

ARTÍCULO ORIGINAL

Hipoacusia genética en niños atendidos en el Centro Auditivo de La Habana 2006-2011

Hipoacusia genetics in children assisted in the Auditory Center of Havana 2006-2011

Dr. Marcos J Carvajal Bermejo, Dra. Sandra Bermejo Guerra ¹

¹ Centro Auditivo de La Habana. La Habana, Cuba

RESUMEN

Introducción: la hipoacusia se define como la disminución de la percepción auditiva, la genética es la causa más frecuente a nivel mundial de hipoacusia neurosensorial. **Objetivos:** describir el comportamiento de la hipoacusia neurosensorial de causa genética en pacientes pediátricos que se atienden en el Centro Auditivo de La Habana desde enero de 2006 hasta diciembre de 2011. **Métodos:** se realizó un estudio de tipo observacional descriptivo transversal de 95 pacientes cubanos menores de 18 años con hipoacusia neurosensorial bilateral de causa genética que acudieron a la consulta del Centro Auditivo de La Habana entre los meses de enero 2006 y diciembre 2011. **Resultados:** del total de casos estudiados el 85,26% tuvieron una pérdida congénita de la audición, el 40% presentaron una causa sindrómica como causante de la sordera, el 50% de estos pacientes presentaron el Síndrome Waanderburg, 59,25% de la hipoacusias no sindrómicas fueron a causa de una mutación, solo el 35,79% presentó antecedentes de sordera. **Conclusiones:** Se evidencia que la hipoacusia neurosensorial bilateral profunda fue el hallazgo más frecuente. Un gran número de pacientes presentaron una causa sindrómica como causa de su hipoacusia. El mayor por ciento de pacientes no poseen antecedente familiares de sordera. En la mayoría

de los casos la hipoacusia aparece antes de los primeros seis meses de vida y la mayoría fueron diagnosticados antes del primer año de vida.

PALABRAS CLAVE: hipoacusia neurosensorial hereditaria, hipoacusia sindrómica, hipoacusia no sindrómica

ABSTRACT

Introduction: the hearing loss is defined as the decrease of the auditory perception, the genetics is the most frequent cause at world level of sensorineural hearing loss.

Objectives: to describe the behavior of the sensorineural hearing loss of cause genetics in pediatric patient that are assisted in the Auditory Center of Havana from January of 2006 until December of 2011. **Methods:** it was carried out a study of 95 Cuban patients' descriptive traverse observational type smaller than 18 years with bilateral sensorineural hearing loss of cause genetics that they went to the consultation of the Auditory Center of Havana among the months of January 2006 and December 2011. **Results:** of the total of studied cases 85,26% had a congenital loss of the hearing, 40% presented a cause syndromic like causing of the deafness, 50% of these patients presented the Waanderburg syndrome, 59,25% of the non-syndromic hearing loss was because of a mutation, alone 35,79% presented antecedents of deafness. **Conclusions:** It is evidenced that the bilateral sensorineural hearing loss deep was the most frequent discovery. A great number of patients presented a cause syndromic like cause of its hearing loss. The biggest percent of patients doesn't possess family antecedent of deafness. In most of the cases the hearing loss appears before the first six months of life and most was diagnosed before the first year of life.

KEY WORDS: hereditary sensorineural hearing loss, syndromic hearing loss, non-syndromic hearing loss

INTRODUCCIÓN

El sentido de la audición es esencial para mantener relación con el entorno desde el nacimiento y constituye la vía habitual para adquirir el lenguaje. El lenguaje desempeña un papel central en el pensamiento y el conocimiento. La hipoacusia infantil es, pues, un severo impedimento cuyos efectos superan la imposibilidad de escuchar y hablar. Sin lenguaje oral, procesos cognitivos que usan formatos

fonológicos, como la memoria o la lectura, no se desarrollarán convenientemente. Cuando la arquitectura cognitiva no está bien estructurada para que funcione eficazmente, el rendimiento académico se resiente y el aprendizaje autónomo es prácticamente imposible. Las dificultades acumuladas como consecuencia de la sordera llevarán al establecimiento de una discapacidad.¹

Las hipoacusias de origen genético representan más de la mitad de las hipoacusias infantiles. Se estima que afectan a 1 por 2000 niños.¹

Resulta imprescindible conocer algunos conceptos básicos de genética que permitirán comprender este tipo de hipoacusia.

El gen es una porción de ADN de diversa longitud que codifica para la síntesis de un determinada cadena polipeptídica formada por cuatro tipos de piezas o bases: Adenina (A), citosina (C), guanina (G) y timidina (T), estas se acoplan entre sí en muchas combinaciones diferentes, creando así secuencias únicas de DNA, de manera que los genes están formados por estas secuencias y contienen las órdenes e instrucciones de la vida del individuo.²

Los genes están agrupados en pequeñas estructuras llamadas cromosomas y dentro de ellos están localizados linealmente, se denomina "loci" al sitio específico que ocupa un gen dentro del cromosoma. Tenemos 23 pares de cromosomas, incluyendo un par de cromosomas sexuales, de manera tal que de cada cromosoma tenemos dos copias o versiones (una materna y otra paterna) y tenemos por tanto dos copias de cada gen (dos "loci" para los alelos que codifican para cada característica). La secuencia de ADN de estos genes es casi idéntica entre distintas personas, al comparar el gen de una persona con el de la mayoría de la población se encuentran a veces algunas diferencias, el cambio que produce estas diferencias se llama mutación o alteración, en ocasiones alteran al gen de tal modo que no le permite desempeñar su función adecuadamente.²

