



MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS
Versión ISO 9001:2015

DIRECCIÓN MÉDICA

**SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA,
FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE**



Código:
MG-SAF-09



Fecha:
DIC 20

Rev. 04

Hoja: 1 de 12

GUÍA CLÍNICA DE HIPOACUSIA HEREDITARIA NO SINDRÓMICA

	Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
Puesto	Jefatura del Servicio de Audiología	Jefatura de la División de Audiología y Otoneurología	Subdirección de Audiología, Foniatría y Patología de Lenguaje
Firma			

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-09
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
			Hoja: 2 de 12

1. Propósito

Establecer los lineamientos que permitan realizar los diagnósticos y tratamientos adecuados y oportunos, que correspondan a los estándares de calidad del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra.

2. Alcance

A todos los médicos adscritos a la División de Audiología y Otoneurología, para otorgar servicios de calidad, que repercutan en el adecuado abordaje de los pacientes que acuden al Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra con criterios de ingreso y permanencia.

3. Responsabilidades

Subdirector:

- Implementar y verificar el cumplimiento de éste procedimiento.
- Brindar los recursos necesarios.

Jefe de Servicio:



- Elaborar la guía del padecimiento.
- Supervisar el cumplimiento de la misma.
- Procurar el cumplimiento de la misma.

Médico Adscrito:

- Ejecutar la guía.
- Participar en la revisión.

4. Políticas de operación y normas.

Revisión será cada dos años o antes si fuera necesario.

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-09
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
			Hoja: 3 de 12

HIPOACUSIA HEREDITARIA NO SINDRÓMICA

5. Definición

5.1. Definición del padecimiento

Es un padecimiento que puede manifestarse con hipoacusia la cual puede ser conductiva, neurosensorial o una combinación de ambas, en la que no se asocian anomalías visibles del conducto auditivo externo, ni ningún otro problema médico relacionado, puede manifestarse como pre o post-lingüístico. Para fines de la guía clínica dejaremos fuera a la otosclerosis que será abordada en otra guía clínica.



En este padecimiento la hipoacusia es resultante de una mutación o combinación de mutaciones de diferentes genes.

Se categoriza de acuerdo a la forma de herencia, aproximadamente el 20 al 25% de las hipoacusias hereditarias no sindrómicas son de herencia autosómica dominante (DFNA – derivado del término DeaFNess), entre el 75 y 80% son de herencia autosómica recesiva (DFNB). Menos del 1 a 1.5% pueden ser mitocondriales o ligadas al X (DFN). A la fecha se han reportado 125 localizaciones (loci): 58 DFNA, 63 DFNB, y 4 ligadas al X.^{1,2}

Puntualizando en la hipoacusia neurosensorial son muchos los genes involucrados en la función alterada del oído interno. Estas mutaciones pueden afectar genes que controlan la adhesión de los cilios de las células pilosas, transportadores celulares, liberación de neurotransmisores, homeostasis iónica y el citoesqueleto de las células pilosas.

A la hora de plantear el estudio de las hipoacusias hereditarias resulta fundamental estar familiarizado con 4 conceptos genéticos clásicos característicos:

- Penetrancia incompleta: sólo un porcentaje de los individuos portadores del gen alterado manifiesta la enfermedad. Por ejemplo, sólo desarrollan hipoacusia el 60% de los individuos portadores de una mutación en heterocigosis en el gen *PAX3* (síndrome de Waardenburg tipo 1 y tipo 3).
- Expresividad variable: la severidad de las manifestaciones clínicas difiere entre los individuos portadores de una misma mutación. Por ejemplo, los individuos portadores de una mutación en heterocigosis en el gen *WFS1* pueden presentar como único síntoma una hipoacusia perceptiva poslocutiva moderada, o por el contrario manifestar otros signos característicos del síndrome de Wolfram (diabetes mellitus y/o atrofia óptica).
- Heterogeneidad genética: mutaciones en genes diferentes pueden producir una misma manifestación clínica. De hecho, se conocen al menos 30 genes capaces de producir una hipoacusia prelocutiva no sindrómica de herencia autosómica recesiva (*GJB2*, *GJB6*, *OTOF*, *TECTA*, *MYO7A*, etc.).

