



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

Luis Guillermo Ibarra Ibarra

ESPECIALIDAD EN:

AUDIOLOGÍA, OTONEUROLOGÍA Y FONIATRÍA

CARACTERÍSTICAS AUDIOMÉTRICAS EN PACIENTES CON HIPOACUSIA ASOCIADA A SÍNDROMES GENÉTICOS VALORADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN LGII (2010-2015)

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:

AUDIOLOGÍA, OTONEUROLOGÍA Y FONIATRÍA

P R E S E N T A:

DRA. MARISOL TORRES MENDOZA

PROFESOR TITULAR

DRA. XOCHIQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ

ASESOR

DRA. DIANA JUDITH GUTIÉRREZ TINAJERO

DRA. MARÍA DE LA LUZ ARENAS SORDO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. MATILDE L. ENRIQUEZ SANDOVAL

DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN SALUD

DRA. XOCHIQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ

SUBDIRECTORA DE EDUCACIÓN MÉDICA

DR. ROGELIO SANDOVAL VEGA GIL

JEFE DEL SERVICIO DE EDUCACIÓN MÉDICA

DRA. XOCHIQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ

PROFESOR TITULAR

DRA. DIANA JUDITH GUTIÉRREZ TINAJERO

ASESOR CLÍNICO

DRA. MARÍA DE LA LUZ ARENAS SORDO

ASESOR METODOLÓGICO

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
MARCO TEORICO.....	2
GENERALIDADES DE LA HIPOACUSIA.....	2
HIPOACUSIA SINDRÓMICA.....	3
DIAGNÓSTICO DE HIPOACUSIAS ASOCIADAS A SÍNDROMES GENÉTICOS...	16
HISTORIA CLÍNICA.....	16
EXPLORACIÓN FISICA.....	17
EVALUACIÓN AUDIOLOGICA.....	17
METODOLOGÍA.....	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	22
JUSTIFICACIÓN.....	23
OBJETIVOS.....	23
OBJETIVO GENERAL.....	23
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
MATERIAL Y METODOS.....	24
DISEÑO	24
POBLACIÓN.....	24
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	24
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	24
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	25
VARIABLES.....	25
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	27

CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	27
RECURSOS HUMANOS.....	27
RECURSOS MATERIALES.....	28
PROCEDIMIENTO.....	28
RESULTADOS.....	29
ANALISIS DE DISTRIBUCIÓN POR SEXO.....	29
ANALISIS DE DISTRIBUCIÓN POR GRUPO ETARIO.....	30
ANALISIS DE DISTRIBUCIÓN POR LUGAR DE ORIGEN.....	31
ANALISIS DE DISTRIBUCION POR SINDROME GENETICO.....	31
ANALISIS DE DISTRIBUCION ANTECEDENTE FAMILIAR.....	32
ANALISIS DE DISTRIBUCION DE LOS SINDROMES GENETICOS EN RELACION A LA SEVERIDAD DE LA HIPACUSIA.....	33
ANALISIS DE DISTRIBUCION DE LOS SINDROMES GENETICOS EN RELACION AL PATRÓN AUDIOMETRICO DE LA HIPACUSIA.....	34
ANALISIS DE DISTRIBUCION DE LOS SINDROMES GENETICOS EN RELACION AL PERFIL AUDIOMETRICO DE LA HIPACUSIA.....	35
ANALISIS DE DISTRIBUCION DEL ESPECTRO FACIO – AURICULO – VERTEBRAL EN RELACION A LAS CARACTERISTICAS AUDIOMETRICAS DE LA HIPOACUSIA.....	36
DISCUSIÓN.....	39
CONCLUSIONES.....	42
ANEXO 1.....	44
ANEXO 2.....	45
ANEXO 3.....	46
ANEXO 4.....	50
BIBLIOGRAFÍA.....	52

INTRODUCCIÓN

La hipoacusia es considerado el déficit sensorial más frecuente en el ser humano y representa un problema de salud pública en nuestro país. La pérdida de audición es uno de los defectos de nacimiento más comunes en los países desarrollados y es una patología diversa con diferentes clasificaciones.

Según la última actualización de la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente 360 millones de personas en todo el mundo, que representan el 5% de la población mundial, padecen hipoacusia. (14)

La mayoría de estas personas vive en países de bajos y medianos ingresos, donde los tratamientos para hipoacusia son más difíciles de obtener y la consanguinidad aumenta el riesgo de enfermedad recesiva. En México, 10 millones de personas tiene algún grado de pérdida auditiva (200,000 – 400,000 con sordera profunda y más del 40% de ellos son menores de edad). El advenimiento del screening neonatal ha provocado la disminución de la edad de diagnóstico de los 24-30 meses a los 2-3 meses en los países desarrollados.

La hipoacusia sindrómica es una forma de hipoacusia de origen genético acompañada de características clínicas adicionales, que constituye aproximadamente el 30% de los casos reportados, el cual se considera un porcentaje significativo y un área de oportunidad poco investigada. (18)

La determinación de la etiología de las hipoacusias sindrómicas en estos pacientes es extremadamente beneficiosa, ya que permite un enfoque personalizado para el cuidado del individuo.

MARCO TEÓRICO

Generalidades de la hipoacusia

La hipoacusia se define como la pérdida parcial o total de audición por daño estructural o funcional de sistema auditivo (nivel periférico y/o central). Las hipoacusias pueden clasificarse en base a distintos parámetros como son:

1. Por la localización de la lesión
2. Por el momento de aparición
3. Por el grado o intensidad de la pérdida
4. Por su causa o etiología

Por la localización de la lesión pueden ser conductivas o de transmisión, sensoriales o de percepción y mixtas. Por el momento de aparición en prelingüísticas, perilingüísticas y postlingüísticas. Por el grado de pérdida auditiva en hipoacusias superficiales, medias, severas y profundas.

Y finalmente por su causa o etiología pueden ser hipoacusias genéticas y por factores ambientales. Las hipoacusias genéticas se clasifican según el patrón de herencia (dominante, recesivo, ligado a X o ligado a Y). (20). Las hipoacusias genéticas pueden estar presentes desde el nacimiento conocidas como congénitas o desarrollarse posteriormente en cualquier momento de la vida del paciente (adquiridas).

La hipoacusia congénita se presenta de forma prelingual aproximadamente en 1 de cada 1,000 niños, con un adicional 1 por cada 1,000 personas que la experimentan de forma postlingual y severa. (19)

Es importante resaltar que no todas las hipoacusias congénitas son genéticas, ni todas las hipoacusias genéticas son congénitas. Se estima también que al menos el 60% de las hipoacusias congénitas y/o de inicio precoz responden a una causa genética. El 40% restante se atribuye a causas ambientales.

Dentro de las alteraciones auditivas de origen genético se dividen de acuerdo a su forma de presentación en no sindrómicas (70%) y sindrómicas (30%). ()

Hipoacusia sindrómica

Para comprender más acerca del tema que nos atañe es necesario conocer algunos conceptos básicos:

1. **Síndrome:** se define como la asociación o concurrencia de signos clínicamente reconocibles (objetivos, es decir que pueden ser observados por alguien que no sea el paciente) y los síntomas (subjetivos, que es lo informado por el paciente), que involucra al menos dos diferentes órganos, aparatos o sistemas. (5)
2. **Gen:** es un segmento corto de ADN (serie de nucleótidos) que se constituye como una unidad funcional a cargo del traspaso de rasgos hereditarios.
3. **Fenotipo:** Conjunto de caracteres visibles que un individuo presenta como resultado de la interacción entre su genotipo y el medio
4. **Genotipo:** Conjunto de los genes que existen en el núcleo celular de cada individuo.

5. **Consanguinidad:** es la relación de sangre que existe entre dos personas que pertenecen a un mismo tronco de familia o antepasado. Existen dos tipos, la lineal (padres a hijos) y la colateral (entre hermanos).
 6. **Endogamia:** es el matrimonio, unión o reproducción de un organismo con otros de su mismo linaje, es decir, que son consanguíneos.
 7. **Expresividad variable:** la severidad de las manifestaciones clínicas difiere entre individuos portadores de una misma mutación. (13)
 8. **Penetrancia incompleta:** sólo un porcentaje de los individuos portadores del gen alterado manifiesta la enfermedad. (13)
 9. **Penetrancia completa:** 100% de los individuos presentan el fenotipo esperado según su genotipo. (13)
 10. **Heterogeneidad alélica:** una misma mutación puede dar lugar a enfermedades diferentes. Por lo tanto, en el caso de las hipoacusias genéticas, la penetrancia incompleta, la expresividad variable y la heterogeneidad genética y alélica dificultan el establecimiento de correlaciones entre una determinada mutación (genotipo) y sus manifestaciones clínicas y audiométricas (fenotipo).
 11. **Heterogeneidad genética:** mutaciones en genes diferentes pueden producir una misma manifestación clínica.
1. **Herencia autosómica dominante:** En esta se requiere que una sola copia del gen esté mutada para que se expresen las características anormales.
 2. **Herencia autosómica recesiva:** en esta es necesaria que las dos copias del gen estén mutadas para que se produzca la enfermedad.

3. **Herencia ligada al X:** Las mujeres necesitan una sola copia del gen mutado para transmitir la característica, con un riesgo de 50% por igual de transmitirlo a hombres o a mujeres. Cuando el varón es el que transmite la característica, todas sus hijas heredaran la mutación puesto que solo cuentan con un cromosoma X. En cambio no existe transmisión de varón a varón ya que el padre proporciona al hijo el Y.
4. **Herencia mitocondrial:** las mitocondrias también tienen ADN, y la gran mayoría son de origen materno, ya que el ovocito provee de todo el ambiente al feto. La variabilidad de los padecimientos dependerá de si las mitocondrias presentan la mutación (homoplasmía) o si la presentan de forma parcial (heteroplasmía).
5. **Hipoacusia prelingüística:** se manifiestan antes de que el niño empiece a hablar.
6. **Hipoacusias perilingüística:** se manifiestan cuando el niño está aprendiendo a hablar.
7. **Hipoacusias postlingüística:** se manifiestan después de que el niño empiece a hablar.
8. **Hipoacusia conductiva:** cuando la lesión involucra al aparato transmisor de la energía sonora, la cual debe considerarse como potencialmente recuperable con tratamiento médico o quirúrgico.
9. **Hipoacusia de percepción o sensoriales:** se deben a una lesión en el órgano de Corti que impide que se realice el proceso de transducción mecano-eléctrica del sonido

10. Hipoacusia mixta: nos referimos a aquellas que son generadas por varias lesiones coexistentes que afectan tanto al oído medio como a la cóclea. Otro tipo de hipoacusia es la neurosensorial que se define como la incapacidad de los centros corticales cerebrales para identificar la señal sonora.

