

La Evolución de los Algoritmos Diagnósticos para la Pérdida Auditiva Sensorineural Pediátrica

Daniela Carvalho y Bryan Liming

La incidencia de las sordera congénitas se sabe que es de alrededor de 1-3/1000 recién nacidos. La incidencia aumenta en niños mayores debido a las pérdidas auditivas sensorineurales progresivas (SNHL por sus siglas en inglés), y a las causas adquiridas, tales como la meningitis, los traumas y aquellas pérdidas auditivas inducidas por el ruido. Como médicos, sabemos que es extremadamente importante tratar a los niños con pérdidas auditivas tan pronto como sea posible, para maximizar su potencial en el desarrollo del habla y el lenguaje. Desde la perspectiva de los padres, sin embargo, la primera pregunta que surge a menudo es: “¿por qué mi niño tiene una pérdida auditiva?”

Para responder a esta pregunta necesitamos mirar a los cambios en los algoritmos diagnósticos que han ocurrido durante la última mitad del siglo XX, y la primera década del siglo XXI. Antes del descubrimiento de las pérdidas auditivas relacionadas con la conexina al final de los noventas, el algoritmo diagnóstico para las pérdidas auditiva realmente se concentraba en identificar formas sindrómicas de pérdida auditiva, buscando brindar tratamiento médico óptimo para las co-morbilidades asociadas con la pérdida auditiva sindrómica. Aún después del descubrimiento de las pérdidas auditivas relacionadas con la conexina, los escaneos por TAC eran la modalidad diagnóstica más comúnmente usada, y las pruebas genéticas eran escasas, caras y poco exactas. El paradigma diagnóstico favorecía el enfoque de tipo “escopetazo”, y utilizaba pruebas diagnósticas como el ECG (para descartar un Jervell-Lange-Nielsen), pruebas de orina, pruebas de función tiroidea y otras pruebas de laboratorio. Todas estas pruebas era guiadas y se hacían en conjunto con una historia clínica y un examen físico exhaustivos para evaluar cualquier rasgo sindrómico posible y cualquier evidencia de infecciones congénitas. Con el advenimiento de pruebas genéticas más económicamente asequibles para *GJB2*, y con el reconocimiento de que era un contribuyente mayor para las pérdidas auditiva congénitas, se crearon nuevos paradigmas que usaban pruebas genéticas como el primer paso en la investigación de hipoacusias sensorineurales idiopáticas bilaterales. En el 2005, Preciado *et al.* propusieron un algoritmo en el que una prueba genética de gen único para *GJB2* era integrada como el rasgo prominente del diagnóstico de la hipoacusia¹. Este algoritmo recomendó un tamiz por *GJB2* para todos los pacientes con SNHL severa a profunda, bilateral, no sindrómica. También recomendó un escaneo por TAC para los pérdidas auditiva unilaterales, así como en SNHL leves a moderada-severas. El tamiz por *GJB2* también fue recomendado para pacientes con SNHL bilateral (moderada-severa a leve) con un escaneo negativo por TAC. Todos estos algoritmos fueron ganando aceptación y fueron implementados; sin embargo, existió un reconocimiento en aumento de que

el enfoque de “un tamaño le sirve a todos” para el diagnóstico de la sordera era una “sobre-simplificación”. Emergió información de que en poblaciones caucásicas, las pruebas de conexina podían ser positivas hasta en 15-40% de los pacientes. Sin embargo, las pérdidas auditivas relacionadas con conexina están presentes en el 4% de los africanos y el 11.5% de los individuos hispánicos con pérdidas auditiva congénitas.^{2,3} Por tanto, el trabajo diagnóstico debe ser guiado no solo por el examen físico, pero por la composición étnica y demográfica del paciente.