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-09	
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20	
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04	
			Hoja: 4 de 12	

- Heterogeneidad alélica: una misma mutación puede dar lugar a enfermedades diferentes. Por ejemplo, la mutación recurrente 35delG en el gen *GJB2* (conexina 26), puede ocasionar una hipoacusia no sindrómica AR (DFNB1), no sindrómica AD (DFNA3), o un síndrome con manifestaciones cutáneas, vasculares y/o tiroideas.^{1,3}

6. Diagnóstico

6.1. Cuadro Clínico

La presentación de la hipoacusia dependerá de la mutación que presente el paciente, así como la penetrancia, expresividad y heterogeneidad de dicha mutación, lo cual dificulta el establecer las manifestaciones clínicas y audiométricas en cada paciente.

La hipoacusia autosómica dominante usualmente es post-lingüística, las excepciones son: DFNA3, DFNA8, DFNA12 y DFNA19. Tabla 1.^{1,2,4,5,6}

Tabla 1. Manifestaciones clínicas y genética molecular de la hipoacusia hereditaria no sindrómica autosómica dominante.

LOCUS	GEN	INICIO / DÉCADA	EVOLUCIÓN/HIPOACUSIA
DFNA1	<i>DIAPH1</i>	Post-lingüística / 1 ^a	Progresiva en las frecuencias bajas
DFNA2	<i>KCNQ4</i>	Post-lingüística / 2 ^a	Progresiva en las frecuencias bajas
DFNA2B	<i>GJB3</i>	Post-lingüística / 4 ^a	Progresiva en las frecuencias altas
DFNA3	<i>GJB2</i>	Pre-lingüística	Progresiva en las frecuencias altas
	<i>GJB6</i>		
DFNA4	<i>MYH14</i>	Post-lingüística	Plana / discretamente descendente
DFNA5	<i>DFNA5</i>	Post-lingüística / 1 ^a	Progresiva en las frecuencias altas
DFNA6/14/38	<i>WFS1</i>	Pre-lingüística	Progresiva en frecuencias bajas
DFNA8/12	<i>TECTA</i>	Pre-lingüística	Frecuencias medias
DFNA9	<i>COCH</i>	Post-lingüística / 2 ^a	Progresiva en las frecuencias altas
DFNA10	<i>EYA4</i>	Post-lingüística / 3 ^a , 4 ^a	Plana / discretamente descendente
DFNA11	<i>MYO7A</i>	Post-lingüística / 1 ^a	Plana / discretamente descendente
DFNA13	<i>COL11A2</i>	Post-lingüística / 2 ^a	Frecuencias medias
DFNA15	<i>POU4F3</i>	Post-lingüística	Progresiva en las frecuencias altas
DFNA17	<i>MYH9</i>	Post-lingüística	Progresiva en las frecuencias altas
DFNA20/26	<i>ACTG1</i>	Post-lingüística	Progresiva en las frecuencias altas
DFNA22	<i>MYO6</i>	Post-lingüística	Progresiva en las frecuencias altas
DFNA23	<i>SIX1</i>	Pre-lingüística	Perfil descendente
DFNA25	<i>SLC17A8</i>	Post-lingüística / 2 ^a a 6 ^a	Progresiva en las frecuencias altas
DFNA15	<i>POU4F3</i>	Post-lingüística	Progresiva en las frecuencias altas

DFNA17	<i>MYH9</i>	Post-lingüística	Progresiva en las frecuencias altas.
DFNA20/26	<i>ACTG1</i>	Post-lingüística	Progresiva en las frecuencias altas
DFNA22	<i>MYO6</i>	Post-lingüística	Progresiva en las frecuencias altas
DFNA23	<i>SIX1</i>	Pre-lingüística	Perfil descendente
DFNA25	<i>SLC17A8</i>	Post-lingüística / 2 ^a a 6 ^a	Progresiva en las frecuencias altas
DFNA15	<i>POU4F3</i>	Post-lingüística	Progresiva en las frecuencias altas
DFNA17	<i>MYH9</i>	Post-lingüística	Progresiva en las frecuencias altas
DFNA20/26	<i>ACTG1</i>	Post-lingüística	Progresiva en las frecuencias altas
DFNA22	<i>MYO6</i>	Post-lingüística	Progresiva en las frecuencias altas
DFNA23	<i>SIX1</i>	Pre-lingüística	Perfil descendente
DFNA25	<i>SLC17A8</i>	Post-lingüística / 2 ^a a 6 ^a	Progresiva en las frecuencias altas
DFNA28	<i>GRHL2</i>	Post-lingüística	Perfil plano / discretamente descendente
DFNA36	<i>TMC1</i>	Post-lingüística	Perfil plano / discretamente descendente
DFNA39	<i>DSPP</i>	Post-lingüística	Progresiva en las frecuencias altas
DFNA41	<i>P2RX2</i>	Post-lingüística	Perfil plano, progresiva.
DFNA44	<i>CCDC50</i>	Post-lingüística	Frecuencias bajas a medias, progresiva
DFNA48	<i>MYO1A</i>	Post-lingüística	Progresiva
DFNA50	<i>MIR96</i>	Post-lingüística / 2 ^a	Perfil plano, progresiva
DFNA51	<i>TJP2</i> & <i>FAM189A</i> 2	Post-lingüística / 4 ^a	Progresiva en las frecuencias altas