Grados de hipoacusia: La severidad de la hipoacusia se puede normar según diversas clasificaciones, unas de las más utilizadas son las siguientes:

- Según la Asociación Estadounidense del Habla, Lenguaje y Audición (ASHA), la audición normal ocurre en el rango de -10 a 15 dB, si el rango de pérdida está dentro de 16 a 25 dB se considera una hipoacusia ligera. La hipoacusia leve ocurre cuando la pérdida auditiva oscila entre 26 y 40 dB, moderada cuando se encuentra entre 41 y 55 dB, moderada a grave entre 56 y 70 dB; grave o profundo, cuando la pérdida auditiva está entre 71 y 90 dB, y profundo, cuando el rango de pérdida auditiva es superior a 91 dB. (14)
- Martínez-Cruz en 2003 (11), propuso la siguiente clasificación la cual se realizó bajo el criterio de la sociedad Británica de Audiología y aceptada para fines de medición por la organización Mundial de la Salud:

Intensidad	Grado
≥20 dB	Audición normal
21-40 dB	Hipoacusia superficial
41-60 dB	Hipoacusia moderada
61-80 dB	Hipoacusia severa
81 dB o mas	Hipoacusia profunda
Sin respuesta	Anacusia

En base a lo anterior tenemos que:

1. **Hipoacusia no sindrómica:** es aquella no se asocian a otros problemas médicos, aunque pueden presentar anomalías en el oído medio o interno.
2. **Hipoacusia sindrómica:** es la que se asocian a malformaciones en oído externo y/o con manifestaciones en otros órganos o sistemas.

Actualmente las hipoacusias sindrómicas son las menos estudiadas. La investigación sobre estas patologías se ha visto mermada y en ocasiones impedida por los historiales personales y familiares incompletos, así como por la falta de atención medica en algunos casos.

Como en la mayoría de las pérdidas auditivas se reconoce una causa genética, los pacientes generalmente se benefician de una evaluación por esta área. La detección genética es más aplicable a hipoacusias no sindrómicas, pero esto no descarta su uso en formas sindrómicas, en donde ante a mínima sospecha se debe indicar su realización.

La hipoacusia por si sola afecta significativamente la calidad de vida; el ámbito social, el potencial educativo y la posibilidad de obtener un empleo con mayor remuneración. Esto se incrementa si está asociada a otras dismorfías, como en el Síndrome de Usher, donde un gran porcentaje de pacientes presentan sordo-ceguera.

Hasta la fecha, más de 90 genes han sido identificados como potencialmente o definitivamente relacionados a la pérdida de audición; este es un número creciente y podría duplicarse en los próximos años.

La extrema heterogeneidad de la sordera humana a menudo obstaculiza los estudios genéticos, ya que formas genéticas diferentes de hipoacusia dan lugar a un fenotipo y una clínica similar; por el contrario, mutaciones en el mismo gen puede dar lugar a una variedad de fenotipos clínicos.

A pesar del hecho de que la sordera es un trastorno altamente heterogéneo, se ha avanzado mucho en la identificación de genes específicos y mutaciones que contribuyen a hipoacusia. El enfoque molecular de la epidemiología genética de la hipoacusia ha tenido éxito en desentrañar el espectro alélico de esta, es decir, el número y la frecuencia de alelos en un individuo, que varían enormemente de población a población.

Aproximadamente 400 síndromes (de alrededor de 7000 síndromes descritos) incluyen hipoacusia como una característica primordial del cuadro clínico. Por lo tanto se deduce que alrededor del 6% de los síndromes genéticos pueden cursar con un grado de hipoacusia. (12)

Esto es probablemente a que las células auditivas tienen una función específica, a su estructura anatómica y posición topográfica; adicionalmente, las células auditivas tienen una vida útil diferente a la de otras células sensoriales. (5)

Las células gustativas sobreviven de 14 a 21 días y las células olfatorias sobreviven durante 30 - 90 días. Las células ciliadas del oído tienen una vida promedio de 70 a 100 años, pero su número es menor de 20,000, en comparación con los 137 millones de células en la retina. (5)

Estos aspectos aumentan la probabilidad de que el oído esté involucrado en alguna patología durante la vida. Por todo lo anterior se podría concluir que cada afección sistémica, incluidos trastornos genéticos, requiere una investigación audiológica. (5)

Entre los síndrome más comunes reportados a nivel mundial encontramos los siguientes, (2):

Síndrome de Alport

<i>Herencia</i>	Ligada al cromosoma x. También descritas formas autosómicas.
<i>Tipo de hipoacusia</i>	Hipoacusia poslingual, progresiva.
<i>Genes implicados</i>	Gen COL4A5, COL4A3 y COL4A4), AR, u ocasionalmente AD79.
<i>Características clínicas</i>	Asociada a glomerulonefritis progresiva. Con frecuencia presentan alteraciones oculares, siendo característico el lenticono anterior

Síndrome Branquio-oto-renal

<i>Herencia</i>	herencia autosómico dominante, con expresividad variable y alta penetrancia
<i>Tipo de hipoacusia</i>	Hipoacusia perceptiva, conductiva o mixta,
<i>Genes implicados</i>	Se han identificado 3 genes (EYA1, SIX5 y SIX1)77,78.
<i>Características clínicas</i>	puede asociar quistes o fístulas branquiales, anomalías del conducto auditivo externo y/o del pabellón auricular y malformaciones renales

Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen

<i>Herencia</i>	Herencia autosómica dominante
<i>Tipo de hipoacusia</i>	pérdida auditiva neurosensorial bilateral profunda congénita
<i>Genes implicados</i>	Identificados 2 genes responsables (KCNE1 y KCNQ1) ⁷⁵
<i>Características clínicas</i>	Se asocia a un intervalo QT marcadamente prolongado (>500 ms), a taquiarritmias y fibrilación ventricular que pueden causar síncope o muerte súbita

Neurofibromatosis 2

<i>Herencia</i>	Ligado al cromosoma x
<i>Tipo de hipoacusia</i>	Hipoacusia que comienza generalmente en la 3ª década, unilateral y gradual pero que acaba siendo bilateral y profunda.
<i>Genes implicados</i>	La alteración genética es una mutación en el gen NF2, del que hay descritas más de 200 mutaciones. El gen NF2 se localiza en el brazo largo del cromosoma 22 (22q11.1-22q13.1).
<i>Características clínicas</i>	Schwanomas bilaterales del VIII. Schwanomas de otros pares craneales o nervios periféricos, meningiomas y más raramente ependimomas y astrocitomas. Opacidad lenticular posterior juvenil que no suele progresar a catarata, los tumores de la piel en forma de schwanomas cutáneos y las manchas café con leche cutáneas.

Síndrome de Norrie

<i>Herencia</i>	Ligado al cromosoma x
<i>Tipo de hipoacusia</i>	Hipoacusia neurosensorial progresiva
<i>Genes implicados</i>	Se origina por una mutación en el gen ND (Xp11.3) que produce una proteína llamada Norrin, la cual está envuelta

en la vascularización de la retina y la estría vascular de la cóclea

Características clínicas

Caracterizada por ceguera desde los primeros meses de vida, HNS progresiva y en algunos casos retraso mental. La retina muestra unas características masas fibrovasculares amarillo-grisáceas llamadas pseudogliomas

Síndrome de Pendred

Herencia

Herencia autosómica recesiva

Tipo de hipoacusia

Hipoacusia neurosensorial, habitualmente prelingual, (aunque no necesariamente congénito), neurosensorial o, raramente, mixto, con pérdida de severo a profundo

Genes implicados

Asociado a gen SCL26A4, con menor frecuencia se asocia a gen FOXI174.

Características clínicas

Se caracteriza por la presencia de bocio, que se puede desarrollar en la pubertad, o en la edad adulta. En 50% de los casos la función tiroidea es normal. Suele presentar disfunción vestibular y anomalías óseas en el oído interno (displasia de Mondini o acueducto vestibular dilatado).

Síndrome de Stickler

Herencia

Herencia autosómica dominante

Tipo de hipoacusia

Hipoacusia conductiva o neurosensorial

Genes implicados

Tres tipos basados en el defecto genético molecular: STL1, mutación en el gen COL2A1, STL2, si es en el gen COL11A1, STL3, si el del gen COL11A2.

Características clínicas

Enfermedad del tejido conjuntivo, miopía, catarata y desprendimiento de retina; malformaciones medifaciales y fisura palatina (bien aislada o como parte de la secuencia Robin); y una hiperlaxitud y/o artritis precoz

Usher (Hallgren o sordera congénita con retinitis pigmentosa)

<i>Herencia</i>	Herencia autosómica recesiva
<i>Tipo de hipoacusia</i>	Es una hipoacusia prelingüística neurosensorial
<i>Genes implicados</i>	Se han identificado 9 genes responsables de este síndrome: MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15, SANS, USH2A, VLGR1, WHRN y USH3.
<i>Características clínicas</i>	Actualmente se distinguen tres tipos clínicos en base a la gravedad de la pérdida auditiva, la edad de aparición de la retinitis pigmentaria y la presencia o no de patología vestibular

Síndrome de Waardenburg

<i>Herencia</i>	Herencia autosómica dominante
<i>Tipo de hipoacusia</i>	hipoacusia neurosensorial, de severidad variable (leve o profunda), unilateral o bilateral (16)
<i>Genes implicados</i>	Se han descrito 4 tipos e identificado 6 genes (PAX3, MITF, SNAI2, EDNRB, EDN3 y SOX10)76.
<i>Características clínicas</i>	Asocia anomalías en la pigmentación de la piel, del pelo (mechón blanco característico), y de los ojos (heterocromía del iris).

En el año 2013, el autor A. Castiglione et al señala en su artículo Syndromic hearing loss (5), que de 1-2 de cada 500-1000 nacimientos presentan una hipoacusia congénita prelingual, de las cuales del 35-40% son de origen genético, 25-30% son de origen no genético y del 35-40% se consideran idiopáticas.

De las hipoacusias de origen genético, 70% corresponden a hipoacusias no sindrómicas y el 30% a hipoacusias sindrómicas (lo cual coincide con lo reportado en el resto de la literatura mundial).

Dentro de las hipoacusias sindrómicas se reporta lo siguiente (5):

- 15-30% (autosómico dominante): Treacher Collins, Waardenburg y BOR (Braquio- oto- renal).
- 30-60% (autosómico recesivo): Pendred, Usher y Jervell and Lange-Nielsen
- 5-10% (ligado al x): albinismo (autosómico recesivo), Alport (autosómico dominante) y Norrie (autosómico recesivo)
- 5-15% (multifactorial): Goldenhar y Charge
- 2-5% (herencia mitocondrial):
 - A. MIDD (la diabetes con sordera de transmisión materna) (6)
 - B. MELAS (miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios semejantes a apoplejías) (7)
 - C. MERRF (síndrome de epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas), (8).
- 1-3% (disomia uniparental): Síndrome de Angelman y Prader Willi

Los síndromes más comunes que cursan con hipoacusia sindrómica recogidos en CIE-10 son (10) (anexo: figura 1):

- *Síndrome alcohólico fetal*: Hiperactividad y dificultad en la integración social.
- *Síndrome Alport*: Alteraciones renales
- *Síndrome Branquio-oto-renal*: Quistes en el cuello y alteraciones renales. La pérdida de audición puede ser conductiva, neurosensorial o mixta y puede variar de leve a profunda.
- *Síndrome Cogan*: Queratitis intestinal con disfunción vestibular.
- *Síndrome de Down, trisomía 21*: Anomalías en oído externo y medio así como disfunción vestibular.
- *Síndrome de Edward o trisomía 18*: Alteraciones de oído medio.
- *Síndrome Flynn-aird*: Anomalías esqueléticas, retraso mental.
- *Síndrome Jervell y Lange-Nielsen*: Alteraciones cardiacas
- *Neurofibromatosis tipo 2*: Tumorações del Nervio vestíbulo-coclear
- *Síndrome Pendred*: Aumento del volumen de la tiroides.
- *Síndrome Pierre-Robin*: Anomalías en la cara, la boca, mandíbula.
- *Síndrome de Patau, trisomía 13*: Estenosis de conducto auditivo externo, alteraciones de oído medio.
- *Síndrome stickler*: Rasgos faciales irregulares, problemas oculares, artritis.
- *Síndrome Treacher-Collins*: Micrognatia, ausencia, paladar hendido etc.
- *Síndrome de Turner*: Aplasia gonadal, enanismo, displasia de mondini, disfunción tubarica.
- *Síndrome Ujieres*. Ceguera progresiva.
- *Síndrome de Usher tipo I y tipo II*: Ceguera progresiva, disfunción vestibular.
- *Síndrome Waardenburg*. Cambios en la pigmentación de la piel
- *síndrome de CHARGE*: la pérdida de audición puede ser conductiva,

sensorineural o mixto

Casazza and Meier en 2017, proponen el siguiente cuadro con la hipoacusia sindrómicas más frecuentes así como sus características genéticas, clínicas, radiológicas y algunas audiológicas, para su mejor descripción.

