



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Diagnóstico etiológico de la sordera infantil: recomendaciones de la CODEPEH

Faustino Núñez-Batalla^{a,*}, Carmen Jáudenes-Casaubón^a, Jose Miguel Sequí-Canet^a, Ana Vivanco-Allende^a, Jose Zubicaray-Ugarteche^a y Rubén Cabanillas-Farpón^b

^a Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia (CODEPEH), Madrid, España

^b Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias (IMOMA), Oviedo, España

Recibido el 16 de mayo de 2016; aceptado el 19 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Sordera;
Diagnóstico;
Etiología;
Genética;
Hipoacusia;
Atención temprana

Resumen El importante avance en el campo de la genética molecular, fundamentalmente, así como en el diagnóstico por imagen, junto a la ausencia de un protocolo consensuado que oriente el proceso diagnóstico una vez confirmada la presencia de una sordera tras el cribado neonatal, motivan este nuevo trabajo de la Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia Infantil (CODEPEH). El Documento de Recomendaciones sobre el diagnóstico etiológico de la sordera, que se basa en la más reciente evidencia científica, ofrece orientaciones de apoyo al profesional en la toma de decisiones que, en todo caso, deben llevarse a cabo sin entorpecer ni retrasar la intervención temprana. Identificar precozmente la causa de la hipoacusia aporta numerosas ventajas: evita molestias innecesarias a las familias, reduce el gasto sanitario derivado de la realización de numerosas pruebas y proporciona información pronóstica, que puede guiar la actuación terapéutica.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Deafness;
Diagnosis;
Etiology;
Genetics;
Hearing loss;
Early intervention

Aetiological diagnosis of child deafness: CODEPEH recommendations

Abstract Important progress in the fields of molecular genetics (principally) and diagnostic imaging, together with the lack of a consensus protocol for guiding the diagnostic process after confirming deafness by neonatal screening, have led to this new work document drafted by the Spanish Commission for the Early Detection of Child Deafness (Spanish acronym: CODEPEH). This 2015 Recommendations Document, which is based on the most recent scientific evidence, provides guidance to professionals to support them in making decisions regarding aetiological diagnosis. Such diagnosis should be performed without delay and without impeding early

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fnunezb@telefonica.net (F. Núñez-Batalla).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.otorri.2016.05.002>

0001-6519/© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Todos los derechos reservados.

intervention. Early identification of the causes of deafness offers many advantages: it prevents unnecessary trouble for the families, reduces health system expenses caused by performing different tests, and provides prognostic information that may guide therapeutic actions.
 © 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. All rights reserved.

Introducción

La importancia del diagnóstico precoz de la hipoacusia es un hecho reconocido, tanto de forma científica como empírica, desde hace décadas. Hoy en día, muchos países han instaurado programas de cribado neonatal universal de la hipoacusia conforme a las recomendaciones del *Joint Committee on Infant Hearing*¹, que establece la conveniencia de que la detección no se demore más allá del primer mes de vida y que se pueda disponer de la confirmación diagnóstica en el tercer mes para asegurar que los niños reciban el tratamiento adecuado antes de los 6 meses, dado que el principal objetivo es lograr la adquisición del lenguaje hablado y el máximo desarrollo de los niños con un déficit auditivo a todos los niveles: personal, cognitivo, educativo y social. Dentro de este proceso, la necesidad de contar con un protocolo de diagnóstico etiológico ha pasado a ser uno de los principales focos de interés de los profesionales implicados. El límite entre las hipoacusias de causa genética y las de causa ambiental no está claramente definido. Pese a que se calcula que el 60% de las sorderas de inicio precoz son de causa genética y el 40% de causa ambiental, la presencia de una de estas últimas causas no excluye la existencia de una predisposición genética^{2,3}. En un estudio llevado a cabo en neonatos con hipoacusia confirmada⁴ se encontró un factor etiológico en casi la mitad de los casos y, de estos, correspondían a causas genéticas más del 60%, a problemas perinatales un 20,8% y a infección congénita por citomegalovirus un 18,8%.

La identificación de la causa de la hipoacusia de forma precoz tiene numerosas ventajas: evita costosas e innecesarias pruebas, reduce el estrés de los padres y del niño, permite ofrecer consejo genético, si procede, y nos proporciona información acerca del pronóstico, pudiendo identificar e incluso anticipar potenciales problemas médicos coexistentes. Todo ello también sirve de guía para una actuación terapéutica exitosa. En este momento, frente a la práctica de llevar a cabo extensas baterías de costosas pruebas de forma simultánea en todo niño con hipoacusia, se hace necesario establecer un algoritmo que guíe al profesional para llegar a un diagnóstico etiológico de forma eficiente, teniendo presente en todo caso que debe llevarse a cabo de manera que no entorpezca ni retrase la intervención temprana. Por ello, la CODEPEH considera necesario formular unas recomendaciones sobre la materia, habida cuenta los importantes avances en el campo de la genética molecular, fundamentalmente, así como en el diagnóstico por imagen. Estas recomendaciones se basan en la más reciente evidencia científica y pretenden poner orden en un proceso para el que no se dispone de protocolos consensuados, lo que da lugar a casos que se quedan sin diagnóstico, o

bien a la realización indiscriminada de numerosas pruebas, causando molestias innecesarias a los niños y a sus padres, además de originar un gasto sanitario injustificado.

En definitiva, con este nuevo documento de recomendaciones la CODEPEH pretende ofrecer unas orientaciones de apoyo al profesional en la toma de decisiones durante el proceso de diagnóstico etiológico, dirigidas también a evitar, en la medida de lo posible, la variabilidad en la actuación clínica que se ha observado y documentado en otros países⁵.

Secuencia diagnóstica

La correcta orientación etiológica requiere la recogida exhaustiva de los antecedentes familiares y personales, incluyendo los factores de riesgo y una detallada exploración física, así como la realización, cuando sea preciso y en relación con estos apartados, de los estudios complementarios pertinentes.

Anamnesis y exploración física

Para la recogida de datos acerca de los antecedentes familiares del caso índice sería idóneo poder determinar el árbol genealógico, teniendo en cuenta que se deben cumplir varias premisas para que este tenga validez⁶: intentar recoger datos de 3 generaciones, con especial hincapié en los familiares de primer grado (de los que conviene recoger las exploraciones otológicas y audiológicas realizadas); tener en cuenta factores como el dinamismo de los árboles genealógicos de cara a la reevaluación periódica de los mismos, así como las falsas paternidades, las adopciones, las técnicas de reproducción asistida (donación óvulo/espérmatozoides) y/o la aparición de mutaciones de novo; preguntar acerca del patrón de herencia, consanguinidad, etnia y país de origen.

Dentro de la historia clínica, se deben recabar datos acerca de la salud tanto de la madre como del padre. Debe incluirse información sobre el embarazo, el parto y el período neonatal. Conviene insistir en la recogida de datos acerca del embarazo en lo relativo a exposición a medicinas, drogas y/o tóxicos⁷. No hay que olvidar tampoco que una de las causas más frecuentes de sordera son las infecciones pre y perinatales (**tabla 1**), cuyo diagnóstico puede hacerse en la madre, en el feto y en el recién nacido. Entre estas hay algunas, que se detallan a continuación, en las que se realiza estudio y seguimiento durante el embarazo, lo que hace más fácil su sospecha al nacer y su diagnóstico precoz⁸:

1. **Toxoplasmosis.** La infección es asintomática en la mayoría de gestantes. El diagnóstico definitivo de infección materna es la demostración de seroconversión de la

Tabla 1 Virus relacionado con infecciones que causan sordera

Virus infección congénita	Tipo sordera	Lateralidad	Grado	Incidencia	Prevención	Tratamiento	Recuperación
Citomegalovirus	Neurosensorial	Bilateral	Grave	6-23% asintomáticos; 22-65% sintomáticos	No	Val/ganciclovir	Con tratamiento
Coriomeningitis linfocitaria	Neurosensorial	Bilateral	Grave	7,4%	Aislamiento	Ribarina Favipiravir	No
Rubeola	Neurosensorial	Bilateral	Moderada-grave	12-19%	Vacuna	No	No
VIH	Neurosensorial	Bilateral unilateral	Moderada-grave	27,5-33,5%	Tratamiento postexposición	Tratamiento VIH	Variable
Herpes simple	Neurosensorial conductiva	Bilateral unilateral	Moderada-grave	< 33%	No	Aciclovir	No
Infección adquirida	Tipo sordera	Lateralidad	Grado	Incidencia	Prevención	Tratamiento	Recuperación
Sarampión	Neurosensorial	Bilateral	Grave	0,1-3,4%	Vacuna, Ig	No	No
Varicela zoster	Neurosensorial	Unilateral	Leve-moderada	7-85%	Vacuna	Aciclovir	Variable
Parotiditis	Neurosensorial	Unilateral	Variable	< 4%	Vacuna	No	Sí
Virus del Nilo	Neurosensorial	Bilateral	Moderada-grave	Muy rara	Vacuna	No	Sí

Modificada de Cohen et al.¹⁸.