La mayoría de las mutaciones para hipoacusia autosómica recesiva causan hipoacusia pre-lingüística severa a profunda, una excepción es la DFNB8 en la cual causa hipoacusia post-lingüística rápidamente progresiva. Tabla 2.^{1,2,6}

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y genética molecular de la hipoacusia hereditaria no sindrómica autosómica recesiva.

LOCUS	GEN	INICIO	PERFIL AUDIOMÉTRICO
DFNB1	<i>GJB2</i>	Pre-lingüística	Usualmente estable
	<i>GJB6</i>		
DFNB2	<i>MYO7A</i>	Pre-lingüística, post-lingüística	Inespecífico
DFNB3	<i>MYO15A</i>	Pre-lingüística	Severa a profunda, estable
DFNB4	<i>SLC26A4</i>	Pre-lingüística, post-lingüística	Estable progresiva
DFNB6	<i>TMIE</i>	Pre-lingüística	Severa a profunda, estable

DFNB7/11	<i>TMC1</i>		
DFNB8/10	<i>TMPRSS3</i>	Pre lingüística, post-lingüística	Progresiva, estable
DFNB9	<i>OTOF</i>	Pre-lingüística	Usualmente severa a profunda, estable
DFNB12	<i>CDH23</i>	Pre-lingüística	Severa a profunda, estable
DFNB16	<i>STRC</i>	Pre-lingüística	Severa a profunda, estable
DFNB18	<i>USH1C</i>	Pre-lingüística	Severa a profunda, estable
DFNB21	<i>TECTA</i>	Pre-lingüística	Severa a profunda, estable
DFNB22	<i>OTOA</i>	Pre-lingüística	Severa a profunda, estable
DFNB23	<i>PCDH15</i>	Pre-lingüística	Severa a profunda, estable
DFNB24	<i>RDX</i>	Pre-lingüística	Severa a profunda, estable
DFNB25	<i>GRXCR1</i>	Pre-lingüística	Media a profunda, progresiva
DFNB28	<i>TRIOBP</i>	Pre-lingüística	Severa a profunda, estable
DFNB29	<i>CLDN14</i>	Pre-lingüística	Severa a profunda, estable
DFNB30	<i>MYO3A</i>	Pre-lingüística	Severa a profunda, estable
DFNB31	<i>WHRN</i>	Pre-lingüística	—
DFNB32/82	<i>GPSM2</i>	Pre-lingüística	Severa a profunda, estable
DFNB35	<i>ESRRB</i>	Desconocido	Severa a profunda, estable
DFNB36	<i>ESPN</i>	Pre-lingüística	—
DFNB37	<i>MYO6</i>	Pre-lingüística	—
DFNB39	<i>HGF</i>	Pre-lingüística	Severa a profunda de perfil descendente
DFNB49	<i>MARVELD 2</i>	Pre-lingüística	Moderada a profunda, estable
DFNB53	<i>COL11A2</i>	Pre-lingüística	Severa a profunda, estable
DFNB59	<i>DFNB59</i>	Pre-lingüística	Severa a profunda, estable
DFNB61	<i>SLC26A5</i>	Pre-lingüística	Severa a profunda, estable
DFNB63	<i>LRTOMT</i>	Pre-lingüística	Severa a profunda, estable
DFNB67	<i>LHFPL5</i>	Pre-lingüística	Severa a profunda, estable
DFNB73	<i>BSND</i>	Pre-lingüística	Severa a profunda, estable
DFNB76	<i>SYNE4</i>	Pre-lingüística	Frecuencias altas, progresiva
DFNB77	<i>LOXHD1</i>	Post-lingüística	Moderate to profound; progressive
DFNB79	<i>TPRN</i>	Pre-lingüística	Severa a profunda, estable
DFNB84	<i>PTPRQ</i>	Pre-lingüística	Moderada a profunda, progresiva