Syndrome	Inheritance	Genetics	Clinical features	Imaging findings
SNHL				
Branchiootorenal	AD	<i>EYA1, SIX5</i>	Branchial fistulas, ear pits, renal defects	Cochlear dysplasia
Waardenburg			Pigmentary abnormalities, heterochromia irides, telecanthus	EVA
Type 1	AD	<i>PAX3</i>		
Type 2	AD	<i>MITF, SNAI2, SOX10</i>		
Type 3	AD	<i>PAX3</i>		
Type 4	AD, AR	<i>ENDRB, EDN3, SOX10</i>		
Usher			Vestibular changes, retinitis pigmentosa	None
Type I	AR	<i>MYO7A, USH1B, CDH23, USH1C</i>		
Type II	AR	<i>GPR98, WHRN, USH2A, USH2C</i>		
Type III	AR	<i>CLRN1, HARS</i>		
CHARGE	AD	<i>CDH7, SEMA3E</i>	Choanal atresia, colobomas, heart defects, genital defects, growth delay	Cochlear and SSC dysplasia, auditory neuropathy
Pendred	AR	<i>SLC26A4, FOX11</i>	Euthyroid goiter	EVA Cochlear dysplasia
Jervell and Lange-Nielsen	AR	<i>KCNQ1, KCNE1</i>	Prolonged QT	None
Stickler			Cleft palate, spondyloepiphyseal dysplasia, osteoarthritis	None; persistent middle ear effusion, ossicular chain abnormalities (mixed SNHL)
Type 1, 2	AD	<i>COL2A1, COL11A1</i>		
Type 3	AD	<i>COL11A2</i>		
Type 4	AR	<i>COL9A1</i>		
Type 5	AR	<i>COL9A2</i>		
Neurofibromatosis type 2	AD	<i>NF2</i>	Bilateral vestibular schwannoma	Bilateral vestibular schwannoma
Alport	AD AR Xlinked	<i>COL4A3, COL4A4, COL4A5</i>	Glomerulonephritis, leiomyomatosis, cataracts	None
Norrie	Xlinked	<i>NDP</i>	Developmental delay, retinal	None

Conductive				
Treacher Collins	AD AR	<i>TCOF1, POLDRID POLRIC</i>	Microtia, malar hypoplasia, cleft palate	Atresia, ossicular chain defects
Multiple synostosis	AD	<i>NOG, GDF5, FGF9</i>	Symphalangism, distinct nasal contour	Ossicular chain defects
Goldenhar (Oculo- Auriculo-Vertebral)	Multifactorial	n/a	Unilateral branchial cleft abnormalities, scoliosis, granulosa cell tumors	Atresia, ossicular chain defects
Nager acrofacial dysgenesis	AD AR	<i>SF3B4</i>	Micrognathia, coloboma, cleft palate, absent radius	Atresia, ossicular chain defects

AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; EVA, enlarged vestibular aqueduct; SCC, semicircular canal; SNHL, sensorineural hearing loss.

Diagnóstico de hipoacusias asociadas a síndromes genéticos

La identificación temprana de la pérdida auditiva nos dan la oportunidad de brindar consejería, y con ello una mejor habilitación y desarrollo para el menor. Puede ayudar también a predecir la progresión de la hipoacusia en el paciente así como a advertir sobre futuras anomalías potencialmente mortales. Adicionalmente, el tratamiento oportuno de un niño con discapacidad auditiva reduce gastos en atención médica o en la necesidad de recibir educación especial así como otros costos.

Historia Clínica

El diagnóstico etiológico de las hipoacusias genéticas, requiere de la construcción de un buen árbol genealógico como punto de partida para un adecuado asesoramiento genético, de una detallada historia clínica que ha de incluir información antecedentes personales completos, salud materna, el embarazo, el parto y el periodo posnatal (en el caso de las mujeres). Ha de prestarse especial atención al uso de fármacos potencialmente ototóxicos, incluyendo el consumo de alcohol durante el embarazo. (2)

También han de considerarse las infecciones, especialmente las meningitis bacterianas. Siempre es necesario descartar la presencia de enfermedad en otros órganos o sistemas, especialmente neurológica, oftalmológica o vestibular. Asimismo, en los niños es importante constatar la adecuada consecución de los diferentes hitos del desarrollo psicomotor. (2)

Exploración física

El primer objetivo ha de ser clasificar la hipoacusia como sindrómica o no sindrómica. Para ello es necesaria una exploración metódica y sistemática, con atención a los signos característicos de los síndromes más frecuentes (por ejemplo, malformaciones auriculares, quistes branquiales, flequillo blanco, telecantus, bocio, anomalías esqueléticas y craneofaciales, etc. (2)

Posteriormente se deberá realizar un adecuado estudio audiológico (otoemisiones acústicas, potenciales evocados auditivos, timpanometría, reflejo estapedial, y audiometría adaptada a la edad).

Evaluación Audiológica

La identificación de la hipoacusia se realiza mediante pruebas de audiología que ayudan a determinar el grado de disfunción y el tipo. La medicina actual ya cuenta con técnicas válidas y confiables. La audición en recién nacidos se evalúa con una combinación de pruebas emisiones otoacústicas, audiometría conductual, para niños pequeños una audiometría por reforzamiento visual y para niños mayores y adultos una audiometría de tonos puros; además puede apoyarse en otras pruebas complementarias. (17)

Las pruebas son específicas para cada edad como o mencionan los autores (Simon Angeli y colaboradores), las cuales incluyen (12):

- a) **Audiometría tonal:** Este es el examen fundamental para la medición de audición. Con él se busca determinar el umbral (el estímulo de menor intensidad que es capaz de percibir el oído) para cada una de las frecuencias. Los umbrales para distintas frecuencias se miden en decibeles (medida de intensidad). Las frecuencias que se usan en audiometría convencional para conducción aérea son: 250 - 500 - 1000 - 2000 - 3000 - 4000 - 6000 - 8000 Hertz (ciclos por segundo). Las frecuencias que se usan en audiometría convencional para conducción ósea son: 250 - 1000 - 2000 - 4000 Hertz. Al final se genera un reporte por escrito que se denomina audiograma.

Establecer claras correlaciones fenotipo-genotipo con las audiometrías, ha resultado difícil; por lo cual se ha propuesto que un dato importante a considerarse es la edad de inicio.

- b) **Logaudiometría o audiometría verbal:** este estudio evalúa umbrales audición y comprensión del lenguaje. Se hace a través de la conducción aérea. Se debe encontrar tanto el umbral de detección como el de reconocimiento de la palabra (discriminación).
- c) **Timpanometría:** es un método para evaluar la función de oído medio. Cuando se aplica sonido al conducto auditivo externo, éste llega al tímpano y es transferido al oído interno por la cadena de huesecillos. No toda esta energía se transmite, ya que hay una resistencia mecánica. La oposición o resistencia al paso de la energía se denomina impedancia acústica y la energía que pasa se denomina admitancia acústica. El término inmitancia acústica engloba la impedancia y la admitancia. La representación gráfica

de este estudio o timpanograma es por lo tanto la inmitancia de la cadena de huesecillos y tímpano.

- d) **Reflejos estapediales:** Este reflejo protege al oído de sonidos intensos. Al ocurrir ello, el músculo estapedio se contrae y torna más rígida a la cadena oscicular y al tímpano. Estos cambios pueden ser detectados por el instrumento de inmitancia (usualmente mal llamado impedanciómetro). La vía aferente es a través del nervio auditivo, y la eferente a través del nervio estapedial (rama del nervio facial). Este reflejo aparece con intensidades de 70-80 dB por arriba del umbral auditivo. Puede ser estimulado y detectado en el mismo lado (ipsilateral) o estimulado en un oído y detectado en el otro (contralateral).

- e) **Emisiones otoacústicas:** Este examen detecta la respuesta de las células ciliadas externas del oído interno, las cuales tienen actividad eléctrica que puede ser detectada espontáneamente o también como respuesta a estímulos sonoros. Se utiliza como screening de recién nacidos o para confirmar audición normal en niños y adultos.

- f) **Potenciales auditivo de tallo cerebral:** Cuando se da un estímulo sonoro al oído, las ondas atraviesan el oído externo y medio, llegando amplificadas al oído interno. Las células ciliadas estimuladas envían una respuesta eléctrica a la corteza a través de una serie de sinapsis en los núcleos del tronco cerebral. Este estudio utiliza electrodos externos y un sistema computacional, para hacer un registro de estas ondas eléctricas evocadas (potenciales eléctricos) que van de la cóclea a la corteza. Los registros de estos potenciales eléctricos auditivos se obtienen luego de un tiempo (latencia) de usado el estímulo sonoro.

Esta gama de posibilidades diagnósticas permitirá la detección de manera temprana de la hipoacusia, momento en el cual la intervención en cualquiera de sus formas tiene sus mejores resultados.

El tipo de hipoacusia detectada y la edad del paciente deben dirigir la selección de las pruebas complementarias que han de solicitarse. Entre la batería de estudios que se deben considerar están la resonancia magnética (RM), la tomografía computarizada (TC), la ecografía renal, las serologías (citomegalovirus, toxoplasma, sífilis, rubéola, etc.), la bioquímica de sangre y orina, el electrocardiograma, o el fondo de ojo y la electroretinografía.

Como en la mayoría de las pérdidas auditivas se reconoce una causa genética, los pacientes generalmente se benefician de una evaluación por esta área, particularmente si presentan características sindrómicas.

Algo que se debe tomar en consideración es que incluso si los exámenes iniciales para la detección de hipoacusia indican audición normal, el niño debe permanecer en vigilancia por el riesgo que existe en algunos síndromes, como Pendred, Alport, Neurofibromatosis tipo II, Usher y Osteopetrosis, de presentar una pérdida de la audición tardía y progresiva. Por lo anterior los padres deben estar familiarizados con los hitos del desarrollo y del lenguaje, que son apoyos indispensables para el diagnóstico de estas patologías.

Debido a la gran cantidad de elementos clínicos, estas patologías requieren de un tratamiento multidisciplinario obligatorio que cuente con la participación de participación de él Audiólogo, el otorrinolaringólogo, el genetista clínico y otros especialistas dependiendo de las comorbilidades que se presenten. Los médicos deben familiarizarse con la constelación de hallazgos físicos que puedan ayudar a determinar el diagnóstico y la etiología de la discapacidad auditiva de un paciente.

Tanto el área de audiolgía como la de genética mdica tienen un gran reto aun en la determinaci3n de la etiología. El gran tamaño del genoma y el alto nmero de genes que contiene hacen que la identificaci3n de genes asociados a enfermedades sea una tarea tediosa desde una perspectiva hist3rica.