Las mutaciones o alteraciones genéticas pueden ser dominantes o recesivas. Si solo es necesaria una copia del gen alterada (gen en estado heterocigótico) para que tenga manifestación clínica decimos que la mutación es dominante. Por otra parte cuando el gen alterado no es lo suficientemente fuerte para por si solo manifestar el trastorno, es preciso que el individuo herede los dos genes alterados (estado homocigótico) para que se produzca la manifestación clínica, decimos entonces que la mutación es recesiva.²

El portador es la persona que tiene una copia alterada del gen y la otra copia sin la mutación recesiva del mismo, ella no resulta afectada pero si puede transmitir la mutación genética a sus descendientes.²

Cuando la mutación recesiva en el gen es en el cromosoma X, se conoce como herencia ligada al sexo y cuando se localiza en cualquier otro cromosoma no ligado al sexo se conoce como herencia autosómica.²

Existen personas que presentan una mutación genética sin que sus padres sean portadores de la misma, esta mutación se conoce como nueva y es debida a cambios en un gen en el espermatozoides del padre o en el óvulo de la madre, comenzándose entonces en una familia la herencia de un carácter.²

Existe otra forma de herencia genética llamada mitocondrial. Las mitocondrias son estructuras pequeñas del interior de las células encargadas de proveerlas de energía. Ellas tienen sus propios genes y estos son distintos a los de la célula. Si existe una mutación de estos genes esta puede pasar a través de herencia mitocondrial, solo se puede pasar por vía materna pues durante la reproducción solo el óvulo aporta mitocondrias al embrión, por tanto solo las madres pasan los caracteres mitocondriales a sus hijos.²

Se ha definido como "genotipo" a la constitución genética de un individuo. La manifestación de ese genotipo se conoce como "fenotipo", el que puede ser un rasgo físico específico, o una característica bioquímica o fisiológica.²

Las hipoacusias genéticas se pueden clasificar en dos grandes grupos:

Hipoacusias genéticas sindrómicas: representan el 30 % de las hipoacusias de origen genético y se presentan asociadas a otras anomalías.¹

Herencia autosómica recesiva

Síndrome de Usher: hipoacusia prelingual neurosensorial y retinosis pigmentaria. Esta última habitualmente aparece en la segunda década de la vida. Dependiendo del tipo de hipoacusia, de la presencia o no de afectación vestibular y de la edad de comienzo de la retinosis, los pacientes se clasifican en 3 grupos. Se han identificado nueve genes responsables de este síndrome (MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15, SANS, USH2A, VLGR1, WHRN y USH3).³

Síndrome de Pendred: hipoacusia sensorial, habitualmente prelingual. El síndrome se caracteriza por la presencia de bocio, que se puede desarrollar bien durante la

pubertad, o en la edad adulta. En más de la mitad de los casos la función tiroidea es normal. ⁴ Suele presentar disfunción vestibular y anomalías óseas en el oído interno (displasia de Mondini o acueducto vestibular dilatado). En el 50% de los casos es posible identificar una mutación en el gen *SCL26A4*. El estudio de este gen estaría indicado en aquellos pacientes con hipoacusia progresiva y anomalías radiológicas del laberinto óseo, independientemente de la presencia o no de bocio (este gen es responsable también de la hipoacusia no sindrómica DFNB4) ^(5,6). Con menos frecuencia el síndrome de Pendred puede estar ocasionado por mutaciones en el gen *FOXI1*. ⁷

Síndrome de Jervelly-Lange-Nielsen: hipoacusia prelingual neurosensorial e intervalo QT prolongado. Los pacientes afectados tienen riesgo de muerte súbita. Identificados 2 genes responsables (*KCNE1* y *KCNQ1*). ⁸

Herencia autosómica dominante

Síndrome de Waardenburg: hipoacusia neurosensorial, de severidad variable (leve o profunda), unilateral o bilateral. Asocia anomalías en la pigmentación de la piel, del pelo (mechón blanco característico), y de los ojos (heterocromía del iris). Se han descrito cuatro tipos e identificado 6 genes (*PAX3*, *MITF*, *SNAI2*, *EDNRB*, *EDN3* y *SOX10*). ⁹

Síndrome CHARGE: es una asociación de anomalías de aparición poco frecuente y esporádica, con expresividad muy variable, que en la mayor parte de los casos se debe a mutaciones en el gen *CHD7*. Las iniciales de sus características clásicas en inglés definen el acrónimo: C (coloboma ocular), H (cardiopatía), A (atresia de coanas), R (retraso del crecimiento y psicomotor), G (hipoplasia genital) y E (anomalías del pabellón auricular o sordera). ¹⁰