El algoritmo diagnóstico para la pérdidas auditivas congénitas continúa variando significativamente entre instituciones y áreas geográficas. Conforme se fue incrementando la implementación de pruebas genéticas, una gran cantidad de datos estuvieron disponibles en relación con el fenotipo de los pacientes con diferentes mutaciones del *GJB2*. El análisis de estos datos llevó a la capacidad de predecir el posible grado de pérdida auditiva y las posibilidades de progresión, con base a la mutación específica.⁴ Esta información de predicción está ahora disponible para una gran variedad de diagnósticos genéticos y un diagnóstico genético para ser usado para crear representaciones tri-dimensionales de umbrales promedio específicos para genes, a lo largo del tiempo. Esto permite una consejería más informada y una mejor preparación del paciente. Debe entenderse, sin embargo, que las pruebas genéticas individuales solas rinden un bajo índice diagnóstico en la mayoría de las poblaciones de pacientes. Desde la perspectiva poblacional, la sordera es una condición genéticamente heterogénea.

Con una explosiva revolución en técnicas genéticas de punta, tales como la secuenciación paralela masiva y el enriquecimiento genómico dirigido, la evaluación comprensiva genéticas (CGT por sus siglas en inglés) para la sordera se está convirtiendo rápidamente en el estándar de manejo para el estudio de las pérdidas auditivas sensorineurales bilaterales⁵. Existen varios paneles comprensivos de pruebas genéticas en oferta, que permiten la evaluación simultánea de un gran número de genes. Algunas de estas pruebas evalúan hasta 133 mutaciones asociadas con pérdidas auditivas sindrómicas y no sindrómicas, incluyendo los síndromes de Usher y Pendred.

La evaluación comprensiva genética brinda la tasa diagnóstica más alta para cualquier prueba disponible de sordera, especialmente cuando la prueba es guiada por el examen físico, la etnia del paciente y el fenotipo audiológico. Sin embargo, aún las pruebas genéticas más avanzadas brindan un diagnóstico de la causa de una pérdida auditiva en menos de 2/3 de los pacientes. La evaluación genética comprensiva está limitada en la disponibilidad relativa a pruebas de un solo gen. Aunque se considera a menudo que esto adiciona costo a la batería diagnóstica, cuando se usa el CGT como paso inicial en el algoritmo diagnóstico, al final es menor costoso que con el algoritmo tradición de “escopetazo”, que utiliza imágenes, pruebas genéticas secuenciales dirigidas, y el ECG.

El enfoque diagnóstico y los resultados esperados puede ser refinados ulteriormente con base en etnia y en el fenotipo clínico. Por ejemplo, en una serie de 1.119 pacientes que se sometieron una evaluación genética comprensiva, la tasa

diagnóstica fue de 72% para paciente con etnias del Medio Oriente, pero menos del 40% en pacientes con etnia hispánica. Más aún, en el contexto de la sordera unilateral, la evaluación genética comprehensiva tiene una tasa de diagnóstico del 2% y no está indicada en este contexto. Por tanto, la emoción alrededor de la evaluación genética debe interpretarse a la luz del fenotipo del paciente.

En situaciones donde la evaluación genética comprehensiva no está disponible o es prohibitivamente cara, las pruebas genéticas dirigidas para la mutaciones comunes del GJB2/GJB6 pueden ser útiles en la evaluación de hipoacusias sensorineurales congénitas. Pruebas genéticas dirigidas de gen único, como cualquier porción de la evaluación global, deberán ser guiadas por el examen físico y la etnia. En ausencia de una CGT, las imágenes juegan un mayor papel en el diagnóstico, así como en la consejería y en la planificación de un implante coclear. Aunque de relativamente baja utilidad para hipoacusias simétricas bilaterales, las imágenes del hueso temporal son útil en la evaluación de hipoacusias sensorineurales unilaterales o asimétricas, para descartar un acueducto vestibular agrandado, una hipoplasia o aplasia del nervio coclear, y otras malformaciones cócleo-vestibulares. La resonancia magnética nuclear (MRI por sus siglas en inglés) evita los riesgos asociados con los escaneos por TAC y la radiación ionizante, pero a menudo requiere de anestesia general. El MRI mostrará la mayoría de las anomalías del desarrollo cócleo-vestibular así como la condición del complejo del VIII par craneal. Las imágenes no necesitan hacerse en el periodo neonatal dado que esto aumenta el riesgo para el paciente. (**Figura 1**).