La definici3n de los genes y las vías responsables de la audici3n normal est3n allanando el camino hacia el desarrollo de nuevos tratamientos para las deficiencias auditivas. Entre los diferentes enfoques para los nuevos tratamientos contra el deterioro de la audici3n est3n la regeneraci3n de las c3lulas sensoriales del oído interno que aun cuenta con poca investigaci3n.

En un estudio realizado en el año 2013 se estim3 que en M3xico por lo menos 10,000 reci3n nacidos presentan un problema o d3ficit auditivo, y se consider3 en las conclusiones que hacen falta estudios epidemiol3gicos de los trastornos auditivos en cuanto a su distribuci3n y frecuencia (incidencia y prevalencia) en la poblaci3n nacional.

La falta de estimulaci3n precoz puede afectar en forma permanente la habilidad de un niño para oír y para entender, aun cuando se comience un tratamiento con posterioridad. El tener datos estadísticos de nuestra poblaci3n no permitir3 enfocar nuestros esfuerzos en las patologías con mayor prevalencia, crear estrategias adecuadas de intervenci3n.

La evaluaci3n temprana puede ayudar a ún m3s en la rehabilitaci3n 3ptima para el desarrollo y crecimiento de un niño.

Prácticamente todas las formas de hipoacusia sindrómicas, cuentan ya con la descripción de sus características clínica y genética molecular, pero no existen datos acerca de los hallazgos audiológicos esperables en cada patología.

Los escasos resultados disponibles de la detección de trastornos auditivos no se enfocan a la hipoacusia en forma específica. La experiencia en otros países, en donde se han identificado la magnitud y la trascendencia de hipoacusia en el recién nacido, ha permitido orientar medidas de prevención y control que podrían actualizarse en México.

METODOLOGÍA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro país se estima que 688,712 personas presentan algún tipo de discapacidad auditiva (INEGI, 2010). De las cuales el 13.4 presentan algún grado de hipoacusia congénita.

Las hipoacusias asociadas a malformaciones en otros órganos, generan un mayor grado de discapacidad en nuestra población y no han sido descritos con detalle los perfiles audiométricos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características audiométricas que encontramos en pacientes con hipoacusia asociada a síndromes genéticos valorados en el Instituto Nacional de Rehabilitación LGII, en el periodo comprendido entre 2010-2015?

JUSTIFICACIÓN

El Instituto Nacional de Rehabilitación LGII es un hospital de concentración y referencia a nivel nacional para pacientes con hipoacusia. Anualmente ingresan a valoración aproximadamente 3000 pacientes con esta patología, de los cuales el 33.3 % presenta alguna malformación de oído.

A nivel nacional, existen pocos estudios sobre la hipoacusia de origen genético, de los cuales, la mayor parte se ha enfocado en el estudio de hipoacusias no sindrómicas. No se cuenta con datos poblacionales acerca de la frecuencia de presentación de la hipoacusia asociada a síndromes genéticos y de sus características audiométricas.

El tener datos estadísticos propios crea un área de oportunidad para enfocar nuestros esfuerzos en las patologías con mayor prevalencia y para la creación de nuevas línea de investigación.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Determinar las características audiométricas de los pacientes que presentan hipoacusia asociada a síndromes genéticos en el Instituto Nacional de Rehabilitación LGII.

Objetivos específicos:

- Determinar los síndromes genéticos asociados a hipoacusia con mayor frecuencia en el Instituto Nacional de Rehabilitación LGII.

- Definir los perfiles audiométricos en cada uno de los pacientes, grados de hipoacusia y presentación unilateral o bilateral.
- Conocer si existen similitudes audiométricas en pacientes portadores del mismo síndrome genético, lo cual será dependiente de la expresividad del mismo en cada paciente.

MATERIAL Y METODOS

Diseño:

- Se realizará un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

Población:

- Pacientes con hipoacusia sindrómica que hayan ingresado al INR LGII durante los años 2010 a 2015.
- Es un estudio factible y viable

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Pacientes que presenten hipoacusia sindrómica, que ha sido previamente corroborada por el servicio de genética médica.
2. De cualquier sexo.
3. Que presenten una edad entre los 3 a 50 años

Criterios de exclusión

1. Pacientes con expediente incompleto.
2. Pacientes en cuyos expedientes esté consignado que el estudio audiométrico no fue confiable.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva:

- Para las variables cuantitativas: media, moda, mediana, desviación estándar y rangos.
- Para las cualitativas: frecuencias y porcentajes

Variables

Dependiente

- Hipoacusia

Independientes

- Síndrome genético

Otras variables

- Edad
- Sexo
- Lugar de origen
- Antecedente familiar de síndrome genético
- Rama familiar
- Endogamia
- Consanguinidad

Variable	Definición	Procedimiento	Tipo de variable	Medición
Sexo	Características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer	Se establece mediante la observación de los caracteres fenotípicos de la persona	Nominal dicotómica	Masculino 1, Femenino 2.
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente, se expresa en meses.	Se obtiene de la diferencia entre la fecha actual y la fecha de nacimiento del paciente	N Numérica Continua	Números Naturales
Hipoacusia	La pérdida parcial o total de audición por daño estructural o funcional de sistema auditivo (nivel periférico y/o central).	Se mide a través de la realización de estudios audiométricos que permiten conocer el umbral auditivo.	Ordinal Discreta	Grados: Superficial, moderada, severa y profunda
Audiometría	Prueba que evalúa el funcionamiento auditivo en distintas frecuencias y evalúa el grado y tipo de pérdida	Se realiza a través de la emisión de tonos puros de intensidad controlada a través de los audífonos que van conectados al audiómetro, en cada oído por separado.	N Numérica Discreta	Frecuencias/decibelios
Logaudiometría	prueba auditiva que permite valorar la capacidad que tiene el oído para comprender el lenguaje		N Numérica discreta	Porcentaje
Síndrome genético	Conjunto de síntomas y signos que revelan la alteración de una función somática debidos a un error en el origen del embrión ya sea por transmisión hereditaria o causa desconocida	Revisión clínica completa por genetista experimentado, y si es posible corroborado por algún estudio genético específico	Dicotómica Cualitativa	Si/No
AHF	Padecimientos sufridos por familiares y que pueden transmitirse de generación en generación.	Preguntas dirigidas	Dicotómica Cualitativa	Si/No
Lugar de origen	Sitio en el que el paciente nació	Pregunta dirigida	Nominal	1 CDMX, 2 Morelos, 3 Edo de MX, 4 Tlaxcala, 5 Puebla, 6 Chihuahua, 7 Michoacán, 8 Guerrero, 9 Tamaulipas, 10 Veracruz
Consanguinidad	Relación de parentesco entre los padres del paciente	Árbol genealógico	N Numérica discreta	Porcentaje
Endogamia	Fenómeno que describe apareamientos entre individuos genéticamente relacionados. Que sucede en poblaciones pequeñas.	Pregunta dirigida de origen de los padres y abuelos.	Dicotómica Cualitativa	Si/No
Parentesco	Relación entre parientes		Nominal	0 ausencia, 1 madre, 2 tío materno, 3 hermano, 4 primo materno, 5 tío paterno, 6 prima paterna, 7 abuela materna, 8 padre.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva:

- Para las variables cuantitativas: media, moda, mediana, desviación estándar y rangos.
- Para las cualitativas: frecuencias y porcentajes

Consideraciones Éticas

Esta investigación cumple las normas de la Ley General de Salud en su Título Segundo relacionado a aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humano, en sus Artículos 13 al 27, para salvaguardar su integridad y respetando sus derechos. De acuerdo a su Artículo 17 se considera un riesgo tipo I o investigación sin riesgo.

Asimismo reúne los Principios Éticos: humanismo, beneficencia, justicia, equidad, y de la Declaración de Helsinki en su 64^a Asamblea General de Fortaleza, Brasil en Octubre de 2013, para la Investigación Médica en Seres Humanos y su última actualización de los artículos 26 al 29 del apartado de Consentimiento informado en 2015.

Manifestando que esta investigación garantizará la confidencialidad de su identidad y de la información obtenida.

Recursos Humanos

- Médico Residente de la especialidad de Audiología, Otoneurología y Foniatría del INR LGII.
- Asesor Clínico: Médico adscrito al servicio de Audiología del INR LGII.

- Asesor Metodológico: Doctora en ciencias médicas adscrito al laboratorio de Genética del INR LGII.

Recursos Materiales

- Computadora marca DELL
- Plataforma SAIH (Sistema automatizado de información hospitalaria)
- Paquete de Microsoft office

Procedimiento

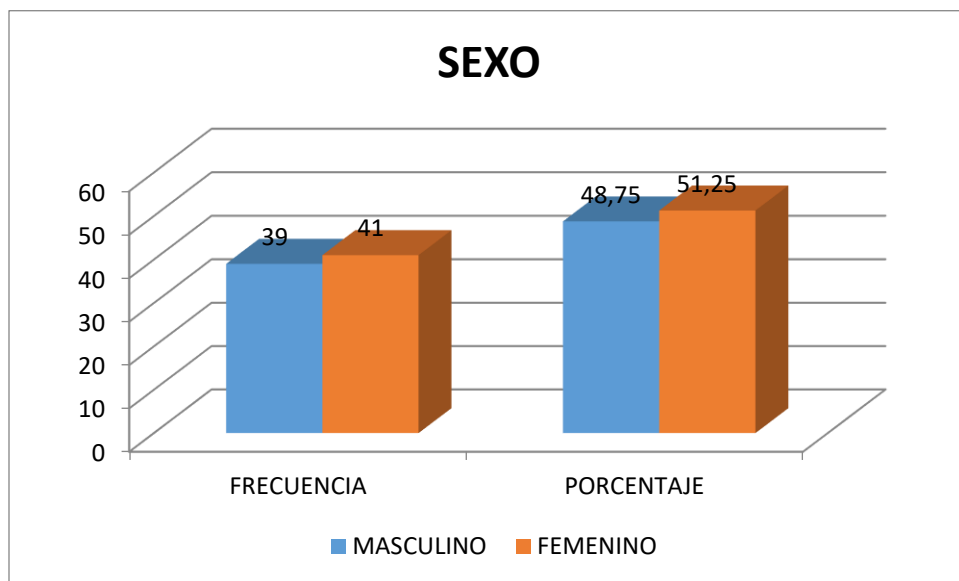
- Se llevó a cabo la selección de los expedientes que cumpliera con los criterios establecidos de los pacientes del servicio de audiología que presentaron diagnóstico de hipoacusia asociada a síndromes genéticos, corroborada por el servicio de genética médica, en el periodo comprendido de enero del 2010 a diciembre del 2015.
- Se realizó una base de datos exprofeso, donde se vaciaron todos los datos recabados
- Posteriormente se hizo el análisis de los resultados

RESULTADOS

Fueron revisados 775 expedientes, correspondientes a pacientes que ingresaron al área de audiología por diagnóstico de hipoacusia probablemente asociadas a síndromes genéticos, del Instituto Nacional de Rehabilitación LGII en el periodo comprendido entre los años 2010 – 2015. Fueron eliminados 685, por descartarse asociación sindrómica, por no contar estudios audiométricos completos y por encontrarse fuera del rango de edad estipulado.