Síndrome de Treacher-Collins (Disostosis mandibulofacial o síndrome de Franceschetti y Klein): gran variabilidad de expresión en sus formas clínicas. Pliegue palpebral antimongoloide, hipoplasia malar, hipoplasia mandibular, colobomas en párpados inferiores, nariz larga con fosas estrechas, asimetría facial, malformaciones de pabellón auricular, defectos en los Conductos Auditivos Externos (CAE) y alteraciones en la cadena osicular con hipoacusia conductiva. ¹¹

Síndrome branquio-oto-renal: expresividad muy variable. Hipoacusia perceptiva, conductiva o mixta, que puede asociar quistes o fístulas branquiales, anomalías del conducto auditivo externo y/o del pabellón auricular y malformaciones renales. Hasta la fecha se han identificado 3 genes (*EYA1*, *SIX5* y *SIX1*). ^{12, 13}

Herencia ligada al cromosoma X

Síndrome de Alport: hipoacusia poslingual, progresiva, asociada a glomerulonefritis también progresiva. Con frecuencia presentan alteraciones oculares. En el 85% de los casos la herencia es ligada al cromosoma X (gen COL4A5) pero están también descritas formas autosómicas (genes COL4A3 y COL4A4), bien Autosómica Recesivas (AR), u ocasionalmente Autosómica Dominante (AD) ⁽¹⁴⁾.

Herencia mitocondrial

Habitualmente las alteraciones mitocondriales se manifiestan de manera preferente en los tejidos con una elevada demanda energética. Por ello, las mutaciones en el genoma mitocondrial pueden ocasionar síndromes muy variados, que van desde severos trastornos neuromusculares (MERRF, MELAS, LHON, etc.) hasta cuadros más leves y comunes, como la diabetes mellitus tipo 2. En estos síndromes de origen mitocondrial es frecuente la afectación de la vía auditiva. El factor común es el patrón de herencia característico (afectan a ambos sexos por igual, sólo se transmite por vía materna), aunque al evaluar una genealogía es necesario tener en cuenta la penetrancia incompleta y la expresividad variable de estos síndromes. Entre los genes identificados hasta el momento podemos destacar MTTL1, MTTT1, MTND1, MTND4, MTND5, MTND6 o MTND4L. ¹⁵

Hipoacusias genéticas no sindrómicas: no existen anomalías extraauditivas asociadas. Suponen más del 70%, con un alto porcentaje de casos autosómicos recesivos. ¹

Algunas son consideradas como congénitas simples, son aquellas que se manifiestan desde el nacimiento y generalmente se deben a una alteración del desarrollo del oído interno. Se les denomina aplasias y según el grado de disgenesia poseen diferente nombre propio (Michel, Mondini, Alexander). ¹⁶

El primer caso descrito se remonta a 1791 cuando Carlo Mondini describe un caso de sordera congénita en el que la cóclea era más corta, tenía una vuelta y media, y faltaba completamente el septum interesalar. Desde entonces el término de displasia o malformación de Mondini se ha usado para definir a casi todas las malformaciones cocleares, lo que lleva a la confusión. ¹⁷

Los últimos avances de los estudios radiológicos, tanto de la tomografía axial computarizada primero, como de la resonancia magnética después, han permitido el diagnóstico clínico preciso de tales malformaciones. Esta malformación se

produce antes de la 6ª semana de desarrollo intrauterino y la lesión más característica en la cóclea. La cóclea es que presenta una sola vuelta, la espira basal y algún resto de las estructuras.¹⁸

En los últimos años se han logrado identificar mutaciones en más de 120 genes asociados a pérdidas auditivas.³ A pesar de este gran número las más frecuentes descritas son las del gen GJB2 (del inglés "*gap junction protein Beta 2*"), que codifica para la síntesis de la conexina 26 (Cx26).^{18, 19}

En las membranas citoplasmáticas de las células ciliadas de la cóclea, 6 moléculas de Conexina 26, asociadas en hexámeros. Cuatro de ellos, dos procedentes de células adyacentes, se unen a través de sus regiones extracelulares formando un canal funcional por el que ocurre el reciclaje de potasio necesario para mantener la alta concentración endolinfática de este ion, requerida para preservar la función del oído interno.²⁰ El fenotipo más común asociado a mutaciones del gen GJB2 es la sordera neurosensorial prelingual autosómica recesiva no sindrómica,⁵ y la que aparece en mayor proporción es la 35 del G. Este cambio genético consiste en la deleción de 1 de las 6 guaninas que habitualmente existen entre las posiciones 30 a la 35 de este gen, que ocasiona a la terminación prematura de la síntesis de la Conexina 26.²¹

La mutación A1555G en el gen del ARN ribosómico (ARNr) 12S del genoma mitocondrial es causante de hipoacusia neurosensorial no sindrómica, es decir, no asociada a otras enfermedades. Además, esta mutación es causa de hipoacusia inducida por dosis bajas de antibióticos aminoglucósidos.²²

El ARNr 16S bacteriano participa en la síntesis de proteínas controlando la fidelidad de la traducción. La unión de los aminoglucósidos a este ARNr tiene como consecuencia la síntesis de proteínas con errores en su secuencia de aminoácidos, lo cual termina provocando la muerte de la bacteria. El ARNr humano 12S es el homólogo del 16S bacteriano. Las ligeras diferencias existentes entre sus secuencias de nucleótidos permiten la acción selectiva del aminoglucósido sobre el 16S bacteriano sin que el 12S humano resulte afectado a dosis terapéuticas. Se supone que la mutación A1555G aumenta el parecido del 12S humano con su homólogo bacteriano, lo que lo convierte en blanco de la acción del antibiótico, resultando principalmente dañadas las células ciliadas del oído interno.^{22, 23}