- inmunoglobulina (Ig) G durante la gestación. Para el diagnóstico de infección fetal, se determina la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del germen sospechado en líquido amniótico.
2. *Sífilis*. El diagnóstico es serológico, mediante pruebas no treponémicas y treponémicas. Para el diagnóstico prenatal de infección congénita es posible detectar *Treponema pallidum* en el líquido amniótico.
 3. *Rubeola*. El diagnóstico de la infección materna consiste en comprobar un aumento del título de IgG 4 veces sobre su valor inicial, también la existencia de IgM específica para rubéola, o bien a través de la identificación del virus en orina o en secreciones nasofaríngeas mediante PCR. El cultivo del virus presenta una baja sensibilidad. El diagnóstico prenatal se realiza mediante detección de IgM en sangre fetal (obtenida después de la semana 22), detección directa del virus en vellosidades coriónicas o PCR en líquido amniótico.
 4. *VIH*. Se puede hacer la detección mediante técnicas rápidas, como quimioluminiscencia para detectar el antígeno-anticuerpo del VIH 1-2, y se confirman los positivos o dudosos con Western Blot en el neonato. En caso de resultado positivo se debe cuantificar el virus por PCR en sangre.

Hay otras infecciones pre-perinatales con una alta incidencia de sordera sobre las que no se hace cribado sistemático y, por lo tanto, su sospecha depende de la clínica que presente el feto o el neonato. Es el caso de los siguientes virus:

1. *Citomegalovirus* (CMV). Este virus actualmente es la causa más frecuente de infección congénita y una de las causas de sordera que, en ocasiones, es posnatal y progresiva. El CMV llega a ser la causa de la sordera en un 10-20% de niños con hipoacusia comprobada, aunque en algunos estudios esta cifra alcanza el 30%⁹. La mayoría de los neonatos son asintomáticos al nacer. Aproximadamente un 10-15% de neonatos asintomáticos desarrollarán sordera. Algunos de estos tendrán resultados alterados en el proceso de cribado auditivo neonatal. En varios estudios fueron identificados hasta un 75% de niños con infección congénita gracias a las alteraciones en el proceso de cribado auditivo. Un 9% presentaron sordera de inicio posterior (no son, por tanto, tributarios de diagnóstico dentro un programa de cribado neonatal), siendo esta progresiva en el 20% de casos a lo largo de la infancia¹⁰. En los casos sintomáticos, el 30-50% tendrán sordera que puede ser detectada al nacer, pero en un 18-30% se presentará posteriormente, pudiendo ser progresiva hasta en el 63% de los casos, a lo largo de los primeros 6 años de vida, y llegando a ser profunda en el 78% de ellos. El riesgo de transmisión vertical es mucho mayor en la primoinfección que en las infecciones recurrentes (32% vs. 1,4%), al igual que la gravedad de los síntomas. El estudio del CMV está indicado en lactantes con pérdida auditiva comprobada. Se debe valorar así mismo su realización en los casos asintomáticos que presentan resultados finales alterados, en el proceso de cribado auditivo neonatal, y son remitidos al otorrinolaringólogo para confirmación.

El plazo límite para diagnosticar la infección congénita con seguridad son las 2-3 semanas de vida postnatal. Dentro de ese plazo, lo indicado es hacer una PCR del germen en orina, saliva o sangre. Si el neonato tiene más de 2-3 semanas de vida, esta PCR no será determinante, por lo que se debe recurrir entonces a la PCR en el papel secante de la prueba de metabolopatías para poder confirmarlo¹¹⁻¹⁶.

2. *Virus herpes*. El diagnóstico se realiza a través de cultivo viral y determinación de PCR de las vesículas, conjuntiva, orofaringe, sangre y LCR. La serología tiene escaso valor, aunque la persistencia de IgG durante más de 6-12 meses confirma la infección neonatal. Según algunos estudios, el herpes también puede ocasionar sordera de la misma forma que el CMV, aunque parece ser más infrecuente¹⁷.
3. *Varicela neonatal*. El diagnóstico es clínico, pero se recomienda la confirmación serológica, IgG e IgM, con 2 muestras, en un intervalo de 15 días. Se puede realizar también la detección de PCR específica en las lesiones cutáneas. Raramente produce sordera.
4. *Otros gérmenes*. Conviene recordar que el virus de la parotiditis, el virus del Nilo y muchos otros gérmenes pueden ser causantes de sordera en niños¹⁸.

Además de lo descrito hasta ahora, hay que tener en consideración otros antecedentes de riesgo, como traumatismos craneoencefálicos, exposición a medicamentos ototóxicos y/o quimioterápicos, ingreso en cuidados intensivos (ventilación asistida, ventilación con membrana extracorpórea, hiperbilirrubinemia con exanguinotransfusión, gran prematuridad, hipoxia perinatal), otras infecciones perinatales, incluyendo las meningitis bacterianas o víricas, enfermedades neurodegenerativas, anomalías craneofaciales y otitis persistente.

En relación con la clasificación de la hipoacusia como sindrómica o no sindrómica, existen diversos signos de la exploración física que se deben reconocer dado que pueden orientar hacia algún tipo de síndrome, pues se estima que hasta un 30% de las hipoacusias de causa genética son sindrómicas⁶. Por tanto, se debe focalizar la exploración física en rasgos dismórficos y otros signos clínicos, como los siguientes¹⁹: se debe recoger la talla del paciente, el hábito corporal, la coloración de la piel, el pelo y las lesiones cutáneas, así como la morfología craneofacial. Se debe examinar el tamaño y la morfología del pabellón auricular, así como el lugar de implantación. Es importante también la existencia de fositas o apéndices preauriculares, además de la atresia aural. Es importante destacar en la exploración física la disposición de las hendiduras palpebrales, la distancia intercantal, la morfología y color del iris y la córnea, así como la agudeza visual, sin olvidar la musculatura motora ocular. La existencia de labio leporino o paladar hendido son aspectos relacionados con la hipoacusia. Muchos síndromes cursan con anomalías faciales asociadas a hipoacusia, por lo que se deben recoger datos acerca de la morfología facial, el desarrollo óseo y/o muscular de la cara, así como la morfología nasal. Se deben recoger datos acerca de la morfología y de la longitud del cuello, así como su movilidad y la existencia de masas. Por otro lado, es importante la morfología y el tamaño de las extremidades.

Diagnóstico etiológico de la sordera infantil

Pruebas complementarias

Pruebas genéticas

La mayoría de las hipoacusias neurosensoriales congénitas tienen un carácter no sindrómico y una etiología genética², siendo por lo tanto los test genéticos la prueba diagnóstica que ha demostrado tener un mayor rendimiento^{20,21}. El diagnóstico etiológico de las hipoacusias genéticas es muy complejo y no existen protocolos estandarizados. Tradicionalmente, el diagnóstico genético se ha cimentado en la secuenciación Sanger, desarrollada en el año 1975 y basada en la PCR²². Esta técnica, muy sensible y específica, es la de referencia para analizar uno o pocos genes, pero sus costes y sus tiempos la hacen impracticable para secuenciar simultáneamente decenas de genes²³. El desarrollo tecnológico experimentado en los últimos años en el campo de la secuenciación genómica ha cambiado radicalmente el diagnóstico genético de las enfermedades hereditarias poligénicas, como es el caso de la hipoacusia. Este desarrollo, sin precedentes en la historia de la biología molecular, permite hoy en día lo que hace menos de 10 años era una utopía: secuenciar tantos genes como se quiera (desde unas decenas al genoma completo) en tiempos y costes compatibles con la rutina asistencial²⁴. Este conjunto de tecnologías, denominadas secuenciación genómica de nueva generación (*next generation sequencing [NGS]*), permiten 3 aproximaciones para el diagnóstico de las enfermedades hereditarias^{25,26}: a) genoma completo (secuenciación de todo el genoma); b) exoma (secuenciación de las regiones del genoma que codifican la información necesaria para la síntesis de proteínas [exones]), y c) panel de genes (secuenciación de un conjunto de genes asociados con una enfermedad concreta). Actualmente, en la práctica clínica, los paneles de genes se consideran la metodología más adecuada para el diagnóstico genético de las sorderas^{6,27}. El rendimiento diagnóstico esperado de estos paneles se sitúa en torno al 50%^{23,28}. Esta cifra es muy variable, oscilando entre el 13 y el 100%, diferencia condicionada por la metodología empleada y por la población analizada^{29,30}. Previsiblemente, en los próximos años, las tasas de diagnóstico se incrementarán conforme se relacionen nuevos genes con el desarrollo de las hipoacusias hereditarias²⁶. Cuando mediante un panel no es posible llegar a un diagnóstico y se sigue sospechando una causa genética subyacente, los exomas son la herramienta adecuada para identificar nuevos genes implicados en sorderas^{31,32}. Hoy día los exomas deben reservarse para investigación, pues resultan más costosos que los paneles, son más difíciles de interpretar y los resultados tardan más tiempo en ser procesados^{23,25}. Otro inconveniente de los exomas es el hecho de que, como parte del análisis, se pueden detectar variantes en genes implicados en patologías diferentes a la sordera (p. ej., enfermedades neurodegenerativas, cardiopatías hereditarias, etc.), generando dificultades a la hora del asesoramiento genético de estos pacientes³³.