ANALISIS DE DISTRIBUCIÓN POR SEXO

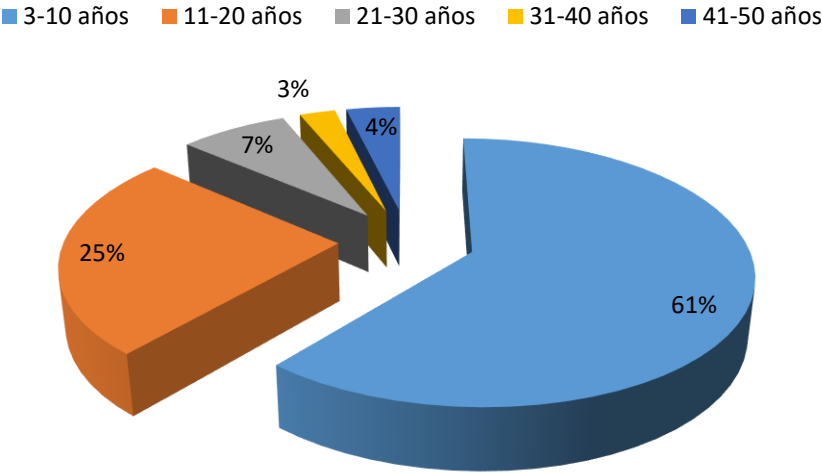
De los 80 expedientes revisados, 39 (48.75%) corresponden a pacientes del sexo masculino y 41 (51.25%) al sexo femenino



ANALISIS DE DISTRIBUCIÓN POR GRUPO ETARIO

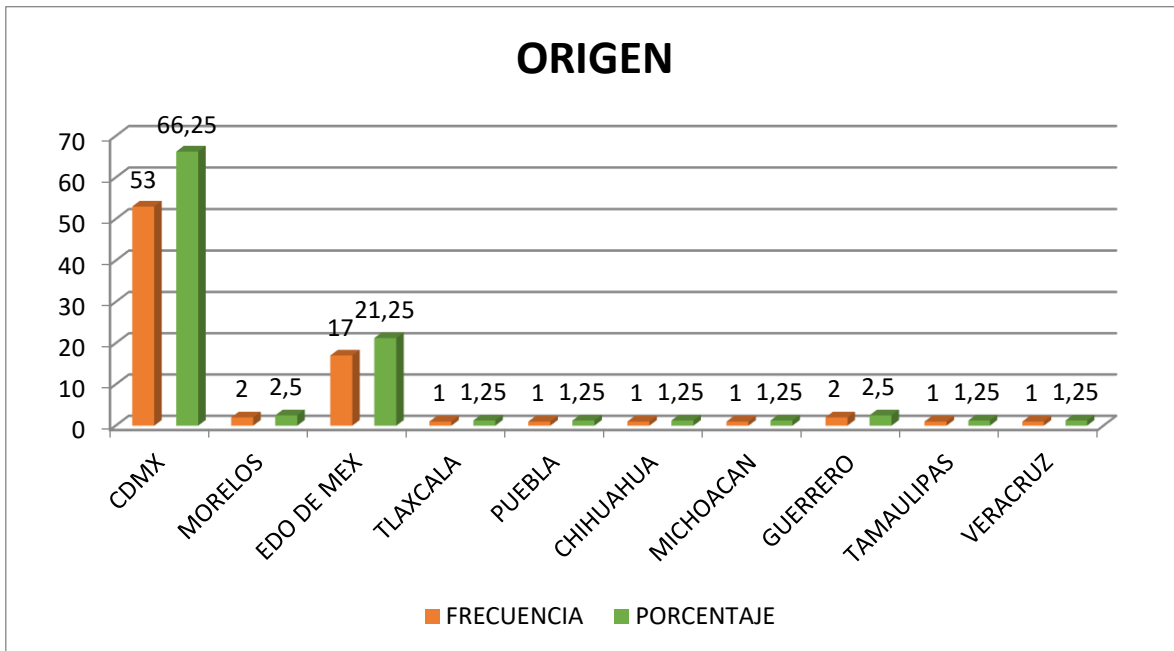
El rango de edad utilizado en la muestra fue de los 3 a los 50 años. La distribución se realizó por décadas de las vida encontrando que la mayor parte de los pacientes se ubica entre los 3 y 10 años de edad con un total de 49 pacientes, seguido del grupo de los 11-20 años de edad con 20 pacientes, el grupo de los 21-30 años con un total de 6 pacientes, de los 31-40 años se contó con 2 pacientes y finalmente de los 41-50 años hubo un total de 3 pacientes.

DISTRIBUCION POR GRUPO ETARIO



ANALISIS DE DISTRIBUCIÓN POR LUGAR DE ORIGEN

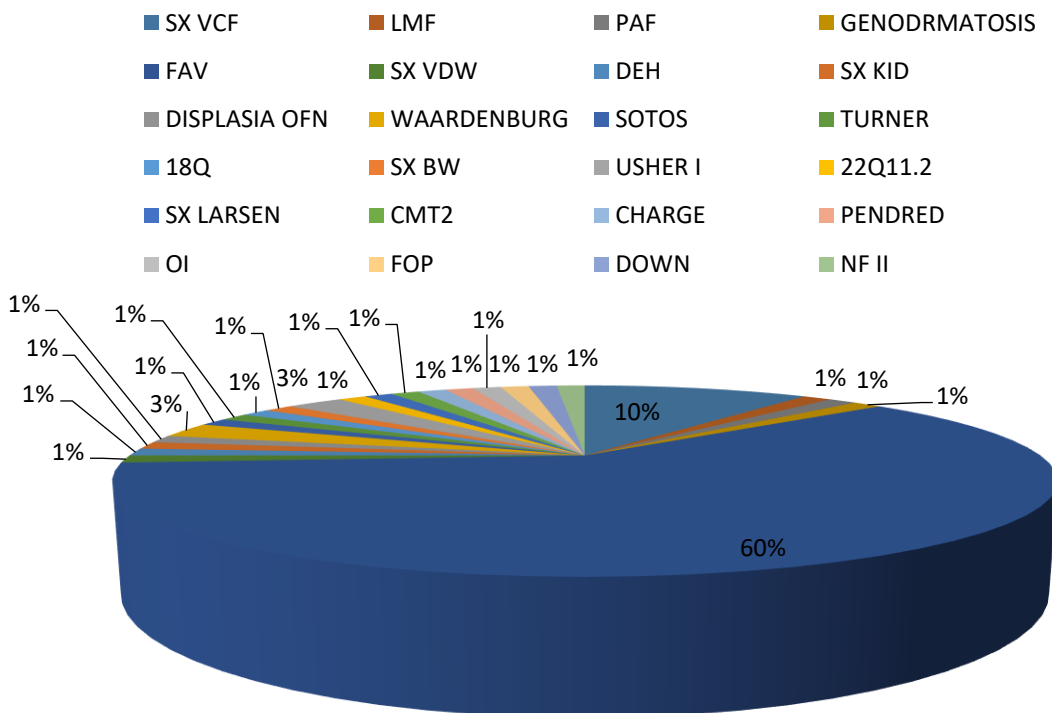
En este estudio el mayor porcentaje de pacientes atendidos tienen como lugar de origen la Ciudad de México, seguido de Estado de México y Morelos.



ANALISIS DE DISTRIBUCION POR SINDROME GENETICO

En total se identificaron entre los paciente 24 síndromes genéticos (anexo 2) asociados a hipoacusia, corroborados por el servicio de genética médica.

SINDROMES GENETICOS



De los 24 síndromes el más frecuente fue el espectro Facio- auriculo – vertebral, con un total 47 de pacientes que representa el 60% de la población estudiada, seguido del síndrome Velo – cardio – facial con un 10% de la población.

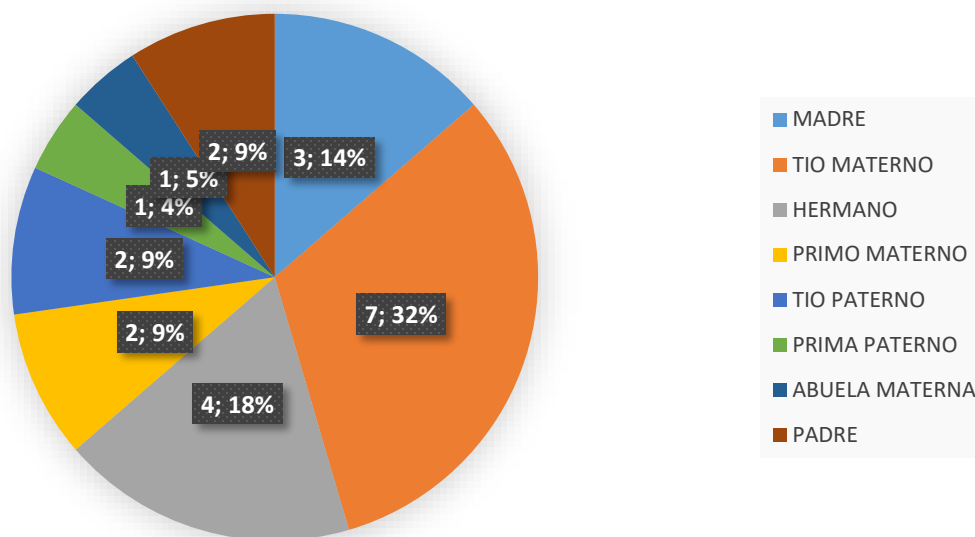
ANALISIS DE DISTRIBUCION ANTECEDENTE FAMILIAR

Se analizó también la existencia de algún antecedente familiar, encontrándose que únicamente 22 (27.50%) de los pacientes lo presentaron.

De los pacientes que presentaban algún antecedente familiar refirieron el siguiente parentesco: tío materno 7 pacientes (32%), hermano 4 (18%), madre 3 (14%),

primo paterno 2(9%), tío paterno 2(9%), padre 2 (9%), prima paterna 1(4%) y abuela materna 1 (5%).

RAMA FAMILIAR



79 (98.75%) de los 80 pacientes negaron endogamia y 77 (96.25%) consanguinidad.

ANALISIS DE DISTRIBUCION DE LOS SINDROMES GENETICOS EN RELACION A LA SEVERIDAD DE LA HIPOACUSIA

SX. GENETICO	OÍDO DERECHO	OÍDO IZQUIERDO
<i>SX VCF</i>	SUPERFICIAL	SUPERFICIAL-MEDIA
<i>LMF</i>	SEVERA	SUPERFICIAL
<i>PAF</i>	SEVERA	MEDIA
<i>GENODERMATOSIS</i>	MEDIA	MEDIA
<i>FAV</i>	SUPERFICIAL-PROFUNDO	SUPERFICIAL
<i>SX VDW</i>	AUDICION NORMAL	MEDIA
<i>DEH</i>	CAIDAS AGUDOS	CAIDAS AGUDOS
<i>SX KID</i>	MEDIA	SEVERA
<i>DISPLASIA OFN</i>	RESTOS AUDITIVOS	RESTOS

<i>WAARDENBURG</i>	PROFUNDA-RESTOS	PROFUNDA-RESTOS
<i>SOTOS</i>	SUPERFICIAL	SUPERFICIAL
<i>TURNER</i>	PROFUNDA	SEVERA
<i>18Q</i>	PROFUNDA	PROFUNDA
<i>SX BW</i>	CAIDAS AGUDOS	MEDIA
<i>USHER I</i>	SEVERA-PROFUNDA	PROFUNDA-RESTOS
<i>22Q11.2</i>	SUPERFICIAL	SUPERFICIAL
<i>SX LARSEN</i>	SUPERFICIAL	SUPERFICIAL
<i>CMT2</i>	PROFUNDA	PROFUNDA
<i>CHARGE</i>	AUDICION NORMAL	PROFUNDA
<i>PENDRED</i>	PROFUNDA	PROFUNDA
<i>OI</i>	SEVERA	SUPERFICIAL
<i>FOP</i>	MEDIA	MEDIA
<i>DOWN</i>	SUPERFICIAL	MEDIA
<i>NF II</i>	ANACUSIA	MEDIA

Se realizó una correlación de cada síndrome genético encontrado en la muestra analizada con la severidad o grado de hipoacusia por oído.