Pero estos antibióticos no son indispensables para el desarrollo del déficit auditivo, sino que la HNS se puede desarrollar sin la necesidad de la exposición a este tipo de medicamentos con una expresión fenotípica muy variable que va desde la

normalidad auditiva hasta hipoacusias precoces y profundas.²³ Esta mutación supone un ejemplo de cómo los factores ambientales influyen en la expresión clínica de una alteración genética. Sin embargo, la relación entre mutación mitocondrial-genes nucleares moduladores-factores ambientales no ha sido aún aclarada.²⁴

En Cuba existe una red de Genética que abarca todo el Sistema Nacional de Salud, esto posibilita que la técnica esté disponible para aquellos que la requieran. Sin embargo, el criterio de su indicación no se debe reducir a la sola presencia de pérdida auditiva, aplicándola de forma mecánica e indiscriminada, conformando lo que se conoce como "batería de pruebas". Es importante partir de una valoración lógica tomando en cuenta el fenotipo, asociado regularmente a este cambio genético.

Para identificarla son necesarios los datos típicos de esta forma clínica por el interrogatorio y la exploración física. A través del examen físico es esencial practicar las maniobras de exploración fundamentales para descartar la presencia de signos dismórficos. En el interrogatorio es importante encontrar los criterios que permitan concluir la presencia de un patrón autosómico recesivo, esto se logra tomando como base la confección del árbol genealógico, construido a partir de los datos aportados por la anamnesis, como son la consanguinidad o la presencia de hermanos de diferente sexo afectados, o ambos. No obstante no se debe olvidar que una forma de aparición en la herencia autosómica recesiva es la ocurrencia esporádica en familias donde todos sean oyentes. En tales casos reviste una importancia primordial este examen de laboratorio para poder brindar asesoramiento genético basado en un riesgo de recurrencia real y no empírico.²⁵

OBJETIVOS

Este trabajo se propone determinar el comportamiento de la hipoacusia neurosensorial de causa genética en pacientes pediátricos atendidos en el Centro Auditivo de La Habana desde enero de 2006 hasta diciembre de 2011, así como identificar el sexo predominante, el grado de hipoacusia, los modos genéticos de transmisión de la hipoacusia y cuáles predominan entre los pacientes, la existencia de antecedentes familiares de hipoacusia, la línea familiar más afectada, la edad de aparición de la hipoacusia y la edad de diagnóstico más frecuente de los pacientes estudiados.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo observacional descriptivo transversal, de pacientes pediátricos de diferentes regiones del país, menores de 18 años con hipoacusia neurosensorial bilateral de causa genética, que acudieron a la consulta especializada de Implante Coclear del Centro Auditivo de La Habana, en el período comprendido entre enero del 2006 y diciembre del 2011.

La información fue obtenida a partir de las historias clínicas de 95 pacientes que acudieron presentando dichas enfermedades, que constituyó el universo de estudio.

Se confecciona un modelo de recolección del dato primario, llenado con la información obtenida de la revisión minuciosa de historias clínicas de los pacientes objeto de estudio.

Se procedió al procesamiento de la información que sirvió de base para la confección de tablas y gráficos con el fin de representar los resultados obtenidos, utilizando las aplicaciones incluidas en el programa ofimático Office 2010, realizándose posteriormente el análisis estadístico con el programa Statistic 8.0.3.60. Los métodos estadísticos utilizados fueron la distribución de frecuencia absoluta y porcentual de simple y doble entrada

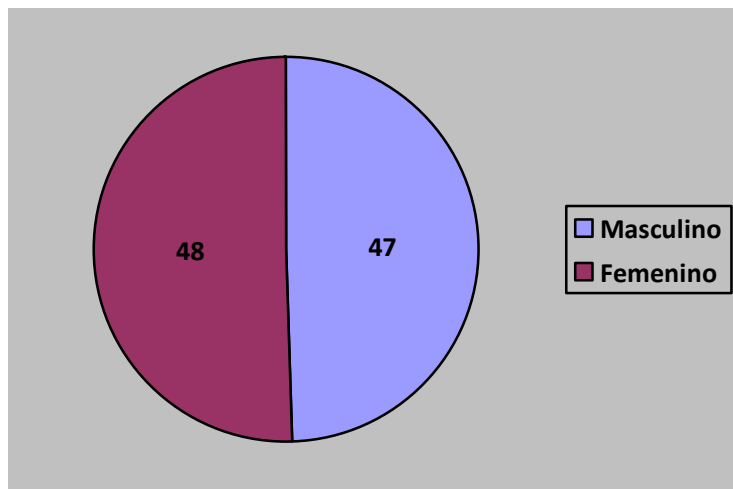
Se cumplen los principios de ética y bioética tomándose todas las medidas de protección de la identidad de los pacientes participantes en la investigación. La información relacionada con la identificación de los pacientes fue tratada confidencialmente y mediante códigos, siendo solo manejada por el personal especializado que participó en el estudio.