Si los antecedentes, la exploración y los estudios solicitados no permiten concluir que la hipoacusia sea adquirida, o no hay indicios clínicos que permitan sospecharla, se debe buscar la confirmación de la etiología genética. Para ello, es preciso remitir al paciente a una consulta de consejo genético, de acuerdo con el algoritmo de la figura 1^{3,21,2}. En España, la ley establece la necesidad de que exista un

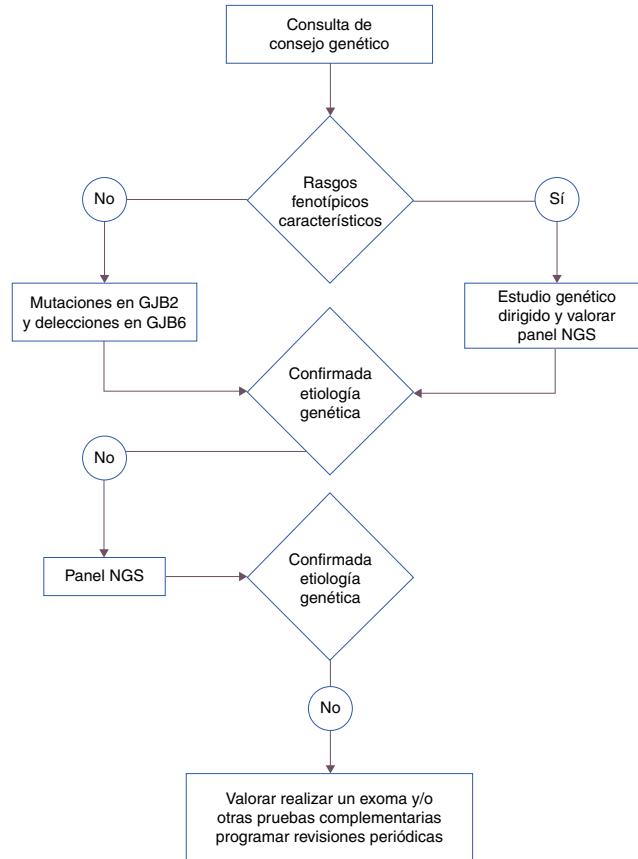


Figura 1 Algoritmo propuesto para el diagnóstico genético de las hipoacusias neurosensoriales infantiles.NGS: secuenciación de nueva generación.

proceso de consejo genético antes y después de la realización de cualquier prueba genética, así como la necesidad de un consentimiento informado específico. En esta consulta, que ha de formar parte del equipo multidisciplinar encargado de la atención al paciente con sordera³, se debe profundizar tanto como sea posible en la caracterización de la hipoacusia. En los casos en que la evaluación clínica sugiera la posibilidad de que un determinado gen o conjunto de genes pueda ser el responsable del fenotipo es posible solicitar un estudio genético dirigido (por ejemplo: mutaciones mitocondriales ante un patrón de herencia compatible y antecedentes de ototoxicidad por aminoglucósidos). En ocasiones, cuando se sospecha un síndrome que puede ser ocasionado por varios genes (por ejemplo: síndrome de Usher), puede resultar más rentable, en tiempo y costes, solicitar directamente la secuenciación mediante NGS de un panel que incluya los genes de interés. En la mayoría de los casos no será posible identificar un gen candidato a partir del fenotipo. Afortunadamente, en el momento actual el avance en las técnicas de secuenciación, en la interpretación bioinformática y en la reducción de costes de los diferentes pasos hace posible conseguir un diagnóstico genético, independiente del fenotipo, de forma rápida, sin necesidad de estudios confirmatorios adicionales³⁴. En este punto, con la intención de minimizar los costes del proceso, el primer paso recomendado es analizar la presencia de mutaciones en el gen GJB2 y de delecciones en GJB6,

dada su elevada prevalencia en nuestro medio^{28,35}. Si no es posible identificar la causa de la sordera tras el análisis de estos genes, el siguiente paso debe ser la secuenciación de un panel de genes adecuadamente seleccionado, mediante NGS^{6,27}. A la hora de seleccionar el panel, se debe prestar atención a los genes incluidos, a su sensibilidad y especificidad, y a su capacidad para detectar variaciones en el número de copias. Un resultado negativo nunca puede hacer olvidar que este solo indica que no se ha detectado una mutación en los genes analizados, pero no excluye la posibilidad de que la causa de la sordera sea genética. Es fundamental que esta información sea transmitida adecuadamente al paciente y/o a sus familiares (por ejemplo, no eliminaría el riesgo de tener nuevos hijos sordos). Igualmente, se deben programar revisiones periódicas (p. ej., cada 3 años) con el especialista en consejo genético. De este modo será posible identificar rasgos sindrómicos de nueva aparición que puedan no ser evidentes en el momento de la evaluación inicial. Estas revisiones también permiten ofrecer al paciente la posibilidad de realizar nuevos estudios genéticos o de reinterpretar los resultados de los ya realizados, conforme avanza el conocimiento.

Pruebas de imagen

En el estudio de la etiología de las hipoacusias neonatales es importante el estudio radiológico por medio de tomografía computarizada (TC) y/o de resonancia magnética (RM)³⁶; cada una de ellas aporta unas características distintas para el estudio de las diferentes alteraciones anatómicas patológicas en el oído externo, medio e interno, así como en las vías auditivas centrales. El hueso temporal se desarrolla a partir del primer y segundo arco branquial, dando lugar al oído externo y medio. De la vesícula auditiva se formará el oído interno, lo que significa que las malformaciones de ambos no tienen por qué ocurrir de forma simultánea. Además, las malformaciones del conducto auditivo interno (CAI) no tienen que relacionarse siempre con malformaciones del oído interno, aunque todas ellas pueden asociarse. Según la bibliografía, el 39% de los niños con hipoacusia tiene algún tipo de malformación visible en la TC en el oído, y entre el 21 y el 33%, en el oído interno³⁷ (fig. 2):

- Malformaciones del oído externo.** Tienen una incidencia aproximada de entre el 0,7 y el 2,3 por 10.000 nacidos. Frecuentemente son unilaterales y se asocian a diversas malformaciones del oído medio, así como a múltiples síndromes.
- Malformaciones del oído medio.** Las malformaciones aisladas de los huesecillos y las de la estructura de las paredes del oído se asocian, la mayor parte de las veces, a alteraciones del conducto auditivo externo (CAE) como estenosis o atresia y son poco frecuentes de forma aislada. Los huesecillos que más alteraciones presentan son el yunque y el estribo, siendo menos frecuentes las del martillo. Existe un cuadro denominado «desaparición tardía», que ocurre a los 25 meses de edad, momento en el que se produce la transformación de la médula ósea en hueso. En este caso, la médula se reabsorbe y da lugar a una gran cavidad medular en el yunque y el martillo. Esto suele ocurrir en el síndrome de Treacher-Collins y en la trisomía 13³⁸. Las alteraciones de la cadena de

huesecillos se pueden asociar a alteraciones del nervio facial sobre todo relacionadas con su posición, colocándose con más frecuencia cruzando sobre la ventana oval y fijándose al estribo o junto con agenesia de la ventana oval, aunque puede producirse una atresia aislada. También se pueden encontrar colesteatomas congénitos.

- Malformaciones del oído interno.** El acueducto vestibular es una de las últimas estructuras en desarrollarse en el oído interno. Es la causa más frecuente de las malformaciones del oído interno en niños, con un 42,9% de los casos³⁹. Se considera dilatado cuando mide más de 1,5 mm, lo que se produce cuando es mayor que el diámetro de un conducto semicircular posterior normal (fig. 3). Desde que existen TC de alta resolución se ha demostrado que es muy frecuente que coexista con otras alteraciones cocleares, hasta en el 100% de los casos según distintas series⁴⁰. Las anomalías del acueducto coclear son muy poco frecuentes.
- Anomalías de la cóclea.** Clásicamente se clasificaron como aplasia de Michel, aplasia de Bing-Siebenmann, aplasia de Mondini, aplasia de Schiebe y aplasia de Alexander. Algunos autores piensan que se pueden reducir a las de Schiebe y Mondini, pero existen numerosas alteraciones que no encajan en ninguna de estas displasias. La displasia de Schiebe es la más frecuente de entre las del oído interno, y las lesiones se encuentran en el sáculo y la cóclea, con atrofia de la estriá vascular, deformación de la membrana tectoria y mala diferenciación del órgano de Corti, colapsando la membrana de Reissner. La alteración de Mondini consiste en la ausencia de desarrollo de una de las espiras, hipoplasia del modiollo y ausencia del tabique interescalares; se produce por una detención del desarrollo embriológico en la séptima semana de gestación.
- Anomalías del laberinto óseo o membranoso.** La malformación del conducto semicircular horizontal es la alteración más frecuente dentro de este grupo. La de los otros conductos aislados es rara, sin asociación con la del conducto semicircular horizontal. Las malformaciones más severas de los conductos semicirculares se suelen asociar a un vestíbulo dilatado y dan lugar a una cavidad ductal semicircular con el utrículo y el sáculo, absorbiendo uno o todos los conductos semicirculares. Estas alteraciones pueden ser unilaterales o bilaterales y, en el caso de existir, no siempre dan lugar a hipoacusia, pudiendo producir hipoacusias asimétricas. También podemos encontrar dehisencias del conducto semicircular superior. Las lesiones del utrículo, del sáculo y del vestíbulo aisladas son raras. En las alteraciones de la cóclea, además de las diferentes clasificaciones, existen otras que no se pueden clasificar, como las cócleas enanas o hipoplásicas con número normal de vueltas. Puede existir una aplasia completa, una cavidad común o una hipoplasia asociada o no a alteraciones semicirculares.
- Anomalías del conducto auditivo interno.** Se considera como patológico un calibre del CAI menor de 2 mm, pudiendo estar estenótico, atrésico o dividido por tabiques óseos. Las alteraciones del CAI también pueden asociarse con aplasias, hipoplasias o duplicaciones del nervio facial. Entre las lesiones adquiridas se pueden