Encontrándose una mayor severidad en el síndrome de Waardenburg, seguido de la delección 18q y el síndrome de Usher tipo I. No se encontró de forma general predominio por oído. En el síndrome de Lipomatosis múltiple familiar, Espectro facio-auriculo-vertebral, en el síndrome de CHARGE y velo- cardio – facial se presentaron hipoacusias unilaterales.

ANALISIS DE DISTRIBUCION DE LOS SINDROMES GENETICOS EN RELACION AL PATRÓN AUDIOMETRICO DE LA HIPOACUSIA

Se realizó una correlación de cada síndrome genético reportado con patrón audiometrico de las curvas, encontrándose los siguientes hallazgos:

SX. GENÉTICO	PATRÓN
<i>SX. VCF</i>	SENSORIAL (1) MIXTO PC (2), CONDUCTIVO (5)
<i>LMF</i>	SENSORIAL (2)
<i>PAF</i>	SENSORIAL (1)
<i>GENODRAMATOSIS</i>	SENSORIAL (1)
<i>FAV</i>	SENSORIAL (3) CONDUCTIVO (38), MIXTO PC (5), MIXTO PS (1)
<i>SX VDW</i>	MIXTO PC (1)
<i>DEH</i>	SENSORIAL (1)
<i>SX KID</i>	SENSORIAL (1)
<i>DISPLASIA OFN</i>	SENSORIAL (1)
<i>WAARDENBURG</i>	SENSORIAL (2)
<i>SOTOS</i>	CONDUCTIVO (1)
<i>TURNER</i>	SENSORIAL (1)
<i>18Q</i>	CONDUCTIVO (1)
<i>SX BW</i>	MIXTO PC (1)
<i>USHER I</i>	SENSORIAL (2)
<i>22Q11.2</i>	CONDUCTIVO (1)
<i>SX LARSEN</i>	MIXTO PS (1)
<i>CMT2</i>	SENSORIAL (1)
<i>CHARGE</i>	MIXTO PS (1)
<i>PENDRED</i>	SENSORIAL (1)
<i>OI</i>	CONDUCTIVO (1)
<i>FOP</i>	MIXTO PS (1)
<i>DOWN</i>	MIXTO PC (1)
<i>NF II</i>	SENSORIAL (1)

()*: Número de pacientes de cada diagnóstico

En el espectro Facio-auriculo-vertebral que es el que cuenta con un mayor número de pacientes, predominó el patrón conductivo, aunque algunos casos presentaron patrón sensorial y mixto.

ANÁLISIS DE DISTRIBUCIÓN DE LOS SÍNDROMES GENÉTICOS EN RELACIÓN AL PERFIL AUDIOMÉTRICO DE LA HIPOACUSIA

También se correlacionó el perfil de las curvas reportadas en los expedientes revisados con el tipo de síndrome genético. En el espectro FAV predominó con un 42.5% el perfil ascendente, aunque se observó una gran variabilidad de perfiles.

SX. GENÉTICO	PERFIL
<i>SX VCF</i>	AS (4),PL(3),IR(1)
<i>LMF</i>	DS (1)
<i>PAF</i>	DS (1)
<i>GENODRAMATOSIS</i>	IR (1)
<i>FAV</i>	AS (20) ,PL(11),IR (15) DS (1)
<i>SX VDW</i>	AS (1)
<i>DEH</i>	AS (1)
<i>SX KID</i>	IR (1)
<i>DISPLASIA OFN</i>	DS (1)
<i>WAARDENBURG</i>	DS (1),IR(1)
<i>SOTOS</i>	IR (1)
<i>TURNER</i>	DS (1)
<i>18Q</i>	DS (1)
<i>SX BW</i>	IR (1)
<i>USHER I</i>	DS (2)
<i>22Q11.2</i>	AS (1)
<i>SX LARSEN</i>	AS (1)
<i>CMT2</i>	DS (2)
<i>CHARGE</i>	IR (1)
<i>PENDRED</i>	DS (1)
<i>OI</i>	IR (1)
<i>FOP</i>	AS (1)
<i>DOWN</i>	PL (1)
<i>NF II</i>	IR (1)

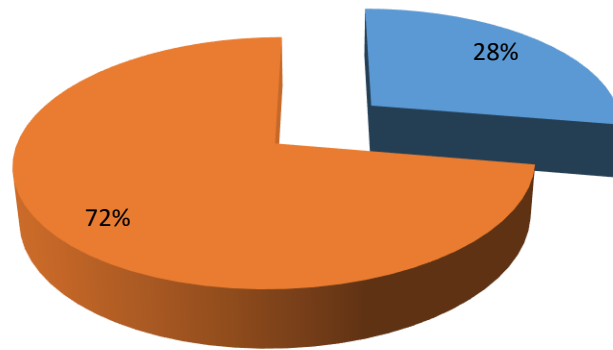
Nota: AS (ascendente), DS (descendente), PL (plano), IR (irregular)
 (): Número de pacientes

ANÁLISIS DE DISTRIBUCIÓN DEL ESPECTRO FACIO – AURICULO – VERTEBRAL EN RELACION A LAS CARACTERÍSTICAS AUDIOMÉTRICAS DE LA HIPOACUSIA

En el espectro FAV, que fue el predominante en este estudio, se observó en su mayoría la presencia de hipoacusia unilateral.

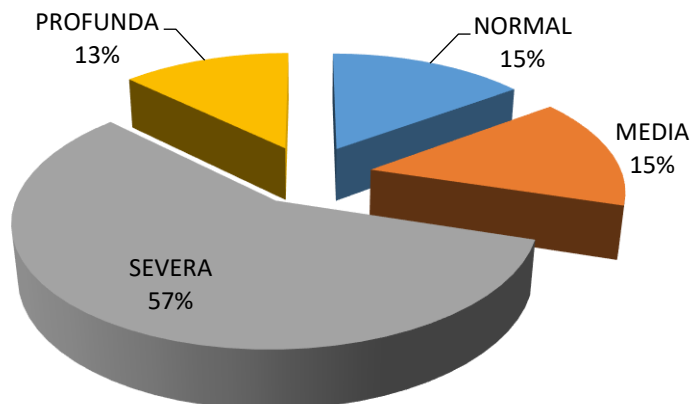
FAV: Espectro Facio- Auriculo- Vertebral

■ BILATERAL ■ UNILATERAL



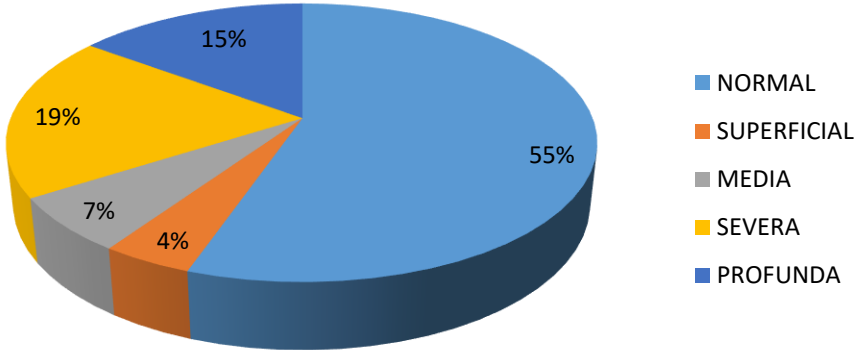
En el oído derecho aunque hubo variabilidad el 57% corresponde a una hipoacusia severa, seguida de una media con un 15%.

FAV: Grado de hipoacusia OD



Mientras que en el oído izquierdo predominó audición normal con un 55%, seguida de la presencia de hipoacusia severa con un 19%.

FAV: Grado de hipoacusia OI



DISCUSIÓN

Durante el presente estudio se realizó una búsqueda exhaustiva en el sistema automatizado de atención hospitalaria, con lo cual logramos contar con una muestra total de 80 pacientes, que cumplieron a cabalidad con los criterios de inclusión, y que nos permitieron corroborar algunos hallazgos ya antes mencionados en la literatura internacional, así como reportar algunos otros datos con lo que no se contaba actualmente.

El sexo predominante en este estudio fue el femenino con un 51.25%, que es coincide con la distribución poblacional actual. En los artículos revisados tanto nacionales como internacionales, no se han reportado datos poblacionales ni de distribución actual para esta patología.

El 60% de nuestros pacientes se encuentra dentro grupo de 3-10 años (61%), lo cual nos habla de una característica particular de la población que es atendida en el Instituto Nacional de Rehabilitación LGII, ya que la detección cada vez se da a edades más tempranas, así como la atención de estos padecimientos. También contamos con población que se ubica de la segunda a la quinta década de la vida lo cual nos habla de que es un hospital de referencia a nivel nacional para el tratamiento de estos padecimientos.

La mayoría de la población que es atendida es proveniente de la ciudad de México (66.25%), consideramos que esto se debe a que este es el lugar de ubicación del Instituto Nacional de Rehabilitación LGII, seguida del estado de México (21.25%) y Morelos (2.25%) que son lugares cercanos a nuestra ubicación lo cual lo hace más accesible a la población de esta ciudad y circunvecina. También por que desde hace algunos años el reconocimiento y la cultura a cerca de la atención

brindada por la especialidad se ha dado a conocer y ha crecido en esta ciudad y lugares aledaños.

Es importante recalcar que también contamos con pacientes provenientes de toda la república mexicana, en un menor porcentaje, lo que podría deberse a las dificultades (económicas, laborales y sociales) que enfrenta la población para lograr desplazarse desde su ciudad de origen para recibir atención y para continuar con la misma, ya que este tipo de padecimientos requieren en muchos casos un seguimiento durante toda la vida del individuo.

En este estudio, encontramos que el síndrome genético asociado a hipoacusia más frecuente fue el Espectro Facio- Auriculo- Vertebral con un 60%, seguido del síndrome Velo – cardio – facial con un 10% de la población.

Algo importante a mencionar es que solo el 22.5% de la población refirió algún antecedente familiar, y de estos la mayoría son provenientes de la rama materna. Solo el 2.25% mencionaron la presencia de endogamia y 4.75% de consanguinidad, lo que probablemente ha disminuido gracias a la migración que se da desde distintos puntos de la república hacia la ciudad de México y zonas conurbadas.

En la literatura internacional se han descrito algunas características de síndromes específicos como lo es el síndrome de Pendred, donde se ha reportado que la hipoacusia es sensorial y va de severa a profunda, lo cual coincide con lo encontrado en nuestro estudio. En el síndrome de Usher tipo 1 se encontró que la hipoacusia va desde severa hasta restos auditivos. También se corroboró lo mencionado en otros artículos, donde se reporta la presencia de hipoacusia de tipo neurosensorial en este síndrome.

