

Estrategia Diagnóstica a Seguir en la Investigación de la Hipoacusia en la Infancia

José Faibes Lubianca Neto

Este capítulo está basado en 3 conjeturas: (1) la sordera es común, (2) la etiología básica varía alrededor de todo el mundo y (3) la estrategia diagnóstica debe ser secuencial tomando en cuenta la lateralidad y la severidad de la pérdida auditiva.

1) La sordera es frecuente

La sordera es el déficit sensitivo más común y su prevalencia es alta. Aproximadamente 1:1000 de los recién nacidos tienen una pérdida auditiva severa. Hasta el final de la infancia alrededor de 2 por cada 1.000 niños desarrollarán una pérdida auditiva significativa. La Organización Mundial de la Salud estima que al menos 250 millones de personas alrededor del mundo tienen sordera. Dos terceras parte de ellos (aproximadamente 165 millones) viven en países subdesarrollados.

2) La etiología varía alrededor del mundo

En los países subdesarrollados, los factores ambientales son los más importantes en la etiología de la sordera. En Nicaragua, factores perinatales, ototoxicidad y meningitis son las causas más importantes de pérdidas auditivas. En Salvador, una ciudad en el noroeste de Brasil, por ejemplo, la rubéola materna y la meningitis son los factores causales más importantes. En Belém do Pará, una ciudad al norte de Brasil, entre 150 pacientes evaluados, la rubéola congénita, la meningitis y la ototoxicidad fueron menos frecuentes que las causas desconocidas.

En los países desarrollados otros virus parecen ser más importantes en la génesis de la sordera. Este es el caso de la infección por citomegalovirus, probablemente porque los programas de vacunación pública contra la rubéola en esos países ya han sido implementados exitosamente y además porque la investigación sistemática y mejores herramientas de diagnóstico están disponibles con mayor frecuencia. Al momento del nacimiento en los países desarrollados, alrededor del 21% del total de las causas de deficiencia auditiva son debidas al citomegalovirus, mientras que el número correspondiente a niños mayores de 4 años es del 25%. Los estudios indican que la etiología genética es la causa predominante de la sordera pre-lingual en países desarrollados. Al nacer, las causas genéticas son ya las responsables del 68% de los casos de sordera y después de los 4 años éstas representan el 54% de los casos.

La sordera genética puede ser sindrómica o no sindrómica. Es muy improbable que nosotros no reconociéramos e investigáramos un caso de sordera sindrómica, porque los hallazgos en los pacientes son muy llamativos. Este es el caso de la insuficiencia renal asociada con el síndrome de Alport, las malformaciones del arco branquial en el síndrome oto-branquio-renal, los episodios de síncope asociado con el síndrome Jervell & Lange-Nielsen, el bocio típico del síndrome de Pendred, la ceguera secundaria a retinitis pigmentosa del síndrome de Usher,

los problemas de pigmentación (mechón de cabello blanco, vitiligo, etc) y distopia cantorum asociada con el Síndrome de Waardenburg y por las malformaciones craneofaciales del síndrome de Treacher Collins y de Crozon, por ejemplo.

La dificultad con la identificación temprana de la sordera ocurre con los niños no sindrómicos. La ciencia de la genética molecular de la sordera no sindrómica es prácticamente una nueva ciencia que se expande rápidamente “a la velocidad del sonido”. En 1992 se publicó el primer estudio y solo en 1997 fue clonado el primer gen no sindrómico, el gen de la conexina 26. Hasta ahora aproximadamente 50 genes han sido clonados. El gen de la conexina 26 es el más importante para que esta entidad ocurra con alta frecuencia. Se especula que es el responsable de más del 80% de los casos con pérdida auditiva no sindrómica autosómica recesiva (DFNB1). Es un hecho interesante el que en italianos la mutación responsable es el 35G en el 85% de los casos. En Brasil, un estudio realizado en Campinas (una ciudad en la región sureste) demostró que ésta mutación es la causa del 80% de los casos brasileños de DFNB1. Lo más importante es el hallazgo de que del 10-30% de todos los casos con pérdidas auditivas profundas sensorineurales pre-linguales, al menos en los países desarrollados, son causados por mutaciones en el gen de la conexina 26. Nosotros debemos hacer énfasis en explicar que la distancia geográfica no tiene ninguna relación con la distancia genética. Por lo tanto los descendientes europeos tienen inclinación a repetir la herencia genética, aun cuando vivan en las Américas. Más del 3% de la población tiene este gen heterocigóticamente. En São Paulo se realizó un estudio que incluyó a 620 neonatos seleccionados aleatoriamente y se demostró el gen en 6 recién nacidos, con una prevalencia de 1:103.

El segundo gen en frecuencia es el PDS, asociado al Síndrome de Pendred (pérdida auditiva sensorineural severa a profunda con ó sin bocio). Característicamente, más allá de las malformaciones de la cóclea, en la tomografía computarizada (TC) se observará un acueducto vestibular dilatado, que es la pista diagnóstica más importante en individuos sin bocio. Esta puede aparecer en el 80% de los casos. Sin embargo de todos los niños quienes tienen en su TC un acueducto vestibular dilatado, alrededor de un 20% de los mismos tendrá mutaciones en el gen PDS.

