

CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana
Centro Nacional de Genética Médica (CNGEN), La Habana, Cuba

Hipoacusia de causa genética en cubanos con implante coclear

Hearing impairment of genetic origin in Cuban patients with cochlear implant

María Belén Mattos Vélez^I, Estela Morales Peralta^{II}, Xeneida Isabel Hernández Padilla^{III}, Sandra Elena Quintana Mirabal^{IV}, Mirta Beatriz Álvarez Rivero^V, Yesy Martín García^{VI}, Gerda Alianna González Sánchez^{VII}

^I Especialista Primer Grado en Medicina General Integral y Genética Clínica. *Master* en Enfermedades Infecciosas. e.mail: dra.mabemattos@gmail.com

^{II} Doctor en Ciencias Médicas. Especialista Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor e Investigador Titular. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas "10 de Octubre". e.mail: fornaris@infomed.sld.cu

^{III} Especialista Primer Grado en Medicina General Integral y Otorrinolaringología. MSc. enfermedades infecciosas. e.mail: xeneida@infomed.sld.cu

^{IV} Especialista Primer Grado en Pediatría. e.mail: squinta@infomed.sld.cu

^V Especialista Primer y Segundo Grados en Oftalmología, *Master* en Puericultura, Profesor Auxiliar. e.mail: mokbett@infomed.sld.cu

^{VI} Licenciada en Enfermería. Hospital Pediátrico Marfán. Programa Cubano de Implantes Cocleares. e.mail: yesymar@infomed.sld.cu

^{VII} Licenciada en Enfermería. Hospital Pediátrico Municipal Marfán. Programa Cubano de Implantes Cocleares. e.mail: gerda@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: la hipoacusia neurosensorial es la forma más común de déficit auditivo. Presenta gran heterogeneidad clínica y etiológica; la frecuencia relativa de su causa varía de acuerdo con el método de estudio empleado. El implante coclear es el tratamiento más eficaz en la hipoacusia neurosensorial bilateral profunda.

Objetivos: identificar las causas de la hipoacusia en pacientes cubanos con implante coclear y describir sus características clínicas.

Material y Método: se realizó un estudio descriptivo transversal en el período septiembre de 2012 a diciembre de 2013. Se evaluaron clínicamente niños y adultos receptores de un implante coclear, implantados en Cuba hasta diciembre de 2012.

Resultados: se identificó el origen genético en 33.8% de los implantados; distribuidos en sindrómicos y no sindrómicos, en proporciones similares; en 36.4% se atribuyó un factor ambiental al origen del déficit auditivo y en 29.8% no se logró identificar su causa. El inicio y evolución de la hipoacusia se correspondió con lo descrito para los distintos grupos etiológicos.

Conclusiones: se evidenció la heterogeneidad clínica y etiológica de la hipoacusia neurosensorial en los implantados, cuya evaluación clínica es necesaria, no solo para proponer o descartar un origen genético, sino también para el asesoramiento de los pacientes y las familias.

Palabras clave: sordera, hipoacusia, etiología, genética, asesoramiento genético.

ABSTRACT

Introduction: neurosensory hearing loss is the most frequent auditory disability. It has great clinical and etiologic heterogeneity; its relative etiology frequency may vary depending upon the study method. Cochlear implantation is the most efficient treatment for bilateral and profound neurosensory hearing loss.

Objectives: to identify causes of Neurosensory hearing lost in Cuban patients with Cochlear implantation and to describe its clinical features.

Material and Methods: a transversal descriptive study was performed between September 2012 and December 2013. Children and adults with Cochlear implantation, implanted in Cuba until 2012 were clinically studied.

Results: genetic origin was identified in 33.8% of the implanted patients; syndromic and nonsyndromic forms had similar proportions. In 36.4% an environmental factor was attributed to cause the hearing deficiency and in 29.8% the origin was not identified. The onset and evolution of the hearing loss behaved as described in different etiologic groups.

Conclusion: clinical and etiological heterogeneity was evident among patients with Cochlear implantation; clinical assessment is necessary to establish genetic origin and provide genetic counseling to patients and their family.

Key words: Deafness, etiology, genetics, Neurosensory, Genetic Counseling.