El espectro Facio- Auriculo – Vertebral en el 72% tuvo una hipoacusia de presentación unilateral, de predominio derecho, la cual en su mayoría fue severa, aunque en otros casos varió desde superficial hasta profunda.

El perfil que predominó en este espectro fue el Ascendente (42.5%), aunque también hubo variabilidad ya que se reportaron curvas, descendentes, planas e irregulares. De estos hallazgos no contamos con puntos referencia, ya que no se han reportado antes en la literatura revisada.

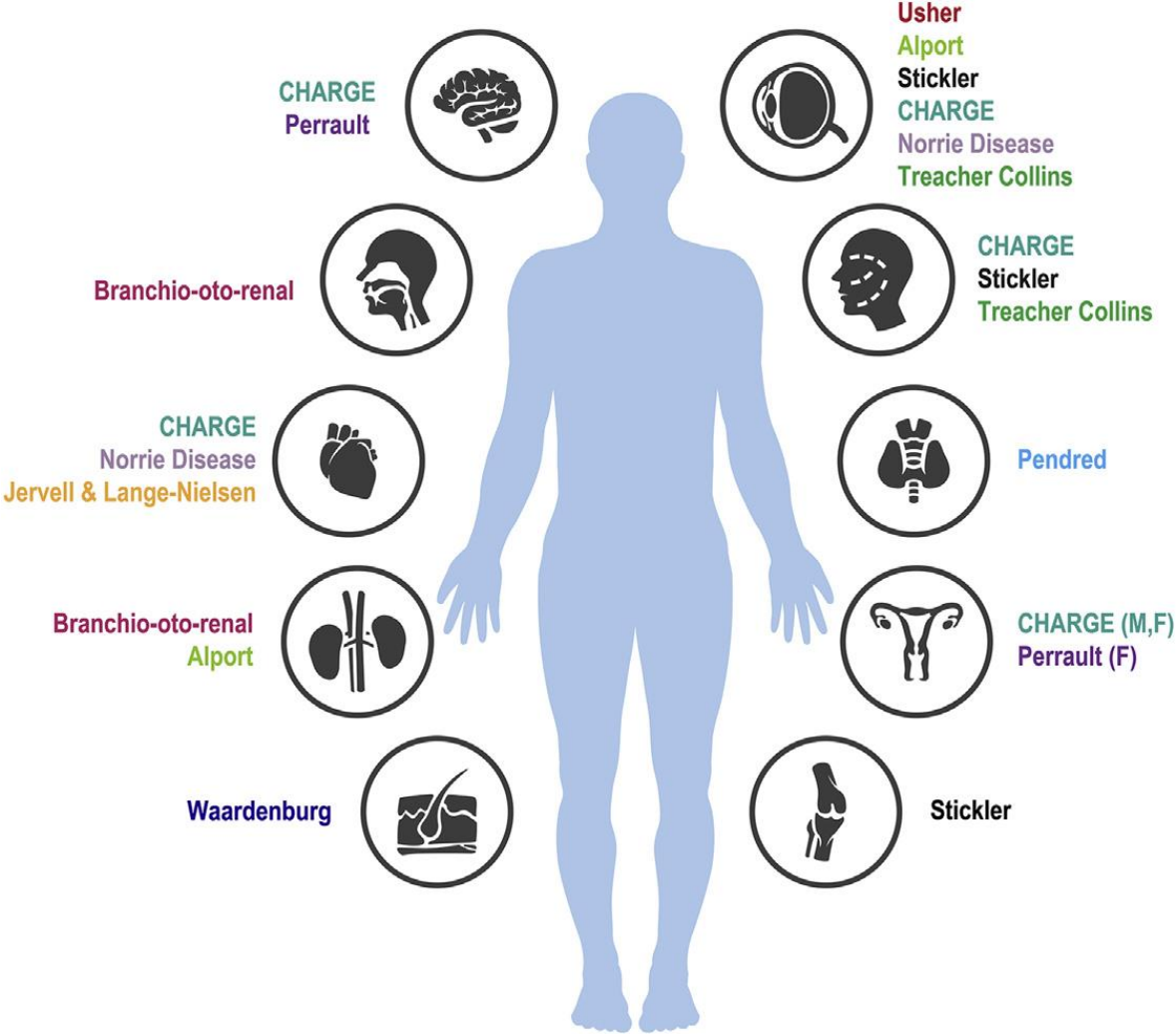
CONCLUSIONES

1. Los pacientes estudiados en este protocolo fueron en su mayoría pertenecientes a la primera década de la vida, lo que brinda una importante área de oportunidad para su habilitación temprana.
2. La mayoría fueron pertenecientes al sexo femenino lo que se corresponde con la distribución poblacional actual.
3. El mayor porcentaje de los pacientes no presentaba ningún antecedente familiar lo cual nos habla de la variabilidad genética en individuos del mismo linaje, así como que la presencia de endogamia y consanguinidad no son un factor definitivo para la presencia de alguno de ellos.
4. El principal síndrome genético asociado a hipoacusia encontrado en este estudio fue el Espectro Facio – Auriculo – Vertebral, lo cual difiere de lo publicado en la literatura internacional, y que puede deberse a nuestras características poblacionales. Lo cual no puede ser traspelado a otras poblaciones, ya que en dentro de nuestro país existen variables importantes dependientes de la zona de estudio, ya que contamos con mucha diversidad étnica.
5. Los pacientes con este espectro presentaron en su mayoría una hipoacusia unilateral de predominio derecho, con una curva de perfil ascendente, de tipo conductivo, severa.
6. En los pacientes que presenten audición normal y cuenten con diagnóstico de alguno tipo de síndrome genético que pueda estar asociado a

hipoacusia, es necesario que continúen con valoraciones de control por lo menos de forma anual.

7. Los pacientes con algún diagnóstico de hipoacusia asociada a síndromes genéticos deben contar con una historia clínica detallada, exploración física minuciosa, estudios audiológicos completos y complementarios en caso necesario que nos permitan hacer una valoración integral.
8. Todos los pacientes que cuenten con diagnóstico de hipoacusia sindrómica requieren de la valoración por un equipo multidisciplinario que permita el diagnóstico y la rehabilitación oportuna de los pacientes, cada vez en edades más precoces, además de otorgarle las pautas necesarias para un mejor cuidado de su audición.
9. Se sugiere que todos aquellos pacientes que tengan algún antecedente familiar de estas patologías sean valorados por un especialista en audiología para descartar discapacidad auditiva.
10. Consideramos que las características audiométricas de algunos síndromes reportados en este estudio aun no son contundentes, por lo que será necesario aumentar la muestra.

ANEXO 1- FIGURA 1



ANEXO 2

Síndrome genético (SX.G)	Abreviatura
<i>Síndrome velocardiofacial</i>	SX. VCF
<i>Lipomatosis múltiple familiar</i>	LMF
<i>Poliposis adenomatosa familiar</i>	PAF
<i>Genodermatosis</i>	Genodermatosis
<i>Espectro Facio-Auriculo-Vertebral</i>	FAV
<i>Síndrome de Van Der Woude.</i>	Sx. VW
<i>Displasia Ectodermica Hidrótica</i>	DEH
<i>Síndrome de Kid</i>	Sx. Kid
<i>Displasia Oculo-Fronto-Nasal</i>	DOFN
<i>Síndrome de Waardenburg</i>	Waardenburg
<i>Síndrome de Sotos</i>	Sotos
<i>Síndrome de Turner</i>	Turner
<i>Cromosomopatía 18q-</i>	18q
<i>Síndrome de Beckwuth-Wiedemann</i>	Sx. BW
<i>Síndrome de Usher tipo 1</i>	Usher i
<i>Delección de 22q11.2</i>	22q11.2
<i>Síndrome de Larsen</i>	Sx Larsen
<i>Charcot Marie Tooth tipo 2</i>	Cmt2
<i>Síndrome de Charge</i>	CHARGE
<i>Síndrome de Pendred</i>	Pendred
<i>Osteogenesis imperfecta</i>	OI
<i>Fibrodisplasia Osificante Progresiva</i>	FOP
<i>Síndrome de Down en mosaico</i>	Down
<i>Neurofibromatosis tipo II</i>	NF2

ANEXO 3

ESPECTRO FACIO – AURÍCULO – VERTEBRAL

El espectro facio-aurículo-vertebral (FAV), es fenotípicamente y etiológicamente un trastorno heterogéneo de la morfogénesis craneofacial y vertebral²¹.

Fue descrito originalmente por von Arlt, pero no fue considerado hasta 1952, cuando Goldenhar reportó 3 nuevos casos de este complejo²². En 1990, Gorlin et al.² extendieron las especificaciones a un complejo que abarca diferentes diagnósticos superpuestos, como la microsomía hemifacial, 1º y 2º síndrome de arcos branquiales, disostosis otomandibular, síndrome facioauriculovertebral y el síndrome de Goldenhar, todos representando un continuo fenotípico de la misma entidad²¹.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

Su incidencia es variable en diferentes regiones, y se considera de 1:500 hasta 1:3.000 recién nacidos vivos (RNV). En México se ha reportado de 1:1.500 RNV. Es más frecuente en los varones, con una relación 2:1²². La prevalencia notificada en Europa de 3.8 por cada 100 000 nacimientos²¹. La proporción es de 3 hombres por 2 mujeres y existe una predilección por el lado derecho²³.

MANIFESTACIONES CLINICAS

El desorden varía desde leve a severo²³. La malformación eje de este complejo es la microtía, e incluso puede ser la única manifestación, sin embargo, habitualmente se puede encontrar asociada a hipoplasia mandibular, malformaciones vertebrales y a otras manifestaciones sistémicas²². Existe asimetría facial en el 65% de los casos. En ocasiones puede no ser aparente en el niño o joven, pero es posible que aparezca con la edad. Los huesos maxilares, temporales y malares son los más afectados, ya que pueden presentarse hipoplásicos y aplanados, así como debilidad facial asociada a estas malformaciones. Del 10-33% pueden tener compromiso bilateral. Puede haber

blefaroptosis, anoftalmia clínica, microftalmia, anomalías de la retina y en un 35% se han encontrado tumores epibulbares, los cuales aparecen en cualquier localización del globo o de la órbita y pueden ser dermoides o lipodermoides. Puede haber también desordenes de la movilidad ocular que incluyen esotropía, exotropía y síndrome de Duane. También los defectos del sistema nervioso central son comunes. Hay compromiso en los pares craneales I, II, III, IV VI, VIII, IX y X. Los defectos del cráneo pueden ser: cráneo bifido, dolicocefalia, plagiocefalia. Las anomalías intracraneales pueden incluir encefalocele frontal u occipital, hidrocefalia, lipoma o hipoplasia del cuerpo calloso, quiste dermoide, teratoma, lencefalia, malformación de Arnold-Chiari, quiste aracnoideo, Holoprosencefalia. De acuerdo con un informe reciente, hay una alta tasa de anomalías asociadas de otros órganos / sistemas (hasta 69.5%). También se pueden presentar fistulas traqueoesofágicas, anomalía pulmonares que van desde lobulación incompleta a hipoplasia o agenesia uni o bilateral, anomalías cardíacas en un 5-58%, malformaciones vertebrales y costilla anómala.²³

ASPECTOS AUDIOLÓGICOS

La Microtía es el hallazgo más común en grados variables, que va desde la anotia a un oído levemente dismórfico, mientras que los apéndices preauriculares de piel y cartílago son muy comunes, pueden ser uni o bilaterales, únicos o supernumerarios, hay estenosis o atresia del conducto auditivo externo. En algunos pacientes pueden encontrarse incluso fistulas. Los pacientes presentan también hipoacusia conductiva y con menor frecuencia neurosensorial. La etiología de la pérdida auditiva es diversa e incluye anomalías de oído medio y externo, hipoplasia o agenesia de oscículos, nervio facial aberrante y anomalías de la base del cráneo. También podemos encontrar malformaciones de oído interno, lo que justifica la presencia de hipoacusia neurosensorial. ²³

ASPECTOS GENETICOS

La mayoría de los casos son esporádicos, pero también los hay de tipo familiar con probable herencia autosómica dominante y penetrancia incompleta²³. Por otra parte, los estudios clínicos han demostrado que, tras una cuidadosa historia y examen clínico de los familiares de pacientes con OAVS²¹.