Las pérdidas auditivas congénitas de causa adquirida no debe ser pasadas por alto. Mientras que el 60-80% de las hipoacusias congénitas en países desarrollados es genética, lo opuesto es cierto en los países subdesarrollados, con hasta un 80% de los pacientes con hipoacusias congénitas debida a causas adquiridas.

Recientemente, el citomegalovirus (CMV) se ha convertido en el centro de atención en la evaluación de causas adquiridas de sordera congénita. El CMV es conocido por causar hasta un 20% de todas las hipoacusias congénitas en los Estados Unidos. Esta prevalencia es posiblemente mayor en países de América Latina y del África, dada la alta seroprevalencia de CMV en estas poblaciones⁷. Los estudios han mostrado que en niños con CMV sintomático multisistémico, la terapia anti-viral con ganciclovir o la terapia oral con valganciclovir puede resultar en mejoría de los resultados audiológicos o de neurodesarrollo⁸. Estos estudios fueron los primeros en mostrar una forma tratable de la hipoacusia congénita. Aunque aún bajo investigación, se ha sugerido que el tratamiento con valganciclovir puede ser beneficioso cuando la pérdida auditiva es el único síntoma del CMV. Varios estados en los Estados Unidos han hecho obligatorio la evaluación por CMV cuando un niño falla sus pruebas de NBHS. La prueba se hace en orina o con PCR en saliva y debe hacerse antes de las 3 semanas de edad para confirmar que el niño tiene un CMV congénito. Si eso no es posible, la prueba de sangre de tamizaje neonatal puede ser usada para tal examen. Park *et al* sugirieron un nuevo paradigma en el que la evaluación por CMV es el

primer paso en la batería de estudios para hipoacusia congénita idiopática, aún antes de las pruebas genéticas⁹. La pérdida auditiva asociada a CMV se puede presentar de muchas formas, con formas bilaterales severas a profundas, unilaterales leves y hasta progresivas, todas habiendo sido ya descritas. El CDC establece que dado que no hay inmunización disponible contra CMV, la “vacuna del conocimiento” deberá aplicarse, abogando que la prevención es la clave para reducir el impacto de esta infección potencialmente devastadora. Las mujeres embarazadas debería educarse sobre las consecuencias potenciales de la infección por CMV y la importancia de un lavado frecuente de manos y de evitar contacto con la saliva y la orina de niños pequeños.

Otras causas infecciosas de pérdida auditiva continúan siendo prevalentes en países en desarrollo. En un estudio brasileño, la infección materna por rubeola causó el 32% de las hipoacusias en la población estudiada, mientras que un 20% fueron causadas por meningitis piogénica¹⁰. Un enfoque doble de prevención y de programas apropiados de vacunación y reconocimiento temprano es vital para combatir estas causas. Causas virales adicionales incluyen el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), HSV 1 y 2, sarampión, varicela zoster, paperas, virus del Nilo Occidental y posiblemente el virus del Zika. De nuevo, es imperativo que se implementen programas apropiados de vacunación y educación, para reducir la incidencia de estos causas potencialmente prevenibles de pérdida auditiva.

Las pruebas diagnósticas tienen muchos beneficios. Primero y por encima de todo, brindan tranquilidad y ofrecen una explicación para dicha condición, de acuerdo a diversas etiologías. Con pruebas genéticas comprehensivas, la identificación de una causa específica puede aportar información pronóstica relacionada con una progresión anticipada y permite la planificación avanzada de opciones rehabilitativas. Un diagnóstico genético facilita la consejería genética y ayuda a la planificación familiar. Si se identifica una causa sindrómica de pérdida auditiva, este diagnóstico puede permitir una intervención temprana para otros problemas asociados con el síndrome. Por ejemplo, si la causa de la pérdida auditiva es el Síndrome de Usher tipo 2, el inicio de la retinitis pigmentosa y el compromiso visual puede retardarse simplemente por el uso de anteojos oscuros. Existe también alguna evidencia que sugiere que el diagnóstico genético puede predecir respuesta a un implante coclear, por medio de la determinación de si la mutación causal se localiza en el ganglio espiral, en las células ciliadas o en el laberinto membranoso. Los genes que se relacionan con el ganglio espiral pueden predecir un desempeño más pobre de un implante coclear.¹¹