INTRODUCCIÓN

La hipoacusia neurosensorial (HNS) es la forma más común de déficit auditivo, resulta en alteraciones del lenguaje, desarrollo cognitivo y psicosocial, limitando drásticamente la calidad de vida del afectado. Cuando la HNS es bilateral profunda, de asiento coclear, se beneficia de forma insuficiente o nula de audífonos y ha quedado demostrada la utilidad del implante coclear (IC) en su tratamiento.¹

En el momento actual, el IC está disponible en Cuba para todos los que lo requieran a través del Programa Cubano de Implante Coclear, que radica en el Hospital Marfán.² El objetivo del equipo multidisciplinario que lo conduce es elevar la calidad

de vida del paciente al desarrollar su audición y lenguaje, a fin de permitir su desempeño en un ámbito parlante.^{2,3}

Las causas de las pérdidas auditivas varían según el criterio diagnóstico, la severidad, el seguimiento y los protocolos de pesquiasaje utilizados.⁴ Se estima que más de la mitad de los casos con HNS responde a causas genéticas.

En la Medicina actual, cada día se acrecienta el interés hacia la prevención, que se logra en las enfermedades hereditarias a través del Asesoramiento Genético, fundamentado en el diagnóstico preciso. Este permite la identificación de individuos capaces de transmitir una enfermedad genética, que pueden ser o no sanos; a ellos se les deben comunicar esos riesgos a fin de que adopten decisiones reproductivas que consideren acertadas

Es de interés abordar el estudio de los aspectos clínicos y genéticos de la HNS en los pacientes implantados en Cuba, para un mejor manejo multidisciplinario de los mismos por parte del programa que los atiende, así como para proveer información necesaria en el Asesoramiento Genético de las familias afectadas a fin de que asistan a la reproducción debidamente informadas.

OBJETIVOS

Identificar las causas de la hipoacusia en los pacientes atendidos en el Programa Cubano de Implante Coclear. Describir características clínicas de la hipoacusia neurosensorial, con énfasis en los de causa genética.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de tipo transversal en el período septiembre de 2012 a diciembre de 2013. El universo estuvo constituido por 247 individuos cubanos con hipoacusia neurosensorial bilateral profunda implantados en Cuba, desde diciembre de 1998 a diciembre de 2012.

Fueron incluidos los pacientes implantados quienes acudieron a la consulta de programación desde marzo a diciembre de 2013, y aceptaron participar en la investigación. En el caso de menores de edad, esta autorización fue obtenida de sus padres.

Se utilizó como fuente primaria la información durante la consulta de programación, aplicando dos herramientas principales: la anamnesis y el examen físico, como parte de las cuales se realizaron las siguientes acciones:

-Confeción del árbol genealógico con, por lo menos, tres generaciones.

-Búsqueda de signos objetivos que permitieran identificar la hipoacusia en forma aislada o asociada a otras alteraciones en el paciente y los familiares acompañantes a la consulta.

En todos los casos se realizó un estudio oftalmológico por la especialista en la materia.

Se utilizaron como fuentes secundarias de información las historias clínicas del archivo del Hospital Pediátrico Marfán y el Programa de Implante Coclear.

Todos los datos fueron recogidos en una planilla confeccionada para el efecto por la autora principal de la investigación.

Se analizó la información en cada uno de los pacientes evaluados, clasificando la causa de su pérdida auditiva como: ambiental, genética o indeterminada (cuando no se pudo identificar su origen), de acuerdo con criterios utilizados por otros autores.^{5, 6}

Se consideró el inicio de la pérdida auditiva en: prelocutiva, perilocutiva o poslocutiva, y su curso en estable o progresiva.

Se distinguieron formas clínicas no sindrómicas o aisladas y formas sindrómicas, ya sea asociadas a otras manifestaciones o como parte de un síndrome reconocible, tanto cuando se identificó un origen genético o ambiental. Las hipoacusias no sindrómicas de origen genético se subdividieron según el modo de transmisión, mientras las sindrómicas se agruparon de acuerdo con las otras manifestaciones, diferentes a las auditivas, que presentaron los pacientes.⁵

A partir de los criterios clínicos hallados, se indicaron estudios complementarios para probar las hipótesis diagnósticas en cada paciente.

El diagnóstico, en cada caso, se realizó utilizando el método de comparación, en concordancia con los criterios habituales encontrados en la literatura.

Procesamiento, análisis de la información

La información recogida en las planillas se vació periódicamente en una base de datos confeccionada para el efecto en el sistema *Microsoft Excel* para *Windows 7*. Se realizó análisis de estadística descriptiva como medidas de resumen para cada una de las variables (frecuencias absolutas y porcentajes) y prueba de comparación de proporciones.

Aspectos éticos

Esta investigación se suscribe a la declaración de Helsinki para investigaciones biomédicas. En correspondencia con ello, se realizaron las evaluaciones estrictamente necesarias, contando siempre con el consentimiento informado, firmado por el paciente o tutor legal, cuando se tratara de un menor de edad. El equipo de investigación se comprometió a mantener la confidencialidad de la información.