Las manifestaciones audiológicas en las hipoacusias no sindrómicas ligadas al X son muy variables, se describen en la tabla 3.^{1,2,3}

Tabla 3. Hipoacusia no sindrómica ligada al X.

LOCUS	GEN	INICIO	TIPO Y GRADO DE HIPOACUSIA
DFNX1 (DFN2)	<i>PRPS1</i>	Post-lingüística	Progresiva neurosensorial severa a profunda, con afectación de todas las frecuencias
DFNX2 (DFN3)	<i>POU3F4</i>	Pre-lingüística	Progresiva, mixta; progresión a profunda, con afectación de todas las frecuencias.
DFNX4 (DFN6)	<i>SMPX</i>	Post-lingüística	Progresiva neurosensorial, de moderada a profunda.



La mayoría de las variantes en los genes mitocondriales causan un amplio espectro de trastornos de herencia materna, en la tabla 4 se describen las hipoacusias mitocondriales no sindrómicas.

Tabla 4. Hipoacusia no sindrómica ligada al X.

GEN	VARIANT E	SEVERIDAD	PENETRANCIA
MT-RNR1	961 variantes	Variable	Altamente variable, inducida por ototóxicos
	1494C>T		
	1555A>G		
MT-TSI	7445A>G	Variable	Altamente variable
	7472insC		
	7510T>C		
	7511T		
MTCO1	7444G>A	Severa a profunda	Completa, asociada a aminoglucósidos, asociada con MT-RNR1 1555 A>G

6.2. Laboratorio y Gabinete

En diversas publicaciones se menciona la importancia de realizar una audiometría convencional para conocer los umbrales auditivos en frecuencias de 125 a 8000 Hz, en niños se realizará en campo libre y se valora la respuesta indirecta. Debemos considerar el uso de la Impedanciometría que valore la caja timpánica y también el reflejo estapedial como sistema protector auditivo ante sonidos intensos o por sus anomalías que condicionen a procesos de reclutamiento. Es importante también realizar emisiones otoacústicas tanto transitorias como por productos de distorsión, así como potenciales provocados de tallo cerebral y potenciales auditivos de estado estable.

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-09
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
			Hoja: 8 de 12

Se considerará el uso de tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RM) de oído para verificar la integridad de las estructuras del oído interno. Ambas han demostrado su utilidad para detectar malformaciones de oído interno, y la RM ha demostrado ser superior en la evaluación del nervio coclear.

Es importante señalar, que si no hay una alta sospecha diagnóstica para una causa específica de pérdida auditiva, el diagnóstico por gabinete se hará de manera escalonada.^{7,8,9,10}

6.3. Estudios Especiales

La evidencia apunta a que a pesar de la existencia de pruebas genéticas para hipoacusia hereditaria, el uso de estas no mejora el pronóstico y no sustituyen a las pruebas audiológicas básicas. De acuerdo al Servicio de Genética se evaluarán las diversas estrategias diagnósticas para solicitar estudios moleculares que estén al alcance de los clínicos.

6.4. Clasificación en su caso

Ya referido en definición.

7. Tratamiento

7.1 Médico



El tratamiento deberá ser multidisciplinario, conformado por el médico de la División de Audiología y Otoneurología, el cuál dirigirá el seguimiento del paciente en su proceso de habilitación/rehabilitación; el licenciado en Terapia de Comunicación Humana, así como el médico Otorrinolaringólogo del Servicio de Audición y Equilibrio y el médico de Genética.

El tratamiento de la hipoacusia deberá ser individualizado, dependiendo del tipo y grado de hipoacusia, del inicio y progresión de la misma y de sí se trata de una hipoacusia pre o post-lingüística.