La importancia de una toma compartida de decisión con el paciente y los padres puede apreciarse. Los padres deben tener una comprensión razonable de los riesgos y beneficios de las pruebas diagnósticas, así como de los resultados anticipados. Ellos deben entender que las pruebas genéticas negativas no descartan una causa genética, y que conforme se expanda nuestra comprensión de las pérdidas auditivas genéticas, las pruebas diagnósticas se volverán más exactas.

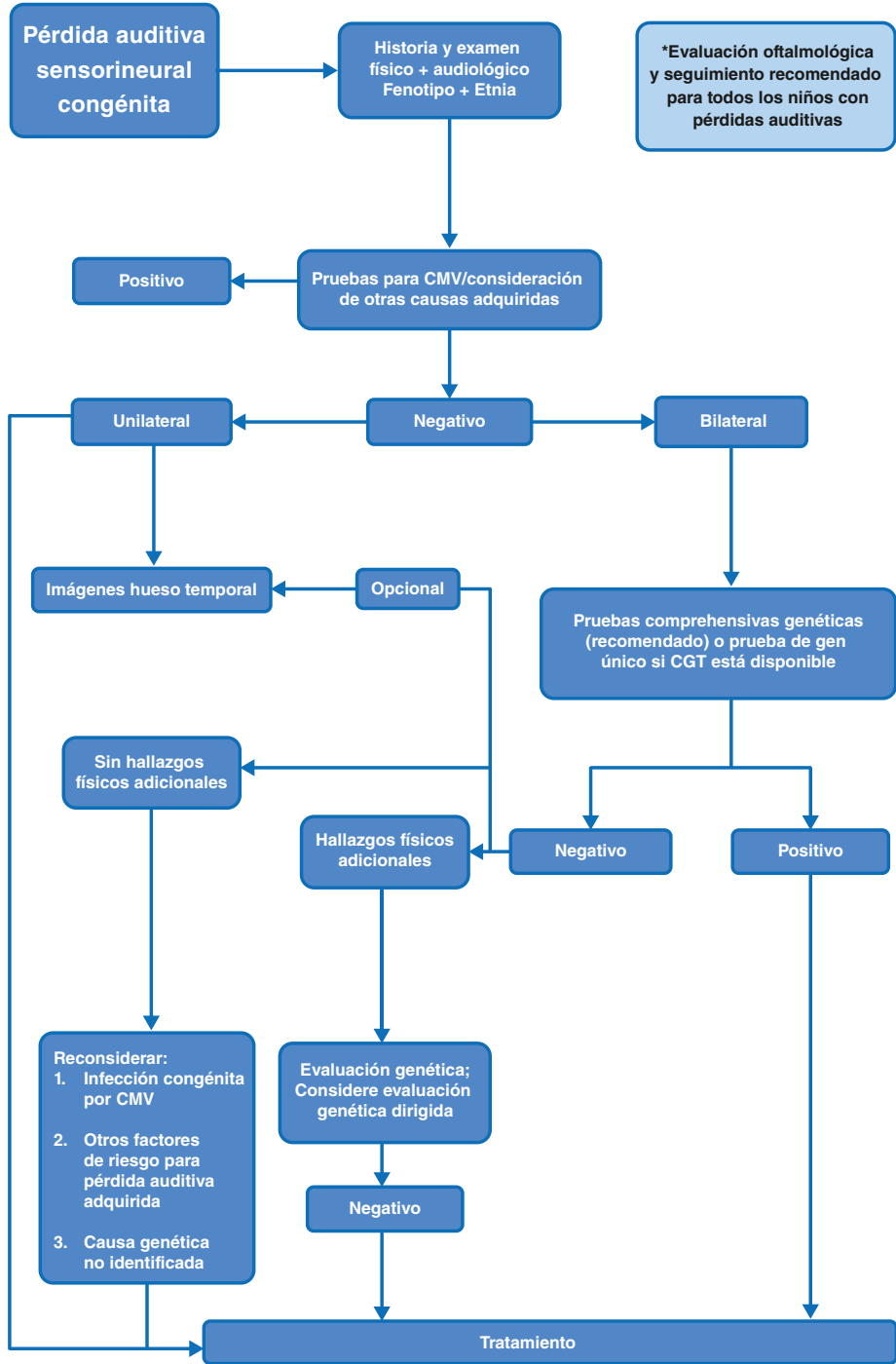


Figura 1. Nuevo algoritmo propuesto para el diagnóstico y tratamiento de la SNHL pediátrica.

Conforme la ciencia avanza, un diagnóstico genético facilitará tratamientos guiados diagnósticamente. Terapias con células madre, transferencia de genes, y técnicas de silenciamiento y reparación genética son tratamientos de punta que han mostrado éxito en modelos animales. Estudios en humanos posiblemente tendrán lugar en la próxima década. Con estos avances, el paradigma de tratamiento cambiará de amplificación a restauración de la función de las células ciliadas y un retorno a la audición natural. Las pruebas genéticas serán la puerta para estos tratamientos.

Hasta ese momento, sin embargo, es extremadamente importante enfatizar a los padres la importancia del tratamiento y la rehabilitación de estos niños. El tratamiento empieza con la identificación de la pérdida auditiva. Para identificar a los niños e iniciar el tratamiento lo más pronto posible, se han desarrollado los protocolos de tamizaje auditivo neonatal. Estos protocolos buscan lograr un diagnóstico antes de los 3 meses de edad y así facilitar el inicio de rehabilitación alrededor de los 6 meses de edad. Un recién nacido saludable sin factores de riesgo puede ser tamizado por emisiones otoacústicas (EOA) o por una prueba automatizada de respuestas auditivas del tallo cerebral (aABR). Es importante recordar que los niños con el trastorno conocido como espectro de neuropatía auditiva (ANSO por sus siglas en inglés) pueden pasar el tamizaje de las EOA pero fallarán los aABR. Además, mientras que las EOA son fácilmente realizadas, están limitadas a un umbral de detección de aproximadamente 40 dB, por tanto, fallando en detectar un niños con una pérdida auditiva leve.