Criterios de inclusión: pacientes cubanos menores de 18 años, atendidos desde enero del 2006 hasta diciembre 2011 en el Centro Auditivo de La Habana, con diagnóstico de hipoacusia neurosensorial bilateral de causa genética

RESULTADOS

De los 95 casos investigados 48 (50,53 %) pertenecían al sexo femenino y 47 (49,47 %) pertenecían al sexo masculino ([Gráfico 1](#)).

Gráfico 1. Distribución de Pacientes según sexo. Centro Auditivo de La Habana. Enero del 2006 a Diciembre del 2011



Fuente: Historias Clínicas de los Pacientes

La distribución de pacientes según el grado de hipoacusia muestra que del total de 95 pacientes, 90 (94,74 %) presentaban una hipoacusia neurosensorial bilateral profunda y 5 (5,26 %) una hipoacusia severa ([Tabla 1](#)).

Tabla 1. Distribución de pacientes según el grado de hipoacusia. Centro Auditivo de La Habana. Enero del 2006 a Diciembre del 2011

Grado de Hipoacusia	Pacientes	%
Profunda	90	94,74
Severa	5	5,26
Total	95	100

Fuente: Historias Clínicas de los Pacientes

La distribución de pacientes según la etiología de la hipoacusia muestra que del total de pacientes investigados, 38 (40 %) presentaron una pérdida auditiva de

causa sindrómica, 27 (28,42 %) de causa no sindrómica, 28 (29,47 %) de causa desconocida y en 2 (2,11 %) la causa fue multifactorial ([Tabla 2](#)).

Tabla 2. Distribución de pacientes según la etiología de la pérdida auditiva. Centro Auditivo de La Habana. Enero del 2006 a Diciembre del 2011

Etiología	Pacientes	%
No sindrómica	27	28,42
Sindrómica	38	40,00
Desconocida	28	29,47
Multifactorial	2	2,11
Total	95	100

Fuente: Historias Clínicas de los Pacientes

La distribución de pacientes según la manifestación clínica de la hipoacusia sindrómica muestra que 19 (50 %) presentaban un Síndrome Waanderburg, 12 (31,58 %) Síndrome de Usher, 3 (7,9 %) síndrome de Tracher Collins, 2 (5,7 %) síndrome de Alport, 1 (2,63 %) síndrome de CHARGE y 1 (2,63 %) albinismo ([Tabla 3](#)).

Tabla 3. Distribución de pacientes según la manifestación clínica de la hipoacusia de causa sindrómica. Centro Auditivo de La Habana. Enero del 2006 a Diciembre del 2011

Manifestación clínica (sindrómica)	Ptes	%
Albinismo clásico	1	2,63
Síndrome Waanderburg	19	50,00
Síndrome Usher	12	31,58
Síndrome Treacher Collins	3	7,89
Síndrome Alport	2	5,27
Síndrome CHARGE	1	2,63
Total	38	100

Fuente: Historias Clínicas de los Pacientes

La valoración de la distribución de pacientes según el tipo de mutación muestra que 15 (93,75 %) presentaron mutación 35 del G de la conexina 26 y 1 (6,5 %) de 1555A>G ([Tabla 4](#)).

Tabla 4. Distribución de pacientes según el tipo de mutación. Centro Auditivo de La Habana. Enero del 2006 a Diciembre del 2011

Mutación	Ptes	%
35 del G de la conexina 26	15	93,75
1555A>G	1	6,25
Total	16	100

Fuente: Historias Clínicas de los Pacientes

La distribución de pacientes considerando el modo de transmisión hereditario muestra que en 45 (47,37 %) el modo de transmisión no pudo ser conocido, en 25 (26,32 %) la transmisión fue del tipo autosómico dominante, en 22 (23,16 %) del tipo autosómico recesivo, en 2 (2,10 %) ligada al cromosoma X y en 1 de tipo mitocondrial ([Tabla 5](#)).

Tabla 5. Distribución de pacientes según el modo de transmisión hereditario. Centro Auditivo de La Habana. Enero del 2006 a Diciembre del 2011

Modo de transmisión hereditario	Ptes	%
Desconocida	45	47,37
Autosómica Recesiva	22	23,16
Autosómica Dominante	25	26,32
Ligadas al cromosoma X	2	2,10
Mitocondrial	1	1,05
Total	95	100

Fuente: Historias Clínicas de los Pacientes

La distribución de pacientes considerando la presencia de antecedentes familiares muestra que en 61 (64,21 %) no se evidenciaron antecedentes familiares de hipoacusia y en 34 (35,79 %) si presentaron esta característica ([Tabla 6](#)).

Tabla 6. Distribución de pacientes según la presencia de antecedentes familiares de hipoacusia. Centro Auditivo de La Habana. Enero del 2006 a Diciembre del 2011

Antecedentes familiares	Ptes	%
Sí	34	35,79
No	61	64,21
Total	95	100

Fuente: Historias Clínicas de los Pacientes

La distribución de pacientes según la línea familiar afectada muestra que 18 (52,94 %) presentó afectación por la línea materna, 12 (35,29 %) por la paterna y 4 (11,76 %) por ambas líneas familiares ([Tabla 7](#)).