RESULTADOS

En la presente investigación, se incluyeron, atendiendo a criterios establecidos, 151 casos del total de niños y adultos implantados. La edad de los pacientes varió ampliamente, desde los 4 hasta los 68 años, con una media de 13.2 años y desviación estándar de 7.5 años. Del total, 53% correspondió al sexo masculino y 47% al femenino.

Atendiendo a la causa de la hipoacusia se halló que en 51 pacientes (33.8%) fueron ocasionadas por factores genéticos, 55 (36.4%) ambientales y en 45 (29.8%) no se pudo identificar su origen.

En 132 pacientes se refirió debut prelocutivo (87.4%), con diferencia de proporciones significativas en relación con 9.93% y 2.64% de pacientes en quienes el comienzo fue perilocutivo y poslocutivo, respectivamente. (Tabla 1).

Tabla 1. Inicio de la hipoacusia en pacientes cubanos implantados hasta el 2012 de acuerdo con la clasificación etiológica.

Clasificación etiológica	Prelocutiva	Perilocutiva	Poslocutiva	Total
Genética	49	1	1	51
Ambiental	41	13	1	55
Indeterminada	42	1	2	45
Total	132	15	4	151

En todos los grupos etiológicos predominó el debut prelocutivo (en las genéticas 49 de 51 o 96.07%, 41 de 55 en las ambientales o 74.54% y 42 de 45 o 93.33% en las indeterminadas); entre los que se concluyó una hipoacusia de causa ambiental apareció en mayor proporción la pérdida perilocutiva, asociada a infecciones y uso de medicamentos ototóxicos.

Como se muestra en la Tabla 2, la evolución estable predominó en los distintos grupos etiológicos, refiriéndose en 126 pacientes (83.4% del total); en un menor porcentaje de casos, fue progresiva (16.5%).

Tabla 2. Evolución de la hipoacusia en pacientes implantados según grupos etiológicos

Clasificación etiológica	Estable	Progresiva	Total
Genética	43	8	51
Ambiental	42	13	55
Indeterminada	41	4	45
Total	126	25	151

La evolución progresiva fue más frecuente en los pacientes cuyo origen de la hipoacusia fue ambiental, en quienes se atribuyó a la ototoxicidad por el uso de aminoglucósidos.

En la Tabla 3, se observa la distribución de los pacientes atendiendo a la clasificación etiológica y la forma de presentación clínica.

Tabla 3. Distribución de los pacientes atendiendo a la clasificación etiológica y la forma de presentación clínica

Clasificación etiológica	Presentación	No.	%
Genéticas	No sindrómicas	31	20.5
	Sindrómicas	20	13.2
Ambientales	No sindrómicas	41	27.2
	Sindrómicas	14	9.3
Indeterminadas	No sindrómicas	42	27.8
	Sindrómicas	3	2.0
Total		151	100.0

En 51 de los implantados se identificaron elementos suficientes para concluir una causa genética (33.7% del total); 31 de ellos no presentaron otras manifestaciones clínicas, salvo la pérdida auditiva; los que atendiendo al modo de herencia, mostraron herencia autosómica dominante y autosómica recesiva, en uno y 25 de ellos, respectivamente, y un origen multifactorial en los restantes pacientes.

En la Tabla 4 se relacionan los síndromes genéticos identificados en los implantados, limitados en este caso a tres grandes grupos que incluyó hipoacusia asociada a manifestaciones: cutáneas (con pigmentación anormal), oculares, o a enfermedad renal.

Tabla 4. Síndromes genéticos en pacientes cubanos con HNS implantados hasta el 2012

Síndromes	Tipo	No.	%
Asociados a manifestaciones cutáneas con pigmentación anormal	Síndrome Waardenburg	9	45
	Albinismo Oculocutáneo	1	5
Asociados a síndromes con manifestaciones oculares	Síndrome Usher	7	35
	Otros síndromes *	2	10
Asociada a enfermedad renal	FOAR	1	5
Total		20	100

* Por sus características se atribuyó un origen genético.

DISCUSIÓN

La evaluación clínico-genética permite la estimación del riesgo de ocurrencia y recurrencia, ello se basa en el diagnóstico etiológico.

