trevisi, P. (2024). Autosomal recessive non-syndromic deafness: Is AAV gene therapy a real chance? *Audiology Research*, 14(2), 239–253. <https://doi.org/10.3390/audiolres14020022>
- Chung, Y., Koehler, S. D., Cancelarich, S., Gibson, T. M., Pregernig, G., Becker, L., Artinian, Q.-A., Goodliffe, J. W., Pan, N., Quigley, T. M., Senapati, A., Slade, P. G., Smith, L. M., So, K. S., Zhang, X., Corrales, C. E., Weber, P., Macdonald, L. E., Zambrowicz, B., . . . Drummond, M. C. (2025). Functional, sustained recovery of hearing in otoferlin-deficient mice using DB-OTO, a hair-cell-specific AAV-based gene therapy. *Molecular Therapy: Methods & Clinical Development*, 33(4), 101577. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2025.101577>
- Duhon, B. H., Bielefeld, E. C., Ren, Y., & Naidoo, J. (2024). Gene therapy advancements for the treatment of acquired and hereditary hearing loss. *Frontiers in Audiology and Otology*, 2, 1423853. <https://doi.org/10.3389/fauot.2024.1423853>
- Fan, X., Gao, Z., Zhong, J., Chen, Y., Chen, X., Landegger, L. D., Moser, T., Zeng, F.-G., Sun, Y., Jin, X., Nash, R., Chien, W. W., Jiang, D., Greinwald, J. H., Bance, M., Rodríguez, M. M., Lee, S.-Y., Feng, G., Yang, H., . . . Shu, Y. (2026). International expert consensus on gene therapy for hereditary hearing loss: Based on clinical trials. *Med*, 7(1), 100886. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2025.100886>
- Fan, X., Zhang, L., Gao, Z., Han, L., Yang, P., Wang, D., Yu, H., Cao, Q., Jiang, L., Chen, X., Zhang, X., Cheng, X., Chen, L., Zhong, J., Lv, J., Wang, W., Dai, L., Zhou, Z., Shi, L., . . . Shu, Y. (2026). Re-administration of AAV-mediated gene therapy for OTOF-related deafness: A single-arm trial. *Nature Medicine*, 32(8), 2846–2856. <https://doi.org/10.1038/s41591-026-04505-4>
- Ford, C. L., Riggs, W. J., Quigley, T., Keifer, O. P., Jr., Whitton, J. P., & Valayannopoulos, V. (2023). The natural history, clinical outcomes, and genotype–phenotype relationship of otoferlin-related hearing loss: A systematic, quantitative literature review. *Human Genetics*, 142(10), 1429–1449. <https://doi.org/10.1007/s00439-023-02595-5>
- Gadenstaetter, A. J., Krumpoeck, P. E., & Landegger, L. D. (2025). Inner ear gene therapy: An overview from bench to bedside. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 29(2), 161–181. <https://doi.org/10.1007/s40291-024-00759-1>
- Jang, S. H., Song, H. G., Jung, J., & Gee, H. Y. (2025). Recent preclinical and clinical advances in gene therapy for hereditary hearing loss. *Molecules and Cells*, 48(12), 100285. <https://doi.org/10.1016/j.mocell.2025.100285>
- Jiang, L., Cheng, X., Lv, J., Chen, Y., Chen, X., Zhai, R., Zhang, L., Han, L., Zhang, Y., Zhang, J., Deng, D., Huang, Z., Cao, Q., Zhang, X., Wang, D., Wang, Y., Chen, L., Yu, S., Guo, L., . . . Shu, Y. (2026). Multicentre gene therapy for OTOF-related deafness followed up to 2.5 years. *Nature*, 653(8116), 1170–1177. <https://doi.org/10.1038/s41586-026-10393-y>
- 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., . . . 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)
- Moser, T., Chen, H., Kusch, K., Behr, R., & Vona, B. (2024). Gene therapy for deafness: Are we there now? *EMBO Molecular Medicine*, 16(4), 675–677. <https://doi.org/10.1038/s44321-024-00058-6>
- Petit, C., Bonnet, C., & Safieddine, S. (2023). Deafness: From genetic architecture to gene therapy. *Nature Reviews Genetics*, 24(10), 665–686. <https://doi.org/10.1038/s41576-023-00597-7>
- Qi, J., Fu, X., Zhang, L., Tan, F., Li, N., Sun, Q., Hu, X., He, Z., Xia, M., & Chai, R. (2022). Current AAV-mediated gene therapy in sensorineural hearing loss. *Fundamental Research*, 5(1), 192–202. <https://doi.org/10.1016/j.fmre.2022.08.015>
- Qi, J., Tan, F., Zhang, L., Lu, L., Zhang, S., Zhai, Y., Lu, Y., Qian, X., Dong, W., Zhou, Y., Zhang, Z., Yang, X., Jiang, L., Yu, C., Liu, J., Chen, T., Wu, L., Tan, C., Sun, S., . . . Chai, R. (2024). AAV-mediated gene therapy restores hearing in patients with DFNB9 deafness. *Advanced Science*, 11(11), e2306788. <https://doi.org/10.1002/advs.202306788>
- Qi, J., Zhang, L., Lu, L., Tan, F., Cheng, C., Lu, Y., Dong, W., Zhou, Y., Fu, X., Jiang, L., Tan, C., Zhang, S., Sun, S., Song, H., Duan, M., Zha, D., Sun, Y., Gao, X., Xu, L., . . . Chai, R. (2025). AAV gene therapy for autosomal recessive deafness 9: A single-arm trial. *Nature Medicine*, 31(9), 2917–2926. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03773-w>
- Qi, J., Zhang, L., Tan, F., Zhang, Y., Zhou, Y., Zhang, Z., Wang, H., Yu, C., Jiang, L., Liu, J., Chen, T., Wu, L., Zhang, S., Sun, S., Sun, S., Lu, L., Wang, Q., & Chai, R. (2024). Preclinical efficacy and safety evaluation of AAV-OTOF in DFNB9 mouse model and nonhuman primate. *Advanced Science*, 11(3), e2306201. <https://doi.org/10.1002/advs.202306201>
- Reisinger, E., Ehni, H.-J., Feeney, O., & Wiesing, U. (2025). Timely intervention: Navigating ethical challenges in OTOF-gene therapy trials. *Human Gene Therapy*, 36(19–20), 1321–1330. <https://doi.org/10.1089/hum.2025.042>
- Stalman, U., Franke, A. J., Al-Moyed, H., Strenzke, N., & Reisinger, E. (2021). Otoferlin is required for proper synapse maturation and for maintenance of inner and outer hair cells in mouse models for DFNB9. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 15, 677543. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.677543>
- Troya Santillán, C. M., Bernal Párraga, A. P., Guaman Santillán, R. Y., Guzmán Quiña, M. de los A., & Castillo Álvarez, M. A. (2024). Formación docente en el uso de herramientas tecnológicas para el apoyo a las necesidades educativas especiales en el aula. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 8(3), 3768–3797. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i3.11588
- Valayannopoulos, V., Bance, M., Carvalho, D. S., Greinwald, J. H., Jr., Harvey, S. A., Ishiyama, A., Landry, E. C., Löwenheim, H., Lustig, L. R., Manrique, M., Nash, R., Polo, R., Pritchett, C. V., Rubinstein, J. T., Shearer, A. E., Del Castillo, I., Anderson, J. J., Corrales, C. E., Quigley, T. M., . . . Whitton, J. P. (2026). DB-OTO gene therapy for inherited deafness. *The New England Journal of Medicine*, 394(11), 1074–1083. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2400521>
- Vona, B., Rad, A., & Reisinger, E. (2020). The many faces of DFNB9: Relating OTOF variants to hearing impairment. *Genes*, 11(12), 1411. <https://doi.org/10.3390/genes11121411>
- Wang, H., Chen, Y., Lv, J., Cheng, X., Cao, Q., Wang, D., Zhang, L., Zhu, B., Shen, M., Xu, C., Xun, M., Wang, Z., Tang, H., Hu, S., Cui, C., Jiang, L., Yin, Y., Guo, L., Zhou, Y., . . . Shu, Y. (2024). Bilateral gene therapy in children with autosomal recessive deafness 9: Single-arm trial results. *Nature Medicine*, 30(7), 1898–1904. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03023-5>
- Wang, Q., Moser, T., & Petit, C. (2026). OTOF gene therapy: From breakthroughs to roadmaps. *MedComm*, 7(3), e70639. <https://doi.org/10.1002/mco2.70639>
- Yasunaga, S., Grati, M., Chardenoux, S., Smith, T. N., Friedman, T. B., Lalwani, A. K., Wilcox, E. R., & Petit, C. (2000). OTOF encodes multiple long and short isoforms: Genetic evidence