Las diferentes estructuras del desarrollo del sistema auditivo en los animales vertebrados resultan del desarrollo de 6 arcos faríngeos durante la embriogénesis. El desarrollo del oído medio requiere de una serie de inter-acciones entre el epitelio y el mesénquima. Los huesecillos del oído medio derivan del mesénquima de las células de la cresta neural. Experimentos con inactivación de genes han identificado algunos que son necesarios para la formación de los componentes del oído medio, como la son la endotelina-1 (EDN1) y el factor de crecimiento de fibroblastos-8 (FGF-8, que probablemente median interacciones mesenquimales epiteliales; otros genes, Eya1, Prx1, Hoxa1, Hoxa2, Dlx1, Dlx2, Dlx5 y el Gsc, han estado implicados en los procesos de modelado y morfogénesis de los derivados mesenquimatosos. La expresión génica de Tbx1 tiene un papel fundamental en la formación del oído externo y medio en los ratones, también desempeña un papel importante en la formación de la vesícula ótica, por lo que es muy probable que este gen se requiera para el desarrollo de los órganos sensoriales y para la supresión de la determinación del destino de las células neuronales en la vesícula ótica²².

Existen varias teorías que tratan de explicar la etiología del padecimiento, entre ellas la de que habla de una probable disrupción vascular, otras que incluyen alteraciones en los arcos braquiales o alteraciones en la condrogénesis. Se ha visto en madres expuestas a talidomida, primidona o ácido retinoico²². También se han sugerido causas, particularmente técnicas de reproducción asistida y diabetes materna pregestacional²¹.

MANEJO Y TRATAMIENTO

El manejo suele ser de apoyo y requiere de la participación de un equipo multidisciplinario. La corrección quirúrgica de las anomalías debe indicarse lo antes posible, así mismo de ser necesario mantener un tratamiento de ortodoncia a lo largo de la vida para lograr una adecuada oclusión. Es imprescindible iniciar un manejo audiológico, con controles audiométricos precoces y periódicos, así como la adaptación temprana con las distintas opciones (vibrador óseo, auxiliares auditivos convencionales, sistema BAHA), la cual debe ser de forma individualizada, dependiendo de las necesidades de cada paciente²³.

ANEXO 4

SINDROME VELO – CARDIO – FACIAL

El síndrome del cromosoma 22q11.2, también conocido como supresión o síndrome de DiGeorge o síndrome velocardiofacial, síndrome de Shprintzen, síndrome de Cayler²⁶, es uno de los síndromes más comunes de anomalías múltiples en los seres humanos²⁴. Su incidencia varía de 1: 2,000-4,000 nacidos vivos; y es el segundo más frecuentemente asociado a defectos cardíacos conotruncales²⁵. Este síndrome es comúnmente causado por una microdelección del cromosoma 22 en q11.2 que se produce como un evento de novo en el 90% de los casos y con presentación familiar en el 10% restante²⁵.

MANIFESTACIONES CLINICAS

El 22q11DS puede mostrar varias anomalías clínicas y diferentes grados de compromiso orgánico. Su fenotipo es muy variable e incluye alteraciones velofaríngea, anomalías cardíacas, endocrinas, inmunológicas y psiquiátricas ²⁵. Se han descrito más 180 características clínicas²⁴. Como no todas las manifestaciones fenotípicas se reconocen en el nacimiento, algunos de los casos a menudo se diagnostican en etapas posteriores de la vida²⁵. Las más comunes son alteraciones palatinas (incompetencia o insuficiencia velofaríngea), hipocalcemia, problemas de inmunidad y alteraciones cardíacas conotruncales. Adema puede encontrarse una facies alargada con discreto hipertelorismo y con redundancia del tejido de los párpados superiores, puente nasal alto, punta nasal bulbosa y narinas pequeñas y antevertidas, desviación de la comisura bucal al llanto, voz nasal, retrognatia, pabellones auriculares prominentes, dedos largos y terminan en punta. También se han descrito alteraciones en el aprendizaje (70-90%), retraso mental y ansiedad (46%), en la edad adulta desarrollo de alteración bipolar, esquizofrenia y psicosis (20%), alteraciones, respiratorias y endocrinas (25%) ²⁶.

ASPECTOS AUDIOLOGICOS

Puede presentarse pérdida auditiva, que en la mayoría de los casos es conductiva, y está relacionada con el derrame crónico del oído medio, generalmente secundario a las alteraciones palatinas. 15% de los casos pueden

tener hipoacusia neurosensorial primaria o secundaria a los procesos crónicos de oído medio.

ASPECTOS GENETICOS

Es causado por la delección hemocigotica de la región 1.5 a 3 megabases en el cromosoma 22q11.2. La pérdida de esta región cromosómica específica que contiene varios genes tiene un efecto aditivo en el fenotipo anormal debido a la haploinsuficiencia de los genes implicados. Se han propuesto varios genes como candidatos que causan manifestaciones clínicas del SVCF. Dependiendo de sus loci y su expresión en los órganos afectados. Por lo tanto, el gen COMT se ha asociado con trastornos mentales y TBX1 relacionado con anomalías en la migración de las células de la cresta neural que da como resultado los defectos conotruncales.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se establece por análisis de hibridación fluorescente in situ (FISH) para la región eliminada y, más recientemente, utilizando técnicas de biología molecular como Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) e hibridación genómica comparativa basada en matriz (aCGH) ²⁵.

MANEJO Y TRATAMIENTO

Se requiere de una evaluación cardiológica que incluya angiografía y resonancia magnética para evaluar malformaciones en arterias del cuello. Una evaluación endoscópica y del Ph ya que una de sus manifestaciones es el vómito, así como una evaluación neuropsicológica y psiquiátrica para brindar terapia en caso necesario. Debe ser valorado por foniatría, otorrinolaringología y cirugía maxilofacial y en caso de requerirlo dar tratamiento quirurgico. Además se debe otorgar asesoramiento genético considerándose si se trata de un caso de novo o si se debe a una traslocación no balanceada.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Gómez V, Martínez A, Ochoa AM, Vásquez C. Prevalencia de hipoacusia y factores de riesgo asociados en recién nacidos del estado de Colima, México AN ORL MEX Vol. 58, Núm. 2, 2013.
2. Cabanillas Farpón R, J. Cadiñanos Bañales J. Hipoacusias hereditarias: asesoramiento genético. Acta Otorrinolaringol Esp. 2012;63(3):218---229
3. Dalamón V, Elgoyhen AB. Hipoacusias de origen genético, Actualización. Rev. Med. Clin. Condes - 2009; 20(4) 408 – 417.
4. García PF, Peñaloza LY, Poblano A. Los trastornos auditivos como problema de salud pública en México. Anales de Otorrinolaringología Mexicana, 2003; Volumen 48, Núm. 1.
5. A. Castiglione et al. Syndromic hearing loss: An update. Hearing, Balance and Communication, 2013; Early Online: 1–14.
6. Patrick NIAUDET. Síndrome Braquio-oto-renal. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=107
7. Anne LOMBES. Síndrome de MERRF. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=551
8. Anne LOMBES. Síndrome MELAS. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=550
9. Maseda, E et al. Maternally Inherited Diabetes and Deafness: A Case Report. Acta Otorrinolaringol Esp 2008;59:472-3 - DOI: 10.1016/S0001-6519(08)75121-5
10. Bartolomé et al. Etiología de la hipoacusia de origen genético. Audíto: Revista Electrónica de Audiología. Vol. 4, Núm. 1. Asociación Española de Audiología.
11. Ministerio de Salud. Hipoacusia bilateral en personas mayores de 65 años y más que requieren uso de audífono. Serie de Guías Clínicas MINSAL. 2da edición, diciembre del 2013. Disponible en:

<http://www.minsal.cl/sites/default/files/files/Hipoacusiabilateralmayores65agnos.pdf>

12. Goycoolea, M et al. Métodos de evaluación auditiva. Volumen 14, N° 1, Enero 2003. Disponible en: <http://www.elsevier.es>, day 26/07/2018.
13. Neurogenetica. Penetrancia y expresividad variable. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/GlossaryDescription/247/1>
14. Koffler et al. Genetics of Hearing Loss – Syndromic. Otolaryngol Clin North Am. 2015 December; 48(6): 1041–1061. doi:10.1016/j.otc.2015.07.007.
15. Friedman, T et al. Recent Advances in the Understanding of Syndromic Forms of Hearing Loss. Ear & Hearing 2003;24;289–302).
16. Huang, BY et al. Pediatric Sensorineural Hearing Loss, Part 2: Syndromic and Acquired Causes. AJNR Am J Neuroradiol 33:399–406.
17. Angeli et al. Genetics of Hearing and Deafness. The anatomical record 295:1812–1829 (2012).
18. Casazza and Meier. Evaluation and management of syndromic congenital hearing loss. Auditory and vestibular science 2017, Volume 25, Number 00; 1-7.
19. Gettelfinger, Dahl. Syndromic Hearing Loss: A Brief Review of Common Presentations and Genetics. J Pediatr Genet 2018;7:1–8.
20. Pablo Santos Gorjón, Fernando Sánchez González, Fernando Benito González. Hipoacusias de origen genético. Capítulo 28: oído. Libro virtual de formación en ORL.
21. Belezá-Meireles A. Oculo-Auriculo-Vertebral Spectrum: CLINICAL and Molecular Analysis of 51 Patients. Eurpeal journal of medical genetics. Volume 58, Issue 9, September 2015, Pages 455-46.
22. Muñoz-Pedroza LA, Arenas-Sordo ML. Manifestaciones clínicas de 149 pacientes con espectro facio-aurículo-vertebral. Acta Otorrinolaringologica (English Edition), Volume 64, Issue 5, September–October 2013, Pages 359-362.
23. Diana J. Gutiérrez Tinajero, María de la Luz Arenas Sordo. Genética y Audiología. Fundamentos clínicos y rehabilitación del paciente con

- trastornos auditivos de origen genético. Editorial Trillas. Primera edición, noviembre 2012; Pag. 188-191, 341-344.
24. Cascella M, Muzio M. R. Inicio temprano de discapacidad intelectual en el Síndrome de delección del cromosoma 22q11.2. Rev Chil Pediatr. 2015; 86:282.
25. Márquez-Ávila, A et al. Velocardiofacial Syndrome in Mexican patients: unusually high prevalence of congenital heart disease, International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.08.038>.
26. Diana J. Gutiérrez Tinajero, María de la Luz Arenas Sordo. Genética y Audiología. Fundamentos clínicos y rehabilitación del paciente con trastornos auditivos de origen genético. Editorial Trillas. Primera edición, noviembre 2012; Pag. 341-344.