Diagnóstico etiológico de la sordera infantil

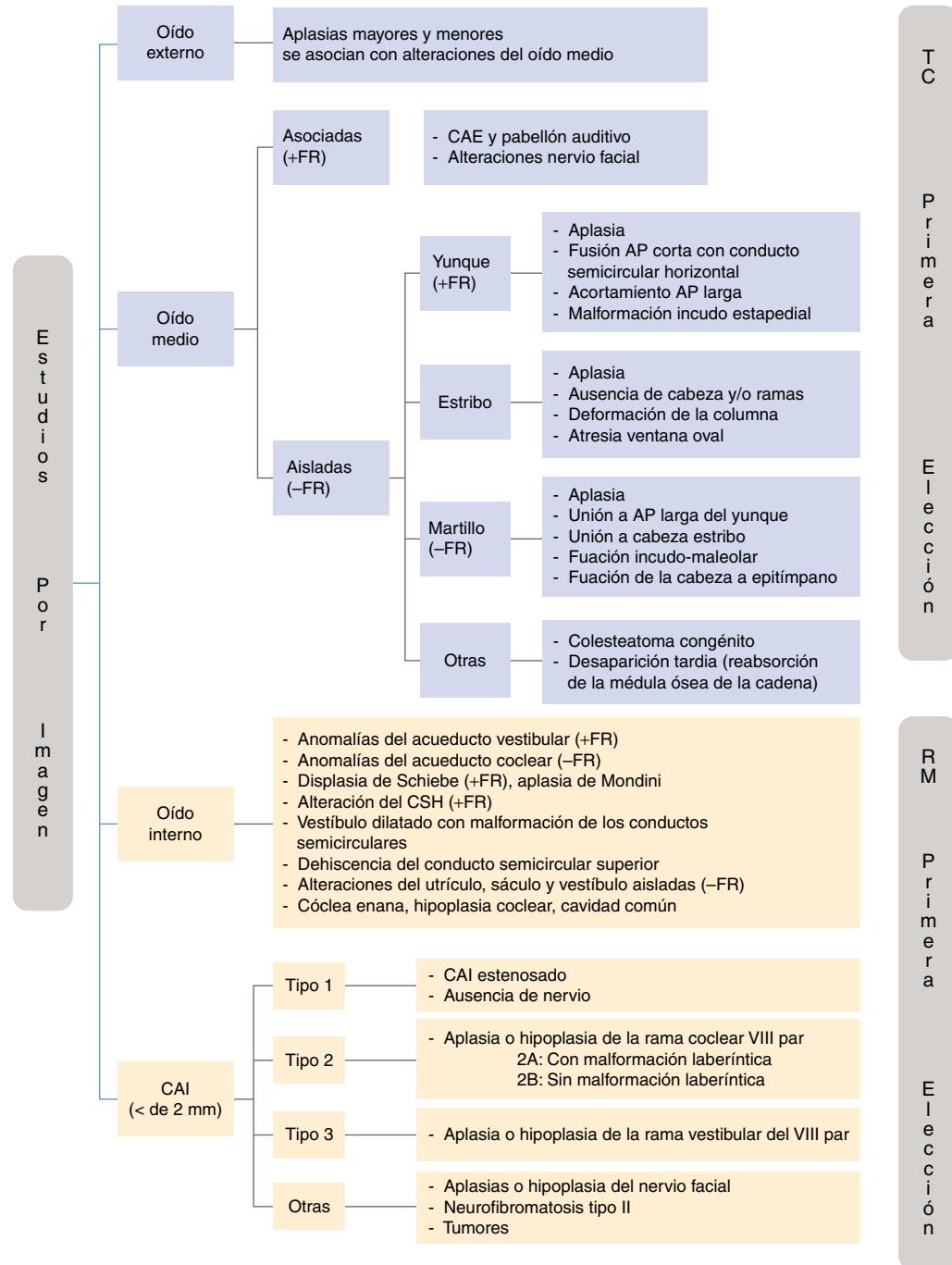


Figura 2 Esquema diagnóstico por imagen.

encontrar lesiones tumorales, como en la neurofibromatosis tipo II. La aplasia del nervio coclear es la causa más frecuente en la sordera neurosensorial unilateral de los niños, siendo poco frecuentes las lesiones tumorales⁴¹. Las lesiones centrales solas o asociadas a lesiones del nervio vestíbulo coclear y facial son raras e identificables por RM⁴².

Se dispone de 2 técnicas de imagen para el estudio de la hipoacusia infantil congénita: la TC y la RM, si bien hay que tener en cuenta otras técnicas, como puede ser la

tomografía por emisión de positrones (PET), que nos aporta imágenes funcionales que en determinados casos pueden ser importantes a la hora de tomar decisiones terapéuticas. La TC se utiliza, en la actualidad, fundamentalmente para el diagnóstico de malformaciones del oído medio y externo. Existen 2 tipos: a) *Multi-slice CT* (MSCT), para la adquisición de imágenes en un solo plano, y b) *ConeBeam CT* (CBCT), que puede obtener datos en 3D y hacer reconstrucciones en cualquier plano. En los últimos años este tipo de TC se ha convertido en el de elección, debido a que el tiempo de exposición es menor, tiene resolución espacial más alta y



Figura 3 Acueducto vestibular dilatado.

la radiación a la que se somete al niño es más baja. Como inconveniente, señalar su mayor sensibilidad al movimiento del paciente. La RM se utiliza para el diagnóstico del oído interno, del ángulo pontocerebeloso y del cerebro, así como para el diagnóstico de colestearoma del oído medio. No existe consenso para seleccionar el tipo de secuencias para el diagnóstico de las lesiones del hueso temporal.

Pruebas de laboratorio

En el estudio etiológico sobre la sordera se puede utilizar el laboratorio para confirmar o apoyar las hipótesis que surgen del primer acercamiento etiológico. Además de la búsqueda de los agentes infecciosos ya descrita, hay otras exploraciones analíticas útiles en el diagnóstico de sordera; por ejemplo, en casos sospechosos se debería hacer determinación de metabolismo tiroideo en niños mayores relacionado con el síndrome de Pendred. No hay que olvidar comprobar (si constan en la historia) los niveles de medicamentos oto-tóxicos (p. ej., aminoglucósidos/vancomicina) en los casos de neonatos tratados con ellos. El estudio de la orina en los niños mayores puede ser útil en relación con el síndrome de Alport. Otras determinaciones, como la resistencia a insulina, relacionada con el síndrome de Wolfram, o el estudio de la función renal y paratiroides en el síndrome de hipoparatiroidismo y sordera sensorineuronal junto con enfermedad renal (síndrome HDR), entre otras, deberían guiarse por la sospecha clínica.

Otras pruebas

Relacionado con el síndrome QT largo, el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (JLNS) es una variante autosómica recesiva del síndrome QT largo familiar (SQTL), caracterizado por una pérdida auditiva neurosensorial bilateral profunda congénita, un intervalo QT largo en el electrocardiograma (ECG) y taquiarritmias ventriculares. La prevalencia es desconocida y varía en función de la población estudiada (1:200.000-1:1.000.000). Prácticamente el 50% de los pacientes se vuelven sintomáticos antes de cumplir los 3 años. La presentación típica del JLNS es un niño sordo con episodios sincopales en períodos de estrés, de ejercicio o de miedo. La sordera es congénita, bilateral, profunda y neurosensorial. El intervalo QT en el JLNS es marcadamente prolongado (> 500 ms) y está asociado a taquiarritmias que pueden causar síncope o muerte súbita. El JLNS está causado por

mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen KCNQ1 (locus LQT1; 11p15.5) o en el gen KCNE1 (locus LQT5; 21q22.1-q22.2), y se hereda de forma autosómica recesiva.