- that the long ones underlie recessive deafness DFNB9. *American Journal of Human Genetics*, 67(3), 591–600. <https://doi.org/10.1086/303049>
- Yasunaga, S., Grati, M., Cohen-Salmon, M., El-Amraoui, A., Mustapha, M., Salem, N., El-Zir, E., Loiselet, J., & Petit, C. (1999). A mutation in OTOF, encoding otoferlin, a FER-1-like protein, causes DFNB9, a nonsyndromic form of deafness. *Nature Genetics*, 21(4), 363–369. <https://doi.org/10.1038/7693>
- Yaule Chingo, M. B., Suarez Cobos, C. A., Dias Pilatasig, M. J., Olalla Faz, M. I., Zamora Batioja, I. J., Arequipa Molina, A. D., & Bernal Párraga, A. P. (2024). Análisis del impacto de estrategias de inclusión en el aprendizaje de niños con capacidades especiales. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 8(4), 5408–5425. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i4.12757
- Zhang, L., Dong, D., Yin, Y., Tang, H., Lv, J., Cao, Q., Wang, W., Chen, B., Wang, Y., Li, H., Wang, D., & Shu, Y. (2025). Audiological characteristics following gene therapy in patients with autosomal recessive deafness 9. *Med*, 6(8), 100696. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2025.100696>
- Zhang, L., Wang, H., Xun, M., Tang, H., Wang, J., Lv, J., Zhu, B., Chen, Y., Wang, D., Hu, S., Gao, Z., Liu, J., Chen, Z.-Y., Chen, B., Li, H., & Shu, Y. (2023). Preclinical evaluation of the efficacy and safety of AAV1-hOTOF in mice and nonhuman primates. *Molecular Therapy: Methods & Clinical Development*, 31, 101154. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2023.101154>

Contribuciones de los autores:

Daniela Lizbeth Barrera Cunalata¹: Conceptualización del estudio, supervisión del proyecto, validación científica y revisión crítica del manuscrito.

Carlos Eduardo Morales Medina²: Conceptualización del estudio, supervisión del proyecto, validación científica y revisión crítica del manuscrito.

Julissa Piedad Amán Ruiz³: Investigación, búsqueda y recopilación bibliográfica, análisis de la literatura científica y redacción del borrador original.

Jennifer Adriana Medina Quinga⁴: Investigación, organización y análisis de la información científica, apoyo en la redacción y revisión del manuscrito.

Joselyn Adriana Chiliquinga Aguilar⁵: Diseño metodológico, validación de contenidos, revisión crítica, corrección académica y gestión del proyecto.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existe conflicto de interés