En los casos estudiados, se observó que el número de varones fue discretamente superior. No se descarta la posibilidad que, de ampliarse el número de personas estudiadas, se encuentre una diferencia más marcada entre los sexos; las formas hereditarias ligadas al X -elemento principal para explicar una mayor frecuencia en los masculinos- suelen ser poco frecuente en la mayoría de los estudios dedicados al tema de pérdidas auditivas hereditarias.⁵

La clasificación etiológica que aquí se plantea, que distingue las categorías: genética, ambiental e indeterminada es la más usada;^{5,6} no obstante, esta metodología, y otras, no son estrictas. En todo caso, la necesidad de estudiar las hipoacusias de modo organizado, así como cualquier otra condición, obliga a ajustarse a una u otra a preferencia del investigador y es indudable que esta clasificación tiene gran utilidad práctica.^{1, 4, 7}

La frecuencia de pacientes en los que se atribuye un origen genético varía de una investigación a otra, según el método empleado.^{5, 8} Los resultados de esta investigación fueron similares a los descritos por otros autores, como los que observaron Álvarez⁹ y Menéndez,¹⁰ quienes usaron un diseño similar al de esta investigación. En tanto Tamayo, aplicando técnicas a las que no hubo acceso en este estudio, identificó el origen genético de la pérdida auditiva en 47,2% de los casos.¹¹ El uso de pruebas amplían las posibilidades diagnósticas, especialmente si estas son moleculares. La mayoría de los autores describe mayor frecuencia de pérdidas auditivo-prelocutivas y estables, tal como fue hallado en esta investigación. Estos resultados se corresponden con la muestra que se estudie, la mayoría con pérdida auditiva profunda en edades pediátricas, como la de este estudio.^{1, 9}

Según se describe en la literatura, cerca de 50% de la HNS de aparición prelocutiva responde a causas genéticas, aunque no todas las hipoacusias genéticas son prelocutivas;^{5, 6, 8} pues genético no es sinónimo de congénito ni recíprocamente. Existen factores ambientales cuya exposición en etapa perinatal y posnatal producen pérdida auditiva. La hipoacusia adquirida, en niños, comúnmente resulta de infecciones tanto en la etapa prenatal, como peri y posnatal. Por su parte, la pérdida auditiva producida por la ototoxicidad de los medicamentos es generalmente poslocutiva y evoluciona de forma progresiva. Estudios previos han demostrado asociación genética entre el efecto de estos medicamentos y mutaciones en genes del ADN mitocondrial, considerándolas como cambios genéticos de susceptibilidad. No obstante, la mitad de los pacientes con estos cambios desarrollará hipoacusia se expongan o no a estos medicamentos.¹²

Los poslocutivos se presentaron en todos los grupos etiológicos por igual; quizás, debido en parte al número reducido de pacientes en esta categoría.

La mayoría de los investigadores ha observado que la forma clínica más frecuente en las HNS son las no sindrómicas o aisladas, lo cual coincide con nuestro estudio.^{5,13} En estos casos, el trazado e interpretación del árbol genealógico es útil para identificar el modo de herencia. La baja frecuencia de casos familiares observada, así como los resultados aquí expuestos para las HNS autosómicas dominantes, podría justificarse dado el hecho de que se estudiaron audiológicamente solo los casos índices, es decir, los implantados, más no el resto de la familia. Esto podría originar un sesgo en las frecuencias observadas de las formas hereditarias de déficit auditivo. Acápites de especial mención merecen estas formas de hipoacusia,

sobre todo cuando aparecen de forma esporádica en la familia, cuyo diagnóstico depende fundamentalmente de la realización del estudio molecular, que muchas veces es el único medio de identificar una forma autosómica recesiva no sindrómica. En nuestro medio se dispone exclusivamente del diagnóstico molecular para la identificación de la mutación 35delG en el gen GJB2, que si bien es la más frecuente, no es la única asociada a la pérdida auditiva autosómica recesiva.^{13, 14} Dada la gran heterogeneidad genética alélica y no alélica conocida en esta condición, si se pudieran realizar estudios de pesquisaje de mutaciones o secuenciación, muy probablemente se podría concluir un diagnóstico genético en muchos de estos casos con hipoacusia aislada.

Además, el diagnóstico de una enfermedad se logra muchas veces a lo largo de su evolución; en las hipoacusias sindrómicas por la aparición de signos clínicos patognomónicos, y en las no sindrómicas o aisladas a través del reconocimiento de un patrón de herencia y el estudio molecular, no disponible en todos los casos. La forma de presentación de la hipoacusia, acompañada o no de otras manifestaciones clínicas, provee mayor información sobre la posible entidad responsable, tanto en las causas ambientales como en las genéticas.