Un tercio de los niños con hipoacusia presentan alteraciones en la exploración oftalmológica que, además, pueden contribuir al diagnóstico etiológico de la sordera, por lo que esta valoración se debe realizar siempre.

Discusión

El presente documento propone un protocolo diseñado a modo de guía que ayude y oriente a los profesionales a establecer la causa de la hipoacusia confirmada en niños. Se propone un abordaje secuencial para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia de acuerdo a las causas más prevalentes. En la figura 4 se observa una pirámide invertida, con distintos bloques donde se ubican las diferentes pruebas diagnósticas. La dimensión de cada bloque representa, por una parte, el rendimiento diagnóstico de la prueba (entendiendo por ello la proporción de resultados relevantes) y, por otra, el volumen de niños que se estudiarían con ese método.

El abordaje comienza por las actuaciones y pruebas del «primer nivel diagnóstico»: la historia clínica y la exploración física. Se valora la historia familiar y los factores de riesgo de hipoacusia, para lo que es fundamental una correcta anamnesis, así como la realización de un árbol genealógico detallado, siempre que sea posible, y la exploración física del paciente en busca de señales o estígmata que orienten hacia síndromes. Sin duda, la inclusión de datos sobre la historia perinatal y posnatal (con especial atención a los factores de riesgo de hipoacusia) es imprescindible para alcanzar en este bloque el mayor rendimiento diagnóstico de toda la secuencia de pruebas. El rendimiento esperado es de un 41% para la historia familiar, de un 65% para los factores de riesgo de hipoacusia y de un 21% para la exploración en busca de anomalías craneofaciales y estígmata de síndromes³⁹.

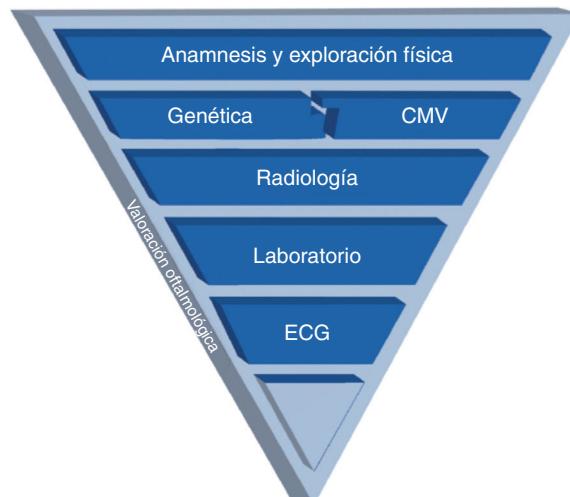


Figura 4 Secuencia recomendada para el diagnóstico etiológico por la CODEPEH (niveles de rentabilidad diagnóstica, ordenados de mayor a menor).

Diagnóstico etiológico de la sordera infantil

El «segundo nivel diagnóstico» se corresponde con la realización de pruebas genéticas de distintas modalidades. La extrema heterogeneidad genética de la sordera históricamente ha supuesto una dificultad a la hora de integrar el diagnóstico genético en la práctica clínica. Sin embargo, los beneficios de obtener un diagnóstico etiológico son incuestionables, pues nos proporciona información pronóstica y reproductiva, contribuye a reducir la ansiedad en el paciente y sus familiares, nos permite descartar o prever manifestaciones sindrómicas potencialmente graves, evita la realización de pruebas diagnósticas innecesarias y, en ocasiones, resulta útil en la toma de decisiones terapéuticas^{3,21,43}. Este último punto es cada vez más relevante, tanto por la influencia que determinadas alteraciones genéticas pueden tener sobre el rendimiento de los implantes cocleares, como por el hecho de que el diagnóstico genético es el primer paso para poder acceder a futuras intervenciones farmacológicas dirigidas o a eventuales opciones de terapia génica y celular^{44,45}, opciones que ya han dado sus primeros frutos en cegueras hereditarias^{46,47}. Se conocen más de 80 genes y más de 1.000 mutaciones diferentes capaces de ocasionar hipoacusia neurosensorial no sindrómica²⁷. En nuestro medio, las mutaciones en el gen GJB2 y las delecciones en el gen GJB6 constituyen, en su conjunto, la causa más frecuente de hipoacusia hereditaria^{48,49}. Las alteraciones en estos genes justifican entre el 10 y el 50% de las sorderas de origen genético, dependiendo este porcentaje de la población objeto del estudio y de las características clínicas de los pacientes evaluados^{35,28}. Por lo tanto, el análisis de los genes GJB2 y GJB6 es un elemento esencial del proceso diagnóstico de las hipoacusias infantiles⁶. El resto de casos son consecuencia de mutaciones en decenas de genes diferentes, responsables cada uno de ellos de un pequeño porcentaje de familias^{31,28}. Estos casos serían tributarios de técnicas más amplias, como los paneles de genes realizados con estudios de secuenciación de nueva generación (NGS).

Necesariamente, los especialistas que soliciten estudios NGS deben estar familiarizados con las limitaciones de esta tecnología, seleccionando la metodología más adecuada²⁵. Los genes incluidos, la sensibilidad y la especificidad del panel, y su capacidad para detectar variaciones en el número de copias, son las variables que deben ser tenidas en cuenta a la hora de solicitar y evaluar los resultados de un panel concreto²⁷. Conocer los genes que han sido analizados en el panel solicitado resulta crucial para poder comprender el alcance de un test negativo. El diseño de un panel puede incluir desde unas decenas de genes asociados con hipoacusia neurosensorial no sindrómica, a cientos de genes responsables de diferentes síndromes o incluso genes cuya asociación con sordera en humanos sigue siendo objeto de estudio. En este momento no existe consenso acerca de cuáles son los genes que deben incluirse en un panel destinado al diagnóstico de una hipoacusia hereditaria, ni los síndromes que deben formar parte del mismo²⁷. Esto hace que el número de genes de los diferentes paneles oscile desde unas pocas decenas a más de 200. Sin embargo, existe consenso en que, si se pretende maximizar el rendimiento diagnóstico de los paneles, se deben incluir al menos los síndromes con expresividad variable más frecuentes^{6,50,51}. No se debe olvidar que aproximadamente el 30% de las hipoacusias neurosensoriales tienen un carácter sindrómico y, en

algunos síndromes, los signos y síntomas no audiológicos pueden ser muy sutiles, especialmente durante los primeros años de vida. Incluso, mutaciones en genes asociados con síndromes como los de Usher, Wolfram, Stickler o Pendred pueden no tener manifestaciones sindrómicas^{52,53}. Más aún, en ocasiones el diagnóstico genético puede ser el único indicio de síndromes potencialmente mortales, como el de Jervell Lange-Nielsen, que ocasionalmente puede presentar registros electrocardiográficos de apariencia normal⁵⁴. Por otro lado, el panel seleccionado debe estar sometido a una revisión continua, puesto que cada mes se descubren 1 o 2 nuevos genes, cuyas mutaciones pueden ocasionar sorderas perceptivas. De hecho, más del 25% de los genes implicados actualmente en hipoacusias neurosensoriales se han descubierto en los últimos 5 años mediante la tecnología de NGS²⁶. Es necesario tener en cuenta que existen diferentes metodologías, tanto a la hora de aislar las regiones genómicas que serán analizadas, como para su secuenciación. Mientras que la sensibilidad y la especificidad de la secuenciación Sanger es excelente y se considera como patrón de referencia, la de la NGS debe ser contrastada para cada panel, siendo posible alcanzar cifras > 99%. Por lo tanto, el panel seleccionado debe garantizar valores de sensibilidad y especificidad equivalentes a los de la secuenciación^{23,28,55}.

Otra variable que cada vez se revela más importante es la capacidad del análisis para detectar no solo mutaciones puntuales, sino también variaciones en el número de copias de los genes estudiados. Al menos un 15% de las mutaciones capaces de ocasionar hipoacusias son consecuencia de grandes delecciones o amplificaciones, variantes que no son detectadas mediante secuenciación Sanger y que precisan técnicas específicas de NGS para poder ser identificadas^{34,56,57}. En la actualidad, dado el bajo rendimiento diagnóstico de las pruebas complementarias, sus eventuales inconvenientes (dolor, sedación, irradiación, empleo de medios de contraste...) y la eficiencia de los estudios genéticos, debe evaluarse la indicación de pruebas no genéticas en cada caso de forma individual y, salvo que se tenga una sospecha clínica bien definida, deben posponerse hasta que se obtengan los resultados de los estudios genéticos^{6,20,58,59}.