Se deberá brindar asesoramiento genético individual y familiar una vez identificado el gen implicado, explicándose la naturaleza de la hipoacusia, patrón herencia e implicaciones de alteraciones genéticas para sí ayudar en la toma de decisiones personales y de tratamiento. También la factibilidad de determinar la presencia o ausencia de la mutación en el recién nacido, agilizará el proceso diagnóstico y terapéutico.^{9,10}

7.1.2 Rehabilitación

Se debe iniciar terapia de audición y lenguaje antes de los dos años, siendo este un periodo crítico en el desarrollo del mismo.^{4,9}

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-09
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
		Hoja: 9 de 12	

7.2 Quirúrgico

En el caso de los pacientes que cumplan con criterios para la colocación de un implante coclear, el paciente deberá ser evaluado por el Comité de Implante Coclear del Instituto.

Conocer la causa de la hipoacusia es fundamental en la toma de decisiones terapéuticas. Diversos estudios han evidenciado que los pacientes con hipoacusias secundarias a mutaciones en los genes GJB2 o GJB6 (DFNB1) se benefician más de los implantes cocleares que los pacientes con hipoacusias hereditarias sin mutaciones en estos genes, a su vez los pacientes con hipoacusias hereditarias con predominio en tonos agudos y medios, estables a lo largo del tiempo (como ser determinadas mutaciones en el gen TECTA), pueden ser buenos candidatos al de implantes cocleares y de igual forma de auxiliares auditivos. Los síntomas vestibulares y la hipoacusia debidas a mutaciones en el gen COCH, en ocasiones se han asociado con dehiscencias del canal semicircular superior, siendo posible en estos casos mejorar quirúrgicamente los síntomas. Por otro lado, para el correcto tratamiento de las neuropatías es fundamental conocer su etiología, discriminando entre las distintas causas genéticas y ambientales.^{2,5,9}

8 Evaluación del resultado

8.1 Cuantitativo

Habilitación auditiva mediante auxiliares auditivos o implante coclear con disminución en el umbral (promedio de tonos puros) en audiometría evaluada en campo libre.

Mejoría en la discriminación fonémica evaluada mediante Logoaudiometría con palabras bisilábicas o polisilábicas.

8.2 Cualitativo

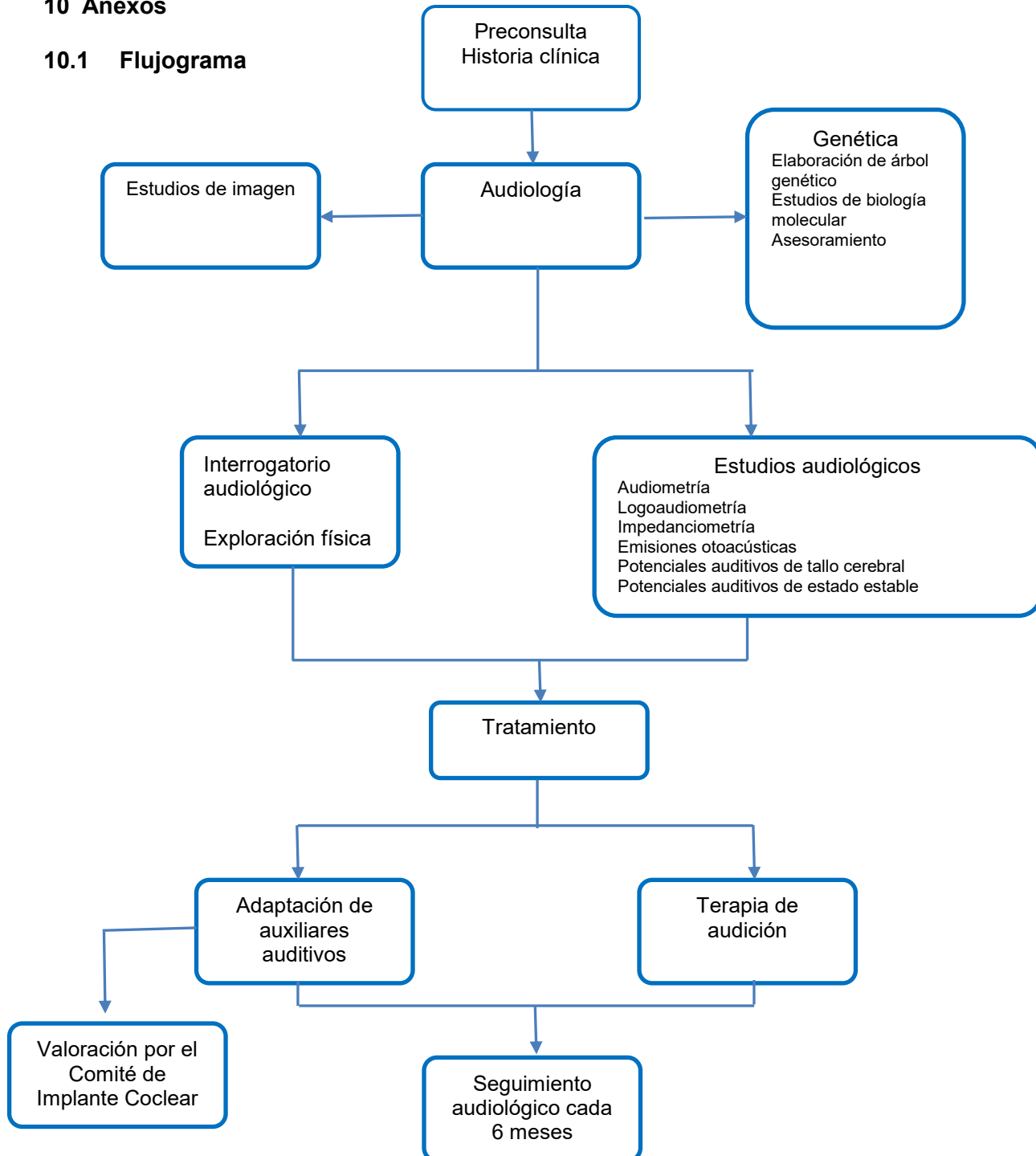
Mejoría en la calidad de vida y rehabilitación, con desarrollo de lenguaje que permita adquirir las mismas estrategias cognitivas que una persona oyente.⁹