Tabla 7. Distribución de pacientes según la línea familiar afectada. Centro Auditivo de La Habana. Enero del 2006 a Diciembre del 2011

Línea familiar afectada	Ptes	%
Materna	18	52,94
Paterna y materna	4	11,76
Paterna	12	35,29
Total	34	100

Fuente: Historias Clínicas de los Pacientes

La distribución de pacientes según la edad de aparición de la hipoacusia muestra que en el mayor número 73 (76,84 %) se encontraban en edades comprendidas entre los 0 y 6 meses de vida, 16 (16,84 %) entre los 6 y 12 meses, 4 (4,21 %) entre los 12 y 18 meses y 2 (2,11 %) posterior a los 18 meses ([Tabla 8](#)).

Tabla 8. Distribución de pacientes según la edad de aparición de la hipoacusia. Centro Auditivo de La Habana. Enero del 2006 a Diciembre del 2011

Edad Aparición	Ptes	%
0 a 6 meses	73	76,84
6 a 12 meses	16	16,84
12 a 18 meses	4	4,21
Más de 18 meses	2	2,11
Total	95	100

Fuente: Historias Clínicas de los Pacientes

La valoración de la edad en que fue realizado el diagnóstico de la hipoacusia muestra que en 30 (31,58 %) fue realizado entre los 0 y 6 meses de edad, en 37 (38,95 %) entre los 6 y 12 meses de edad, en 13 (13,68 %) entre los 12 y 18 meses de edad, en 5 entre los 18 y 24 meses de edad y en 10 (10,53 %) después de los 24 meses de edad ([Tabla 9](#)).

Tabla 9. Distribución de pacientes según la edad de diagnóstico de la hipoacusia. Centro Auditivo de La Habana. Enero del 2006 a Diciembre del 2011

Edad de Diagnóstico	Ptes	%
0 a 6 meses	30	31,58
6 a 12 meses	37	38,95
12 a 18 meses	13	13,68
18 a 24 meses	5	5,26
más de 24 meses	10	10,53
Total	95	100

Fuente: Historias Clínicas de los Pacientes

DISCUSIÓN

Como podemos evidenciar en la ([Gráfico 1](#)) la diferencia entre la cantidad de pacientes estudiados del sexo femenino y el sexo masculino es de solo un paciente lo cual puede inducir a pensar que no existe una predisposición genética asociada al sexo para padecer de hipoacusia, lo que no se corresponde con lo que refleja la bibliografía estudiada. *Wang Q.J. 2006*²⁶ expresa en su trabajo que es más frecuente en varones que en hembras, asociado a que el hombre solo posee un cromosoma X en su información genética, lo cual lo favorece a que todas las enfermedades localizadas en este cromosoma se expresen sin importar que sean de tipo dominante o recesivo.

Nuestro trabajo reveló un predominio de la hipoacusia neurosensorial bilateral profunda ([Tabla 1](#)), lo cual coincide con los resultados obtenidos por *Bernardes S. 2006*²⁷, el cual justifica sus resultados con el hecho que es una hipoacusia de comienzo temprano y en gran mayoría el niño nace con esta, debido a que la alteración se encuentra a nivel molecular. Esto coincide además con otro de

nuestros resultados ya que el mayor por ciento de los pacientes nacieron con sordera.

El análisis de la distribución de pacientes según la etiología de la hipoacusia ([Tabla 2](#)) evidencia un mayor por ciento de pacientes con hipoacusia de causa sindrómica que aquellos de causa no sindrómica lo cual no coincide con la bibliografía consultada, ^{6, 18, 19, 20} la cual plantea que el mayor por ciento de pacientes con hipoacusia genética son de causa no sindrómica, es nuestro criterio que lo anterior es debido al hecho de que los pacientes que presentan estos síndromes se les puede diagnosticar empleando oportunamente el método clínico pues sus características morfológicas los hacen ser bien representativas, lo cual posibilita un fácil y eficiente diagnóstico, mientras que las no sindrómicas en su mayoría no presentan características fenotípicas que permitan su identificación clínica, por lo que se requieren de técnicas y equipamientos costosos para el diagnóstico, que nuestro país no posee en la cantidad y distribución geográfica necesaria para ser empleados en todos los pacientes hipoacusicos.

El análisis de la distribución de pacientes según la manifestación clínica de la hipoacusia sindrómica ([Tabla 3](#)) muestra que el Síndrome de Waanderburg fue el más observado entre los pacientes, lo cual coincide con el estudio realizado por Dourmishev A. 2009 ²⁸ debido que este presenta una herencia autosómica dominante, por lo cual aunque sólo uno de los progenitores posea alguna alteración genética es suficiente para la aparición de los síntomas.