En este sentido, y en caso de no disponer ya del mismo, se recomienda llevar a cabo, en combinación con las pruebas genéticas, el estudio de la infección por citomegalovirus (CMV), dado que este virus es una de las causas más frecuentes de sordera, a veces posnatal y progresiva, además de no estar incluida su detección en los controles habituales a las gestantes. Es importante recalcar que la infección por CMV no excluye la posibilidad de presentar de forma simultánea una alteración genética relacionada con la pérdida auditiva, como han demostrado algunos estudios^{60,61}. Al igual que en la infección congénita, el diagnóstico de la infección por CMV se basa en el aislamiento del virus o la identificación de su genoma mediante PCR en diversas muestras biológicas^{8,62,63}. La PCR tiene como ventajas la pequeña cantidad de muestra requerida y el poco tiempo que se necesita para obtener los resultados (24-48 h). Incluso se han desarrollado métodos de amplificación simple en orina, que tardan solo una hora en obtener resultados, lo que permite el diagnóstico inmediato del paciente y podría ser muy útil en el estudio de los neonatos que presentan un cribado auditivo alterado, realizado con potenciales automáticos⁶⁴. El

diagnóstico de CMV podría tener especial interés en los niños que no superan el cribado neonatal y son remitidos al otorrinolaringólogo para confirmación antes de las 2-3 semanas de vida, dado que la mayoría de estudios han concluido que el inicio del tratamiento para el CMV es efectivo si se inicia antes del mes de vida y se prolonga varios meses, al menos entre 6 y 12 meses⁶⁵. Recientemente se han publicado datos que demuestran que un cribado de CMV en saliva dirigido a neonatos que presentan un proceso de cribado auditivo neonatal alterado es coste-efectivo, permitiendo un ahorro de más del 50% del gasto⁶⁶⁻⁶⁸. Está en discusión la recomendación de realizar cribado universal de la infección por CMV en orina (más exacto) o saliva (más factible)⁶⁹⁻⁷², basándose en la elevada prevalencia de la infección y la posibilidad de mejorar el pronóstico con un manejo y tratamiento adecuado⁷³. El cribado universal del CMV permitiría captar aquellos neonatos que no son susceptibles de diagnóstico por ser infectados asintomáticos que tienen una primera determinación auditiva normal y pueden presentar sordera posterior⁷⁴. A diferencia de la infección congénita por CMV, la infección adquirida en el neonato y lactante no parece asociarse a sordera ni con alteraciones en el neurodesarrollo a largo plazo. De ahí la importancia de la identificación precisa del momento de la infección con la detección por PCR en muestras biológicas de las 3 primeras semanas de vida o en la sangre seca de la muestra para metabolopatías, aunque su sensibilidad es menor (aproximadamente del 35%) por lo que un resultado positivo confirmaría la infección, pero uno negativo no la descartaría totalmente^{75,76}. Aunque se discuta el tratamiento farmacológico, el simple conocimiento de la infección permite el adecuado seguimiento de estos niños y la posibilidad de diagnóstico precoz de la sordera. Dado que la sordera por CMV se presenta en niños sintomáticos y asintomáticos, siendo fluctuante y con frecuencia posnatal, debe seguirse a estos niños durante al menos 6 años, con revisiones más frecuentes en los más afectados. Están en desarrollo vacunas para el CMV que podrían variar la situación actual frente a esta enfermedad^{77,78}.

El «tercer nivel diagnóstico» corresponde a las pruebas de imagen. Cada vez es más frecuente hacer exámenes con TC a los niños por diversas causas, lo que incrementa el riesgo de padecer cáncer a lo largo de su vida. Se calcula que el riesgo de padecer un cáncer por una exposición a una TC de cabeza en un niño de un año de edad es del 0,07%. Aunque aparentemente es una cifra baja, se calcula que en Estados Unidos mueren al año 500 niños por causa de la radiación recibida por TC realizadas antes de los 15 años de edad⁷⁹⁻⁸¹. Es muy importante tomar conciencia de que, a la hora de realizar diagnósticos a los niños, debemos elegir bien la técnica de imagen para evitar efectos secundarios que, aunque sean infrecuentes, pueden producir, por esta causa, mortalidad en un número de casos nada despreciable. Hay que tener en cuenta que muchos de los niños con hipoacusia además tienen asociadas otras patologías que también necesitan estudios radiológicos. En estos casos se debe intentar mejorar la coordinación para que los distintos profesionales que atienden al niño aprovechen ese momento para programarlos de forma conjunta, sobre todo si se van a realizar en la misma área corporal. Además se debe determinar la prueba que más información vaya a aportar y la TC de mejor calidad para disminuir la radiación y el número de repeticiones por dudas en el diagnóstico. Conviene insistir en que si se

realiza una prueba debe ser para orientar un diagnóstico, un pronóstico y, sobre todo, un tratamiento, por lo que habrá que elegir también la edad adecuada en relación a los objetivos, causando el menor daño al paciente. Cuanto mayor sea el niño, los riesgos debidos a la radiación serán menores, por lo que, para las malformaciones de oído medio y externo, debemos posponer el estudio con TC hasta los 3 o 4 años de edad, en el mejor de los casos. Y en las hipoacusias neurosensoriales, comenzar siempre el estudio con una RM. Tampoco se debe olvidar que los niños pequeños necesitan sedación para la realización de estas pruebas, con los riesgos e incomodidades que ello implica⁸².

El «cuarto nivel diagnóstico» lo componen las pruebas de laboratorio y otras exploraciones complementarias. Entre ellas se incluyen: análisis de laboratorio, dirigidos a confirmar sospechas clínicas y síndromes asociados, así como la realización de ECG en pacientes con arritmias o síncope.

Además de todo lo descrito, y dada su relevancia, es importante destacar la obligatoriedad de una adecuada y completa exploración oftalmológica en todos los casos, dado que un tercio de niños con hipoacusia presentan alteraciones en esta exploración que, por otra parte, puede orientar hacia la etiología de la sordera.

Recomendaciones CODEPEH

La secuencia recomendada para el diagnóstico etiológico de la sordera infantil, de acuerdo con los distintos niveles de rentabilidad diagnóstica, de mayor a menor, es la siguiente ([fig. 4](#)):

- 1. Primer nivel diagnóstico:** anamnesis y exploración física. Realizar un árbol genealógico detallado a través de la historia familiar. Recoger datos acerca de factores de riesgo de hipoacusia. Tomar en consideración, dentro de la exploración física completa, datos acerca de estigmas relacionados con hipoacusias sindrómicas.
- 2. Segundo nivel diagnóstico.** Se debe buscar la etiología genética, de acuerdo con el algoritmo de la [figura 1](#). Remitir al paciente a una consulta de consejo genético. Con la intención de minimizar los costes del proceso, el primer paso recomendado es analizar la presencia de mutaciones en el gen GJB2 y de delecciones en GJB6. Si no es posible identificar la causa de la sordera tras el análisis de estos genes, el siguiente paso debe ser la secuenciación de un panel de genes. Ofrecer al paciente y a sus familiares la secuenciación de su exoma, destinado a identificar nuevos genes implicados en hipoacusias hereditarias, en los casos en los que, tras el adecuado proceso diagnóstico, no se ha identificado una causa de la sordera. No olvidar que un resultado negativo solo indica que no se ha detectado una mutación en los genes analizados, pero no excluye la posibilidad de que la causa de la sordera sea genética. Se debe investigar en la historia del paciente la existencia de estudios previos por PCR positivos para el CMV en las 3 primeras semanas de vida, lo que definiría la presencia de infección congénita. Se puede aprovechar la extracción sanguínea del estudio genético para la realización del estudio de la infección por CMV por PCR, en el caso de que este no se haya podido determinar con anterioridad, siendo conscientes

Diagnóstico etiológico de la sordera infantil

de que a partir de las 2-3 semanas de vida un resultado positivo a la presencia del virus tiene un valor para el diagnóstico de la infección congénita incierto. En casos de detección positiva, el estudio de la infección congénita debida a CMV se debería completar con la realización de PCR en muestras biológicas de las 3 primeras semanas de vida almacenadas o en la muestra de sangre seca de la prueba de metabolopatías del recién nacido, en el caso de que estén disponibles. En casos así confirmados se debe valorar la utilidad de iniciar tratamiento con valganciclovir. En caso de que la confirmación de la infección congénita no sea posible, el diagnóstico será de presunción y se basará en signos clínicos compatibles añadidos (problemas oculares, cerebrales, hematológicos) a juicio del facultativo, que decidirá la actitud a seguir. Hacer el seguimiento de los niños infectados por CMV de forma congénita, al menos durante 6 años, con revisiones más frecuentes a los más afectados, dado que la sordera por CMV congénito, que se presenta en niños tanto sintomáticos como asintomáticos, es fluctuante y con frecuencia posnatal.