Atendiendo a la gran heterogeneidad etiológico-genética y no genética de las hipoacusias, así como la pleiotropía y expresividad variable de los síndromes genéticos en los que cursa, existen varias formas de clasificar las hipoacusias sindrómicas según las principales manifestaciones acompañantes.⁵

En esta investigación se observó un mayor número relativo de pacientes con algún síndrome genético reconocible a lo que se reporta.⁹ Las diferencias con lo hallado en la literatura podrían explicarse dada la atención diferenciada con que en Cuba se aborda este grupo de pacientes, sobre todo cuando de discapacidad mixta se trata. Tal es el caso de los sordos ciegos, grupo priorizado por el Programa Cubano de Implante Coclear.² Del mismo modo, se pone de manifiesto entre los que se adjudicó una causa ambiental. Es de señalar que tanto en las hipoacusias de origen ambiental como en las de causa indeterminada, un significativo número de casos se presentó de forma aislada. Es probable que alguno de estos pacientes en su evolución muestren elementos suficientes para concluir la identificación en ellos de una forma sindrómica hereditaria.

A partir de la condición identificada se procedió al Asesoramiento Genético, proceso de comunicación que incluye medidas de prevención, con las que se logra una atención integral para los que lo requieran.

CONCLUSIONES

Se evidenció la heterogeneidad clínica y etiológica de la HNS en los implantados, cuya evaluación clínica desde la perspectiva genética fue necesaria, no solo para proponer o descartar un origen genético, sino también para el asesoramiento en los pacientes y las familias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramírez-Dueñas ML, Ramírez-Dueñas MC, Matute E, Cantú JM. Genetically caused deafness: prospective study of 109 children in a special school. Arch Invest Med (Mex). 1990 Oct-Dec; 21(4):299-303.

2. Programa Cubano de Implante Coclear. Curso Básico de Implantes. La Habana: Centro Internacional de Salud La Pradera; 2012.
3. Colectivo de autores. Por la vida: estudio psicosocial de las personas con discapacidades y estudio psicopedagógico, social y clínico-genético de las personas con retraso mental en Cuba. La Habana: Casa editora Abril; 2003.
4. Morton CC. Genetics, genomics and gene discovery in the auditory system. *Hum Mol Genet.* 2002 May 15; 11(10):1229-40.
5. Falk R.E, Honrubia D, Fischel-Ghodsian N. Hereditary Hearing Loss and Deafness. En: Rimoin D, Connor JM, Pieritz RE, Korf BE, editors. *Emery and Rimoin`s. Principles and Practice of Medical Genetics.* 5th ed. Philadelphia: ELSEVIER; 2007, p. 3265-89.
6. Smith R, Hildebrand M, Van Camp G. Deafness and Hereditary Hearing Loss Overview. 2010. [sede Web]. GeneReviews: NCBI. [Acceso 12 de Julio de 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=deafness-overview#deafness-overview.T1>
7. Hereditary Hearing loss Homepage. [sede Web]. Hereditary Hearing loss Homepage. 2010. [Acceso 12 de julio de 2012]. Disponible en: <http://webh01.ua.ac.be/hhh/>
8. Dalamón V, Elgoyhen A. Hipoacusias de origen genético: Actualización. *Rev Med Clin Condes.* 2009; 20(4):408-17.
9. Álvarez Y, Morales E, Rodríguez H, Pérez J, González Y. Características de las hipoacusias en un grupo de discapacitados auditivos. *La Habana: Panorama Cuba y Salud;* 2009; 4(1):20-27.
10. Menéndez I, Ponce M, Carrillo B, Gil J. Sorderas neurosensoriales no sindrómicas, análisis de la herencia en 10 familias. *Rev Cubana Pediatr.* 1998; 70(2):92-9.
11. Tamayo ML, Bernal J. Alteraciones visuales y auditivas de origen genético: aspectos oftalmológicos, audiológicos y genéticos. Santa Fe de Bogotá: CEJA; 1998.
12. Pandya A. Nonsyndromic hearing loss and deafness, mitochondrial. GeneReviews. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. [Citado 13 de octubre de 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301595#>
13. Olarte M, Gelvez N, Flórez S, Castillo I, Tamayo M. Frecuencia de mutaciones en el gen JGB2, GJB6, OTOF y 12SrRNA asociadas con sordera no sindrómica autosómica recesiva en una población colombiana. *Iatreia* [Internet]. 2010; 23:4. [Citado 16/11/2014]. Disponible en: <http://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/iatreia/issue/view/94>
14. Mandelsberg P, Márquez C, García C, Sánchez A, Rodríguez A, Vázquez E, et al. Importancia del diagnóstico de mutaciones en el gen de la conexina 26 en el manejo integral de la sordera congénita no sindrómica. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2013; 70(2): 89-97.

Recibido: 11 de Noviembre de 2014
Aprobado: 26 de Noviembre de 2014