3) La estrategia diagnóstica necesita ser secuencial tomando en cuenta la lateralidad y severidad de la pérdida auditiva

Una historia clínica detallada es el paso inicial indispensable de la investigación etiológica de la sordera en niños. Se deben investigar detalladamente los factores de riesgos para la sordera. Unos de los más importantes recursos nemotécnicos están contenidos en HEARING y SCRATCH.

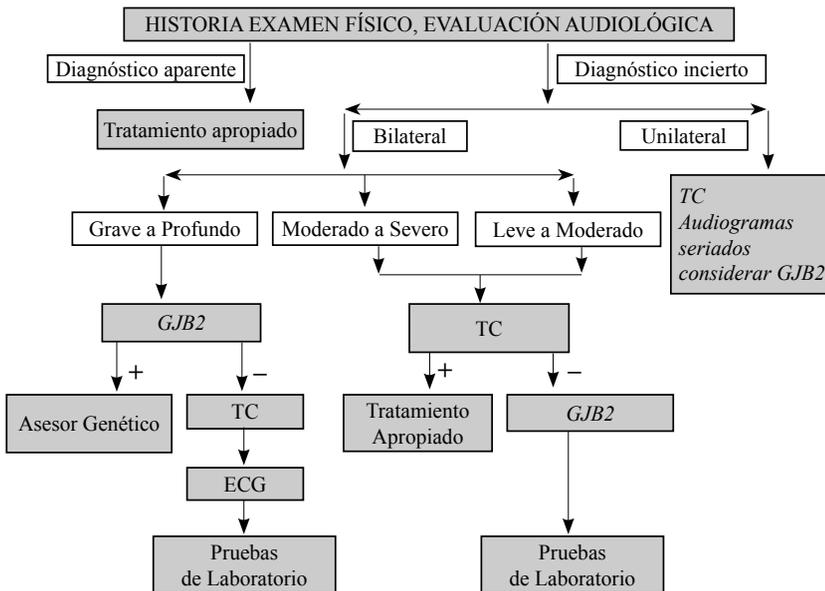
- A. “HEARING” donde las iniciales se corresponden respectivamente con: **H**istoria de sordera en la familia, **E**ar (oído), nariz y garganta (malformaciones), **A**noxia, **R**x con ototóxicos, **I**nfecciones, **N**eonatal que necesitó cuidados intensivos y **G** (Growth) retardo del crecimiento (peso menor del 1500gr)
- B. “SCRATCH” donde las iniciales corresponden respectivamente a **S**ífilis, **C**itomegalovirus, **R**ubéola, **A**IDS (SIDA), **T**oxoplasmosis, **C**oxsackie y **H**erpes.

En 22-35% de los casos, la causa de la sordera puede ser atribuida a algunos de estos factores de riesgos sumándole a ello el abuso materno de drogas (alcohol, cocaína, misoprostol) y la exposición a drogas teratogénicas.

El próximo paso en la investigación son las pruebas de laboratorio. Pruebas sanguíneas simultáneas, apoyado su uso por diversos autores, quienes basan su investigación en protocolos estándar que incluyen conteo sanguíneo completo, glicemia, eritrosedimentación, factor anti-nuclear, factor reumatoideo, VDRL, colesterol, triglicéridos, creatinina, T3, T4, TSH y urea. Adicionalmente estos autores apoyan la inclusión de urinálisis, ECG, pruebas de imagen tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) y rastreo genético además de una evaluación oftalmológica de rutina. Sin embargo recientes evidencias han mostrado un reducido beneficio para estos protocolos estándar anteriormente señalados.

Un estudio retrospectivo realizado por Mafong y colaboradores en 2002, quienes evaluaron 114 niños con media de edad de 9 años, mostró que, de todas las pruebas solicitadas simultáneamente, ninguna contribuyó a diagnosticar la etiología básica de la sordera en los pacientes por ellos evaluados. En otro estudio del 2004 efectuado por Preciado y colaboradores (**Figura 1**) que estudió a 474 pacientes con una edad media de 5.8 años, los hallazgos fueron similares, con la excepción de 2 pacientes en los cuales el ECG estableció el diagnóstico de Síndrome de Jervel y Lange-Nielsen. Sin embargo estos 2 pacientes tenían una sospecha de éste diagnóstico a través de una historia familiar de síncope.

Figura 1: Estrategia secuencial para detectar pérdidas auditivas



Posteriormente un estudio del 2005 por el mismo grupo de investigadores evaluando prospectivamente una muestra de 150 niños con una edad media de 4.8 años, confirmó los hallazgos previos en cuanto a que las pruebas simultáneas previamente citadas no contribuyeron a esclarecer el diagnóstico etiológico en ninguno de los pacientes analizados.