3. **Tercer nivel diagnóstico.** Tanto la TC como la RM son métodos adecuados y, en distintas situaciones, complementarios para el diagnóstico etiológico de las hipoacusias infantiles. Considerar la técnica que conlleve la mínima radiación para el paciente a la hora de elegir el tipo de prueba a aplicar en el proceso diagnóstico. Tener en cuenta la edad del paciente y el momento más idóneo para la realización de las pruebas. En la patología malformativa del oído externo y del oído medio, la técnica de elección es la TC. Es aconsejable esperar a los 3 años de edad siempre que no se necesite por alguna otra causa. Es mejor utilizar la TC de tipo *Cone Beam CT*, dado que es la que emite la mínima radiación y es muy eficiente para el diagnóstico. La RM es la técnica de elección en las malformaciones del oído interno, CAI y cerebro. Teniendo en cuenta que las lesiones del oído interno son la causa más frecuente de hipoacusia neurossensorial infantil, la RM debe ser el primer estudio de imagen.
4. **Cuarto nivel diagnóstico.** Valorar la determinación de hormonas tiroideas, análisis de orina u otras determinaciones analíticas orientadas a la detección de síndromes concretos, según sospecha clínica. Valorar la realización de ECG en los niños sordos con síntomas.
5. **Exploración oftalmológica.** Siempre es necesaria la exploración oftalmológica complementaria, que puede además orientar hacia infecciones concretas o síndromes asociados a sordera.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2007;120:898–921.
2. Kochhar A, Hildebrand MS, Smith RJ. Clinical aspects of hereditary hearing loss. *Genet Med*. 2007;9:393–408.
3. Cabanillas Farpón R, Cadiñanos Bañales J. Hipoacusias hereditarias: asesoramiento genético. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2012;63:218–29.
4. Declau F, Boudewyns A, van den Ende J, Peeters A, van den Heyning P. Etiologic and audiologic evaluations after universal neonatal hearing screening: Analysis of 170 referred neonates. *Pediatrics*. 2008;121:1119–26.
5. Rangan S, Borgstein B, Lowe J. Deafness in children: A national survey of aetiological investigations. *BMJ Open*. 2012;2: e001174.
6. Alford RL, Arnos KS, Fox M, Lin JW, Palmer CG, Pandya A, et al., ACMG Working Group on Update of Genetics Evaluation Guidelines for the Etiologic Diagnosis of Congenital Hearing Loss; Professional Practice and Guidelines Committee. American College of Medical Genetics and Genomics guideline for the clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss. *Genet Med*. 2014;16:347–55.
7. Dyer JJ, Strasnick B, Jacobson JT. Teratogenic hearing loss: A clinical perspective. *Am J Otol*. 1998;19:671–8.
8. Badia Barnsell J, Figaró Voltà C, Domingo Puiggròs M, Aldecoa Bilbao V. Infecciones congénitas. *Pediatr Integral*. 2014;18:356–66.
9. Park AH, Duval M, McVicar S, Bale JF, Hohler N, Carey JC. A diagnostic paradigm including cytomegalovirus testing for idiopathic pediatric sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 2014;124:2624–9.
10. Goderis J, de Leenheer E, Smets K, van Hoecke H, Keymeulen A, Dhooge I. Hearing loss and congenital CMV infection: A systematic review. *Pediatrics*. 2014;134:972–82.
11. Botet F, Figueras Aloy J, Sánchez Luna M. Cribado universal de infección por citomegalovirus en prematuros de menos de 1.500 g. *An Pediatr*. 2015;83:69.
12. Gunkel J, Wolfs TF, Nijman J, Schuurman R, Verboon-Maciolek MA. Urine is superior to saliva when screening for postnatal CMV infections in preterm infants. *J Clin Virol*. 2014;61:61–4.
13. Ross SA, Ahmed A, Palmer A, Michaels MG, Sánchez PJ, Stewart A, et al. Urine collection method for the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:903–5.
14. Cardoso ES, Jesus Bruna LS, Gomes Luciano GS, Sousa Sandra MB, Gadelha Sandra R, Marin Lauro J. The use of saliva as a practical and feasible alternative to urine in large-scale screening for congenital cytomegalovirus infection increases inclusion and detection rates. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48:206–7.
15. Boppana SB, Ross SA, Novak Z, Shimamura M, Tolan RW Jr, Palmer AL, et al. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA*. 2010;303:1375–82.
16. Koontz D, Baecher K, Amin M, Nikolova S, Gallagher M, Dollard S. Evaluation of DNA extraction methods for the detection of *Cytomegalovirus* in dried blood spots. *J Clin Virol*. 2015;66:95–9.
17. Dahle AJ, McCollister FP. Audiological findings in children with neonatal herpes. *Ear Hear*. 1988;9:256–8.
18. Cohen BE, Durstenfeld A, Roehm PC. Viral causes of hearing loss: A review for hearing health professionals. *Trends Hear*. 2014;18:1–17.
19. Pickett BP, Ahlstrom K. Clinical evaluation of the hearing-impaired infant. *Otolaryngol Clin North Am*. 1999;32: 1019–35.
20. Lin JW, Chowdhury N, Mody A, Tonini R, Emery C, Haymond J, et al. Comprehensive diagnostic battery for evaluating sensorineural hearing loss in children. *Otol Neurotol*. 2011;32: 259–64.
21. Robin NH, Prucka SK, Woolley AL, Smith RJ. The use of genetic testing in the evaluation of hearing impairment in a child. *Curr Opin Pediatr*. 2005;17:709–12.
22. Sanger F, Coulson AR. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol*. 1975;94:441–8.