Todos los niños con una pérdida auditiva identificada deberían ser referidos al oftalmólogo. Una evaluación oftalmológica puede ayudar a identificar formas sindrómicas de pérdida auditiva donde la evaluación genética comprehensiva no está disponible. Además, aún los niños con pérdidas auditivas no sindrómica tienen 2-3 veces el riesgo de anormalidades oculares, y la identificación y el tratamiento tempranos permiten una optimización de los resultados en la visión¹². Esto es de la máxima importancia en niños con pérdida auditiva, dado que ellos descansarán significativamente más en la información visual para lo comunicación, que sus iguales normales auditivamente.

Sin importar el tipo y el grado de pérdida auditiva, un niños identificado con un trastorno auditivo deberá ser tratado apropiadamente por un equipo con amplio conocimiento, experto en el tratamiento de los trastornos de la comunicación en la infancia. El desarrollo del niño con una pérdida auditiva debe ser estrechamente monitorizado. Se sabe que niños aún con una pérdida auditiva leve y/o unilateral, están en riesgo de retardos significativos en su desempeño escolar, en la adquisición del habla y el lenguaje y en su desarrollo, y sufren de un mayor impedimento social cuando se comparan con sus iguales oyentes^{13,14}. Independientemente del grado o la lateralidad de la pérdida auditiva, es importante ofrecer la amplificación adecuada (ya sea sentado preferencial en clase, sistemas FM, auxiliares auditivos convencionales, audífonos CrOS o implantes cocleares), apoyo educativo, escogencia de lenguaje y terapia. La amplificación debe considerarse aún en pacientes con pérdidas auditiva leves o unilaterales.