La valoración de la distribución de pacientes según el tipo de mutación ([Tabla 4](#)) muestra que las mutaciones constituyen a nivel mundial una de las principales causas de hipoacusia siendo elevado el por ciento de pacientes que la presentan, elemento evidenciado en nuestro trabajo, siendo específicamente la mutación 35 del G de la conexina 26 la más observada, lo que se corresponde con otros estudios que plantean que esta mutación ha sido el hallazgo mas frecuente en todas las poblaciones humanas con pérdidas auditivas que han podido ser estudiadas, asociándose a una sordera prelingual no sindrómica autosómica recesiva, lo cual coincide con la investigación realizada por Torkos A. 2006 ²⁹ y Del Castillo. 2003 ³⁰

El análisis de la distribución de pacientes considerando el modo de transmisión hereditario ([Tabla 5](#)) demuestra que aún se desconoce el modo de transmisión genético de muchas de las hipoacusias en los pacientes estudiados, consideramos que puede ser debido al alto costo que tiene la realización de las técnicas

necesarias así como los equipos imprescindibles para conocer el tipo de gen responsable y el modo de transmisión del mismo y la gran heterogeneidad genética de las pérdidas auditivas

El análisis de la distribución de pacientes considerando la presencia de antecedentes familiares ([Tabla 6](#)) muestra que la mayoría no presentaban antecedentes familiares de hipoacusia, lo cual consideramos puede deberse a que muchas de estas enfermedades son recesivas y por ende es posible que los padres portaran los genes afectados pero no desarrollaban la enfermedad. Entre aquellos que sí presentaban antecedentes familiares de hipoacusia el mayor por ciento de estos eran familiares de la línea materna, lo cual se puede explicar por el hecho que existen algunas de estas enfermedades que se encuentran en el cromosoma X por lo cual las mujeres aportan siempre un cromosoma X a su descendencia mientras que el hombre aporta el X a solo el 50% de su descendencia (solo a las hembras no a los varones), además de aquellas enfermedades que su base genética reside en el ADN mitocondrial que solo es aportado por la madre ([Tabla 7](#)).

El análisis de la distribución de pacientes según la edad de aparición de la hipoacusia ([Tabla 8](#)) mostró que en la mayoría de estos pacientes la hipoacusia apareció antes de los 6 meses de vida, pues como ya habíamos mencionado en la hipoacusia de causa genética generalmente los pacientes nacen con la sordera.²⁷

La valoración de la edad en que fue realizado el diagnóstico de la hipoacusia ([Tabla 9](#)) muestra que el mayor por ciento de los pacientes estudiados se les realizó el diagnóstico entre los seis y doce meses, lo cual habla del trabajo realizado por el personal de salud en el pesquiasaje de la hipoacusia desde edades tempranas y de la buena accesibilidad a los recursos médicos que tienen todos los cubanos, incluso se podría disminuir aún más la edad de diagnóstico si se realizara el pesquiasaje neonatal el cual ha provocado la disminución de la edad de diagnóstico de los 24-30 meses a los 2-3 meses en los países desarrollados.³¹

CONCLUSIONES

Predominó el sexo femenino con respecto al masculino, se presentó más la hipoacusia neurosensorial bilateral profunda. Un gran número de pacientes presentaron una etiología sindrómica como causa de su hipoacusia y entre estas el Síndrome de Waanderburg fue el más evidenciado.

En el caso de las no sindrómicas prevaleció la mutación 35 del G de la conexina 26. Aún se desconoce el modo en que se transmitió genéticamente la hipoacusia en muchos pacientes y entre aquellos que sí se conoce predominó la autosómica dominante.

El mayor por ciento de pacientes no poseen antecedente familiares de sordera y entre aquellos que sí los presentan predominó la línea materna como la más afectada. En la mayoría de los casos la hipoacusia aparece antes de los primeros seis meses de vida y la mayoría fueron diagnosticados antes del primer año de vida.

REFERENCIAS

1. Rosen S, Faulkner A, Smith DAJ. Hipoacusia neurosensorial. Acta ORL. 2007; 469(Suppl): 16-22
2. Boys Town National Research Hospital, Genetics Department. "Recessive Non-Syndromic Research Project". [serial online] 2012 [citado enero 2012] Disponible en: <http://www.boystown.org/Btnrh>
3. Millan JM, Aller E, Jaijo T, Blanco-Kelly F, Gimenez-Pardo A, Ayuso C. An update on the genetics of usher syndrome. J Opht- halmol. 2011: 417-217
4. Fugazzola L, Cerutti N, Mannavola D, Crino A, Cassio A, Gasparoni P, et al. Differential diagnosis between Pendred and pseudo-Pendred syndromes: clinical, radiologic, and molecular studies. Pediatr Res. 2008; 51: 479-84
5. Albert S, Blons H, Jonard L, Feldmann D, Chauvin P, Loundon N, et al. SLC26A4 gene is frequently involved in nonsyndro- mic hearing impairment with enlarged vestibular aqueduct in Caucasian populations. Eur J Hum Genet. 2007; 14: 773-9
6. Usami S, Abe S, Weston MD, Shinkawa H, Van Camp G, Kimber- ling WJ. Non- syndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct is caused by PDS mutations. Hum Genet. 2009; 104: 188-92
7. Yang T, Vidarsson H, Rodrigo-Blomqvist S, Rosengren SS, Ener- back S, Smith RJ. Transcriptional control of SLC26A4 is involved in Pendred syndrome and nonsyndromic enlargement of vesti- bular aqueduct (DFNB4). Am J Hum Genet. 2007; 80: 1055-63