23. Shearer AE, Black-Ziegelbein EA, Hildebrand MS, Eppsteiner RW, Ravi H, Joshi S, et al. Advancing genetic testing for deafness with genomic technology. *J Med Genet.* 2013;50:627–34.
24. Rehm HL. Disease-targeted sequencing: A cornerstone in the clinic. *Nat Rev Genet.* 2013;14:295–300.
25. Jamuar SS, Tan EC. Clinical application of next-generation sequencing for Mendelian diseases. *Hum Genomics.* 2015;9:10.
26. Atik T, Bademci G, Diaz-Horta O, Blanton SH, Tekin M. Whole-exome sequencing and its impact in hereditary hearing loss. *Genet Res (Camb).* 2015;97:e4.
27. Shearer AE, Smith RJ. Massively parallel sequencing for genetic diagnosis of hearing loss: The new standard of care. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;153:175–82.
28. Schrauwen I, Sommen M, Corneveaux JJ, Reiman RA, Hackett NJ, Claes C, et al. A sensitive and specific diagnostic test for hearing loss using a microdroplet PCR-based approach and next generation sequencing. *Am J Med Genet A.* 2013;161A:145–52.
29. Gu X, Guo L, Ji H, Sun S, Chai R, Wang L, et al. Genetic testing for sporadic hearing loss using targeted massively parallel sequencing identifies 10 novel mutations. *Clin Genet.* 2015;87:588–93.
30. Brownstein Z, Friedman LM, Shahin H, Oron-Karni V, Kol N, Abu Rayyan A, et al. Targeted genomic capture and massively parallel sequencing to identify genes for hereditary hearing loss in Middle Eastern families. *Genome Biol.* 2011;12:R89.
31. Vona B, Muller T, Nanda I, Neuner C, Hofrichter MA, Schroder J, et al. Targeted next-generation sequencing of deafness genes in hearing-impaired individuals uncovers informative mutations. *Genet Med.* 2014;16:945–53.
32. Cabanillas R, Cadinanos J, Villamey tide JA, Perez M, Longo J, Richard JM, et al. Nestor-Guillermo progeria syndrome: A novel premature aging condition with early onset and chronic development caused by BANF1 mutations. *Am J Med Genet A.* 2011;155A:2617–25.
33. Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med.* 2013;15:565–74.
34. Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, Berg JS, Brown KK, Deignan JL, et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med.* 2013;15:733–47.
35. Kenneson A, Van Naarden Braun K, Boyle C. GJB2 (connexin 26) variants and nonsyndromic sensorineural hearing loss: A HuGE review. *Genet Med.* 2002;4:258–74.
36. Lemmerling M, Foer B. Temporal Bone Imaging. eBooks. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2015.
37. Mafong DD, Shin EJ, Lalwani AK. Use of laboratory evaluation and radiologic imaging in the diagnostic evaluation of children with sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* 2002;112:1–7.
38. Sando I, Shibahara Y, Takagi A, Takahara T, Yamaguchi N. Frequency and localization of congenital anomalies of the middle and inner ears: A human temporal bone histopathological study. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol.* 1998;16:1–22.
39. Deklerck AN, Acke FR, Janssens S, de Leenheer EM. Etiological approach in patients with unidentified hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79:216–22.
40. Casselman JW, Kuhweide R, Ampe W, D'Hont G, Offeciers EF, Faes WK, et al. Inner ear malformations in patients with sensorineural hearing loss: Detection with gradient-echo (3DFT-CISS) MRI. *Neuroradiology.* 1996;38:278–86.
41. Laury AM, Casey S, McKay S, Germiller JA. Etiology of unilateral neural hearing loss in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73:417–27.
42. Singh D, Hsu CC, Kwan GN, Korah I. Pontine tegmental cap dysplasia: MR evaluation of vestibulocochlear neuropathy. *J Neuroimaging.* 2015;25:1038–43.
43. Palmer CG, Martinez A, Fox M, Zhou J, Shapiro N, Sininger Y, et al. A prospective, longitudinal study of the impact of GJB2/GJB6 genetic testing on the beliefs and attitudes of parents of deaf and hard-of-hearing infants. *Am J Med Genet A.* 2009;149A:1169–82.
44. Muller U, Barr-Gillespie PG. New treatment options for hearing loss. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14:346–65.
45. Yu Q, Wang Y, Chang Q, Wang J, Gong S, Li H, et al. Virally expressed connexin26 restores gap junction function in the cochlea of conditional Gjb2 knockout mice. *Gene Ther.* 2014;21:71–80.
46. MacLaren RE, Groppe M, Barnard AR, Cottriall CL, Tolmachova T, Seymour L, et al. Retinal gene therapy in patients with choroideremia: Initial findings from a phase 1/2 clinical trial. *Lancet.* 2014;383:1129–37.
47. Jacobson SG, Cideciyan AV, Roman AJ, Sumaroka A, Schwartz SB, Heon E, et al. Improvement and decline in vision with gene therapy in childhood blindness. *N Engl J Med.* 2015;372:1920–6.
48. Gallo-Teran J, Morales-Angulo C, Rodriguez-Ballesteros M, Moreno-Pelayo MA, del Castillo I, Moreno F. Prevalence of the 35delG mutation in the GJB2 gene, del (GJB6-D13S1830) in the GJB6 gene, Q82X in the OTOF gene and A1555G in the mitochondrial 12S rRNA gene in subjects with non-syndromic sensorineural hearing impairment of congenital/childhood onset. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2005;56:463–8.
49. Del Castillo FJ, Rodriguez-Ballesteros M, Alvarez A, Hutchins T, Leonardi E, de Oliveira CA, et al. A novel deletion involving the connexin-30 gene, del (GJB6-d13s1854), found in trans with mutations in the GJB2 gene (connexin-26) in subjects with DFNB1 non-syndromic hearing impairment. *J Med Genet.* 2005;42:588–94.
50. Behar DM, Davidov B, Brownstein Z, Ben-Yosef T, Avraham KB, Shohat M. The many faces of sensorineural hearing loss: One founder and two novel mutations affecting one family of mixed Jewish ancestry. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2014;18:123–6.
51. Lu Y, Zhou X, Jin Z, Cheng J, Shen W, Ji F, et al. Resolving the genetic heterogeneity of prelingual hearing loss within one family: Performance comparison and application of two targeted next generation sequencing approaches. *J Hum Genet.* 2014;59:599–607.
52. Wei X, Sun Y, Xie J, Shi Q, Qu N, Yang G, et al. Next-generation sequencing identifies a novel compound heterozygous mutation in MYO7A in a Chinese patient with Usher Syndrome 1B. *Clin Chim Acta.* 2012;413:1866–71.
53. Young TL, Ives E, Lynch E, Person R, Snook S, MacLaren L, et al. Non-syndromic progressive hearing loss DFNA38 is caused by heterozygous missense mutation in the Wolfram syndrome gene WFS1. *Hum Mol Genet.* 2001;10:2509–14.
54. Tekin D, Tutar E, Ozturkmen Akay H, Blanton S, Foster J 2nd, Tekin M. Comprehensive genetic testing can save lives in hereditary hearing loss. *Clin Genet.* 2014;87:190–1.
55. Shearer AE, DeLuca AP, Hildebrand MS, Taylor KR, Gurrola J 2nd, Scherer S, et al. Comprehensive genetic testing for hereditary hearing loss using massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:21104–9.
56. Ji H, Lu J, Wang J, Li H, Lin X. Combined examination of sequence and copy number variations in human deafness genes improves diagnosis for cases of genetic deafness. *BMC Ear Nose Throat Disord.* 2014;14:9.
57. Shearer AE, Kolbe DL, Azaiez H, Sloan CM, Frees KL, Weaver AE, et al. Copy number variants are a common cause of non-syndromic hearing loss. *Genome Med.* 2014;6:37.
58. Madden C, Halsted M, Meinzen-Derr J, Bardo D, Boston M, Arjmand E, et al. The influence of mutations in the SLC26A4 gene on the temporal bone in a population with enlarged vestibular aqueduct. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133:162–8.
59. Chiang CE. Congenital and acquired long QT syndrome. Current concepts and management. *Cardiol Rev.* 2004;12:222–34.
60. Karlstrom E, Hellström S, Lewensohn-Fuchs I, Carlsson-Hansén E, Carlsson PI, Engman ML. Congenital cytomegalovirus infection

Diagnóstico etiológico de la sordera infantil

- a common cause of hearing loss of unknown aetiology. *Acta Paediatr.* 2012;101:e357–62.
61. Lim BG, Clark RH, Kelleher AS, Lin Z, Spitzer AR, Pediatrix SoundGene® Study Group Principal Investigators and Contributors. Utility of genetic testing for the detection of late-onset hearing loss in neonates. *Am J Audiol.* 2013;22: 209–15.
 62. Alarcón Allen A, Baquero-Artigao F. Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc).* 2011;74:52.e1–13.
 63. De Vries JJ, Vesseur A, Rotteveel LJ. Cytomegalovirus DNA detection in dried blood spots and perilymphatic fluids from pediatric and adult cochlear implant recipients with prelingual deafness. *J Clin Virol.* 2013;56:113–7.
 64. Kohda C, Chiba N, Shimokoba K, Mizuno K, Negoro T. A simple smart amplification assay for the rapid detection of human cytomegalovirus in the urine of neonates. *J Virol Methods.* 2014;208:160–5.
 65. Choi KY, Schimmenti LA, Jurek AM, Sharon B, Daly K, Khan C, et al. Detection of cytomegalovirus DNA in dried blood spots of Minnesota infants who do not pass newborn hearing screening. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:1095–8.
 66. Williams EJ, Gray J, Luck S, Atkinson C, Embleton N, Kadamburi S, et al. First estimates of the potential cost and cost saving of protecting childhood hearing from damage caused by congenital CMV infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100:F501–6.
 67. Williams EJ, Kadamburi S, Berrington JE, Luck S, Atkinson C, Walter S, et al. Feasibility and acceptability of targeted screening for congenital CMV-related hearing loss. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99:F230–6.
 68. Kadamburi S, Luck S, Davis A, Williams E, Berrington J, Griffiths P, et al. Clinically targeted screening for congenital CMV — potential for integration into the National Hearing Screening Programme. *Acta Paediatr.* 2013;102:928–33.
 69. Kadamburi S, Luck S, Davis A, Walter S. Evaluating the feasibility of integrating salivary testing for congenital CMV into the Newborn Hearing Screening Programme in the UK. *Eur J Pediatr.* 2015;174:1117–21.
 70. Barkai G, Ari-Even Roth D, Barzilai A, Tepperberg-Oikawa M, Mendelson E, Hildesheimer M, et al. Universal neonatal cytomegalovirus screening using saliva — report of clinical experience. *J Clin Virol.* 2014;60:361–6.
 71. Cannon MJ, Griffiths PD, Aston V, Rawlinson WD. Universal newborn screening for congenital CMV infection: What is the evidence of potential benefit. *Rev Med Virol.* 2014;24:291–307.
 72. Botet F, Figueras Aloy J, Álvarez E, de Alba C, Dorronsolo I, Echaniz Urcelay I, et al. cribado universal de infección por citomegalovirus en prematuros de menos de 1.500g. *An Pediatr.* 2014;81, 256.e1–4.
 73. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med.* 2015;372:933–43.
 74. Toumpas CJ, Clark J, Harris A, Beswick R, Nourse CB. Congenital cytomegalovirus infection is a significant cause of moderate to profound sensorineural hearing loss in Queensland children. *J Paediatr Child Health.* 2014, <http://dx.doi.org/10.1111/jpc.12776> [Epub ahead of print].
 75. Smiechura M, Strużycka M, Konopka W. Congenital and acquired cytomegalovirus infection and hearing evaluation in children. *Otolaryngol Pol.* 2014;68:303–7.
 76. Nuñez-Ramos R, Bucerril J, Blázquez D, Rojo P, de Vergas J, Folgueira D, Grupo de Estudio del CMV del Hospital 12 de Octubre. Early diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: Lost opportunities. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:93–6.
 77. Wang D, Fu TM. Progress on human cytomegalovirus vaccines for prevention of congenital infection and disease. *Curr Opin Virol.* 2014;6:13–23.
 78. Schleiss MR. Developing a vaccine against congenital cytomegalovirus (CMV) infection: What have we learned from animal models? Where should we go next? *Future Virol.* 2013;8:1161–82.
 79. Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *Am J Roentgenol.* 2001;176:289–96.
 80. Thomas KE, Parnell-Parmley JE, Haidar S, Moineddin R, Charkot E, BenDavid G, et al. Assessment of radiation dose awareness among pediatricians. *Pediatr Radiol.* 2006;36:823–32.
 81. Lee CI, Haims AH, Monico EP, Brink JA, Forman HP. Diagnostic CT scans: Assessment of patient, physician, and radiologist awareness of radiation dose and possible risks. *Radiology.* 2004;231:393–8.
 82. Coté CJ, Wilson S, American Academy of Pediatrics, American Academy of Pediatric Dentistry. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: An update. *Pediatrics.* 2006;118:2587–602.