La conclusión a la luz de la evidencia actual es que los exámenes sanguíneos de rutina solicitados tienen una baja eficacia en el diagnóstico de la sordera. Sin embargo si la investigación se dirige hacia los hallazgos en la historia familiar y en el examen físico, podrían ser halladas las bases etiológicas en algunos pacientes, ahorrando con esta estrategia muchos recursos financieros. La excepción sería para la evaluación oftalmológica y el ECG. La razón para el examen rutinario oftalmológico no es solo para los casos de Síndrome de Usher sino que existe una alta prevalencia de defectos refractarios (15 a 20%) en la población sorda que pueden ser hallados y tratados oportunamente. El ECG puede diagnosticar el Síndrome de Jervel and Lange-Nielsen, un hallazgo que puede salvar vidas. Este examen se justifica cuando hay historia de síncope en el paciente.

En relación a las pruebas imagenológicas, estas sí, parece que tienen un gran valor diagnóstico. Los 3 estudios mencionados anteriormente también avalan el valor de estas pruebas en el diagnóstico de la sordera. En el 39% de los niños evaluados en el primer estudio, el estudio del TC diluyó el diagnóstico, mostrando una dilatación del acueducto vestibular como el hallazgo más común. En el otro estudio retrospectivo alrededor del 27% de los pacientes tenían una imagen positiva en la TC. Los hallazgos positivos tomográficos más frecuentes ocurren en pacientes con sordera unilateral. Nuevamente la dilatación del acueducto vestibular fue el hallazgo más habitual encontrado, responsable del 67% de las anomalías tomográficas en estos pacientes. Finalmente, en un estudio prospectivo, la prevalencia de positividad fue del 30% y mostró los mayores resultados en los casos de sordera unilateral.

En conclusión, la efectividad de las investigaciones genéticas también fue evaluada en los 2 estudios citados con anterioridad. Ellos investigaron la presencia de mutaciones en el gen de la conexina 26. El primer estudio con 61 pacientes, mostró que 29 niños (18%) fueron positivos de alguna mutación. Un hallazgo específico llamó la atención: en los casos de pérdida auditiva unilateral, los resultados positivos en las pruebas genéticas fueron de un 0%, mientras que el 38% de los casos bilaterales con pérdidas de severa a profunda fueron positivas siendo la mutación de 35G la más prevalente. En el estudio prospectivo, la prevalencia global de la mutación bi-alélica fue del 12% en el total de 150 pacientes. El mismo resultado fue hallado en lo concerniente a la lateralidad de la pérdida auditiva: una prevalencia de 0% en casos de sordera unilateral y 22% en casos de pérdidas auditivas bilaterales severa y profunda.

Para resumir los resultados de los estudios prospectivos anteriormente señalados podemos referir que los dos exámenes con un alto rendimiento diagnóstico en cuanto al diagnóstico etiológico de la sordera fueron el estudio de mutaciones en el gen de la conexina 26 el 12% de los casos y la TC en el 30% de los mismos. Quizás el descubrimiento más importante de este estudio que realizó

una evaluación por etapas utilizando la regresión logística en el análisis de los resultados fue la capacidad de predecir los resultados negativos de los exámenes realizados posteriormente en casos inicialmente positivos para las mutaciones o para la tomografía. Solamente un paciente con una mutación en el gen de la conexina 26 tenía una TC positiva. La conclusión es que no existe necesidad de solicitar una TC en casos positivos para esa mutación y por otra parte no existe necesidad de solicitar pruebas genéticas en los casos que hayan demostrado previamente una anomalía en el acueducto vestibular mediante la TC. La reducción estimada en los costos usando este paradigma está en el orden de los US \$24.420 por cada 100 niños examinados con TC.

Conclusiones

Tomando en cuenta la mejor evidencia disponible, nosotros sugerimos el algoritmo presentado anteriormente, de Preciado y colaboradores (**Figura 1**). La característica principal es la estrategia secuencial y no la simultánea teniendo en cuenta la lateralidad y severidad de la pérdida auditiva. El primer y más importante paso es la realización de una historia clínica completa y abarcadora, un buen examen físico y una evaluación audiológica adecuada que son esenciales. Las pruebas de laboratorio pasan de realizarse al principio a ser el paso final, siempre precedidas por TC y pruebas genéticas. Si estas dos pruebas son negativas entonces deberán realizarse las pruebas de laboratorio, siempre guiadas por los hallazgos de la historia clínica y el examen físico. La excepción es el ECG que podría salvar vidas si se diagnostica el Síndrome de Jervel y Lange-Nielsen.

Lecturas recomendadas

1. Smith RJH, Bale JM, White KR. Sensorineural hearing loss in children. *Lancet* 2005; 365: 879-90.
2. Mafong DD, Shini 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.
3. Preciado DA, Lim LH, Cohem AP, Madden C, Myer D, Ngo C, et al. A diagnostic paradigm for childhood idiopathic sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131: 804-9.
4. Preciado DA, Lawson L, Madden C, Myer D, Ngo C, Bradshaw JK. Improved diagnostic effectiveness with a sequential diagnostic paradigm in idiopathic pediatric sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2005; 26: 610-15.
5. Morzaria S, Westerberg BD, Kozak FK. Evidence-based algorithm for the evaluation of a child with bilateral sensorineural hearing loss. *J Otolaryngol* 2005; 34: 297-303.
6. Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening: a silent revolution. *New Engl J Med* 2006; 354: 2151-64.