8. Hedley PL, Jorgensen P, Schlamowitz S, Wangari R, Moolman- Smook J, Brink PA, et al. The genetic basis of long QT and short QT syndromes: a mutation update. *Hum Mutat.* 2009; 30: 1486-511
9. Pingault V, Ente D, Dastot-Le Moal F, Goossens M, Marlin S, Bondurand N. Review and update of mutations causing Waardenburg syndrome. *Hum Mutat.* 2010; 31: 391—406
10. Vuorela P, la-Mello S, Saloranta C, et al. Análisis molecular del gen CHD7 en el Síndrome de CHARGE: Identificación de 22 mutaciones. *Genet Med.* 2007; 9(10): 690-4
11. Moreno, R; Navarrete, P; Elissalde, L; Aros, C. Síndrome de Treacher Collins en una familia. *Rev. chil. cienc. méd. biol;* 2007; 1(1): 55-8
12. Hoskins BE, Cramer CH, Silvius D, Zou D, Raymond RM, Orten DJ, et al. Transcription factor SIX5 is mutated in patients with branchio-oto-renal syndrome. *Am J Hum Genet.* 2007; 80: 800-4
13. Kochhar A, Fischer SM, Kimberling WJ, Smith RJ. Branchio-oto-renal syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007; 143A: 1671-8
14. Longo I, Porcedda P, Mari F, Giachino D, Meloni I, Deplano C, et al. COL4A3/COL4A4 mutations: from familial hematuria to autosomal-dominant or recessive Alport syndrome. *Kidney Int.* 2002; 61: 1947-56
15. Kokotas H, Petersen MB, Willems PJ. Mitochondrial deafness. *Clin Genet.* 2007; 71: 379-91
16. Newborn Hearing Screening in 2010. Daniel Choo, Jareen Meinzen-Derr. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 18(5)
17. Andrew J. Griffith, Steven A. Telian, et al. Displasia de Mondini familiar. *J Med Genet.* 2009: 1368-1373
18. Morton CC. Descubrimiento genético, genómico y de genes en la pérdida auditiva. *Hum Genet Mol.* 2002; 11(10): 1229-40
19. Hardelin JP, Denoyelle F, Levilliers J, Simmler MC, Petit C. Hipoacusia hereditaria: genética molecular. *Med Sci (Paris).* 2004; 20(3): 311-6
20. Cryns K, Orzan E, Murgia A, Huygen PL, Moreno F, del Castillo I, et al. Correlación genotípica y fenotípica de la sordera con el gen GJB2 (Conexina 26). *J Med Genet.* 2004; 41(3): 147-54
21. Wu BL, Kenna M, Lip V, Irons M, Platt O. Use of a multiplex PCR/sequencing strategy to detect both connexin 30 (GJB6) 342 kb deletion and connexin 26

- (GJB2) mutations in cases of childhood deafness. *Am J Med Genet.* 2003; 121(2): 102-8
22. Prezant TR, Agopian JV, Bohlman MC, Bu X, Oztas S, Qiu WQ, et al. Mutación mitocondrial asociada con ototoxicidad y sordera no sindrómica. *Nat Genet.* 1993; 4: 289-94
23. Guan MX, Fischel-Ghodsian N, Attardi G. Bases bioquímicas para la susceptibilidad a aminoglucósidos. *Hum Mol Genet.* 2000; 9: 1787-93
24. Usami SI, Abe S, Akita J, et al. Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients. *J Med Genet.* 2000; 37: 38-40
25. Fischel-Ghodsian N, Falk RE, Rimon DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR eds. Pérdida hereditaria de la audición. Principios de genética médica. 4th ed. London: Churchill Livingstone Press; 2002: 3637-70
26. Wang QJ, Li QZ, Rao SQ, Leek X, Huang XS, Yang WY, et al. AUNX1, a novel locus responsible for X-linked recessive auditory and peripheral neuropathy, maps to Xq 23-27,3. *J Med Genet.* 2006; 43: e33
27. Bernardes S, Bortoncello S, Cristiani TV, Sartorato EL, Silva RC, Porto PR. Molecular investigation in children candidates and submitted to cochlear implantation. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2006; 72: 333-6
28. Dourmishev A, Dourmishev L, Schwartz R, et al. Hipoacusia Sindrómica. *Int J Otorrinol.* 2009; 38: 656-63
29. Torkos A, Teschner M, Esfurt P, Poasche G, Lenarz T, Stover T. The use of buccal mucosa for a non-invasive screening of the 35delG mutation of the connexin 26 gene in hearing impaired Young children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006; 70: 965-71
30. Del Castillo I, Moreno-Pelayo MA, Del Castillo FJ, Brownstein Z, Marlin S, et al. Prevalence and evolutionary origins of the Del (GJB6-D13S1830) mutation in the DFNB1 locus in hearing-impaired subjects: a multi-center study. *Am J Hum Genet.* 2003; 73: 1452-58
31. Harrison, M., J. Roush, and J. Wallace, Trends in age of identification and intervention in infants with hearing loss. *Ear Hear.* 2003; 24: 89-95

Recibido: 3 de diciembre de 2013.

Aprobado: 3 de enero de 2013.

Dra. Sandra Bermejo Guerra. Centro auditivo de la Habana. La Habana, Cuba

Correo electrónico: sandramc@infomed.sld.cu