El futuro del diagnóstico y del tratamiento de las pérdidas auditivas sensorineurales es brillante. Las pruebas comprehensivas genéticas han permitido mejorar la comprensión de las etiologías genéticas de las pérdidas auditivas. Como se mencionó, se están desarrollando novedosas terapias genéticas que algún día serán utilizadas para ayudar a restaurar la función de las células ciliadas y con suerte, estaremos también en capacidad de mejorar la audición de los niños con SNHL causada por un CMV congénito con terapia anti-viral. El paradigma de tratamiento pronto avanzará más allá de la amplificación a la restauración de la función.

En resumen, el diagnóstico de las pérdidas auditivas congénitas ha evolucionado tremendamente durante los pasados 60 años. Los algoritmos diagnósticos debe ser adecuados para cada paciente individual y deberán tomar en cuenta el fenotipo audiológico de cada paciente, su etnia y los hallazgos de su examen físico.

Referencias bibliográficas

1. Preciado DA, Lim LY, Cohen AP *et al.* A diagnostic paradigm for childhood idiopathic sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 131:7 804-809
2. Pandya A, Amos KS, Xia XJ *et al.* Frequency and distribution of GJB2 (connexin 26) and GJB7 (connexin 30) mutation is a large North American repository of deaf probands. 2003. *Genet Med* 5:295-303
3. Samanich J, Lowes C, Burk R *et al.* Mutations in GJB2, GJB6 and mitochondrial DNA are rare in African American and Caribbean Hispanic individuals with hearing impairment. *Am J Med Gene* 143A:830-838 (2007)
4. Taylor KR, Booth KT, Azaiez H. Audioprofile surfaces: The 21st century audiogram. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2016 125:5. 361-368
5. Shearer AE & Smith RJH. Massively parallel sequencing for genetic diagnosis of hearing loss: the new standard of care. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015. 154(2):175-82
6. Sloan-Heggen CM, Bierer AO, Shearer AE. Comprehensive genetic testing in the clinical evaluation of patients with hearing loss. *Hum Genet.* 2016; 135:441-450
7. Lanzien TM, Dollard SC, Bialek SR and Grosse SD. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int J Infect Dis.* 2014 May;22:44-48
8. Kimberlin, D.W. *et al.*, 2015. Valganciclovir for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease. *New England Journal of Medicine*, 372(10), pp.933–943. Available at: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1404599>.
9. Park AH, Duval M, McVicar S *et al.* A diagnostic paradigm including cytomegalovirus testing for idiopathic pediatric sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 2014 124;2624-2629
10. Da Silva LP, Queiros F, Lima I. Etiology of hearing impairment in children and adolescents of a reference center APADA in the city of Salvador, state of Bahia. *Braz J. Otorhinolaryngol.* 2006 Jan-Feb;72(1):33-6
11. Eppsteriner RW, Shearer AE, Hildebrand MS *et al.* Prediction of cochlear implant performance by genetic mutation: The spiral ganglion hypothesis. *Hear Res.* 2012 Oct; 292(1-2):51-58
12. Holingsworth R, Ludlow AK, Wilkins A, Calver R, Allen PM. Visual performance and ocular abnormalities in deaf children and young adults: a literature review. *Acta Ophthalmol* 2014;92:305-310
13. Reeder TM, Cadieux J, Firszt JB. Quantification of speech-in-noise and sound localization abilities in children with unilateral hearing loss and comparison to normal hearing peers. *Audiol Neurotol.* 2015;20(suppl 1);31-37
14. Lieu JE. Speech-language and educational consequences of unilateral hearing loss in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:524-530.