9 Criterios de alta

Los pacientes con hipoacusia hereditario ameritan valoraciones periódicas (trimestrales, semestrales o anuales, dependiendo de la edad del paciente), y serán dados de alta del Servicio de Audiología únicamente que el paciente así lo solicite. Estos criterios son independientes a los criterios que se establezcan al Servicio de terapia.

10 Anexos



10.1 Flujoograma



	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-09
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
		Hoja: 11 de 12	

10.2 Referencias bibliográficas y Guías clínicas específicas

1. Egilmez OK, Kalcioğlu MT. Genetics of Nonsyndromic Congenital Hearing Loss. *Scientifica*. 2016;2016:7576064.
2. Shearer AE, Hildebrand MS, Smith RJH. Hereditary Hearing Loss and Deafness Overview. 1999 Feb 14 [Updated 2017 Jul 27]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1434/>
3. Cabanillas R, Cadiñanos J. Hipoacusias hereditarias: asesoramiento genético. *Acta Otorrinolaringologica* 2012(63); 218-229.
4. Smith RJH, Ranum PT. Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness, DFNA3. 1998 Sep 28 [Updated 2016 Dec 22]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1536/>
5. Choi BY, Kim J, Chung J, et al. Whole-Exome Sequencing Identifies a Novel Genotype-Phenotype Correlation in the Entactin Domain of the Known Deafness Gene *TECTA*. Toft M, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e97040. doi:10.1371/journal.pone.0097040.
6. Bauer PW, Geers AE, Brenner C, Moog JS, Smith RJ. The effect of GJB2 allele variants on performance after cochlear implantation. *Laryngoscope*. 2003;113:2135-40.
7. Smith RJ, Bale JF, White KR. Sensorineural hearing loss in children. *Lancet*. 2005; 365(9462):879-90.
8. Gürtler, N, Schmid N, Pieren C, Vischer M, Schumacher S, Oppermann P, Leuba D, Veraguth D. Bilateral congenital deafness: what investigations should be performed? A qualitative descriptive review. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14416.
9. Gutiérrez D, Arenas ML. Genética y Audiología. *Trillas*, 2013: 60-90.

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-09
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
			Hoja: 12 de 12

11. Control de cambios

Revisión	Descripción del cambio	Fecha
02	Actualización de la imagen institucional, actualización del nombre del instituto, actualización del contenido	JUN 15
03	Transición del SGC de la Norma ISO 9001:2008 a la Norma ISO 9001:2015, actualización de contenido	MAY 18
04	Actualización de Imagen Institucional	DIC 20