

Revista de la Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja

ISSN 2171-9381

Revista de Otorrinolaringología y disciplinas relacionadas dirigida a profesionales sanitarios.
Órgano de difusión de la Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja
Periodicidad continuada
Edita: Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja
Correspondencia: revistaorl@revistaorl.com
web: www.revistaorl.com

Artículo de revisión

Importancia de las pruebas genéticas en la hipoacusia infantil

Importance of genetic tests in childhood hearing loss

José Ignacio Benito-Orejas*, Fernando Benito-González**, Juan José Tellería-Oriols***

*Hospital Clínico Universitario. Servicio de ORL. Valladolid. España.

**Hospital Clínico Universitario. Servicio de ORL. Salamanca. España.

***Instituto de Biología y Genética Molecular. Universidad de Valladolid/CSIC.
España

jibenito@ono.com

Recibido: 07/01/2015

Aceptado: 14/01/2015

Publicado: 21/01/2015

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Referencia del artículo:

Benito-Orejas JI, Benito-González F, Tellería-Oriols JJ. Importancia de las pruebas genéticas en la hipoacusia infantil. Rev Soc Otorrinolaringol Castilla Leon Cantab La Rioja. 2015 Ene. 6 (4): 19-30.

Resumen	<p>Introducción y objetivo: En los países desarrollados, el 60% de las hipoacusias neonatales son hereditarias y el análisis genético es el procedimiento diagnóstico de mayor rendimiento. Con este trabajo pretendemos demostrar la importancia del estudio genético en la hipoacusia infantil, y la necesidad de su implantación en Castilla y León (España).</p> <p>Material y método: Presentamos una revisión narrativa en la que a partir de las declaraciones de los organismos nacionales e internacionales encargados de velar por el buen funcionamiento de los programas de detección e intervención precoz de la hipoacusia infantil, pondremos de manifiesto la unanimidad de criterios respecto a la necesidad de realizar este tipo de estudios. Resultados: El diagnóstico genético permite comprender la causa de la sordera, estableciendo el pronóstico y la posibilidad de tratamiento específico. A través de una metodología en general unánime, se pretende llegar al diagnóstico etiológico que debe ser conducido por un especialista en genética quien finalmente, será responsable del consejo genético. Discusión: Tras aplicar durante más de 10 años en Castilla y León (España) un "Programa de detección e intervención precoz de la hipoacusia infantil" y a la vista de los resultados presentados, consideramos absolutamente necesario la puesta en marcha del estudio genético de la hipoacusia, con su correspondiente consejo genético. Conclusiones: Existiendo unanimidad de criterio en la eficacia del diagnóstico genético de la hipoacusia infantil, consideramos fundamental su implantación en Castilla y León (España).</p>
Palabras clave	Niño; sordera; pérdida auditiva; pruebas auditivas; pruebas genéticas; asesoramiento genético
Summary	<p>Introduction and objective: In developed countries, 60% of the neonatal hearing loss is hereditary and genetic analysis is the higher performance diagnostic procedure. With this paper we intend to demonstrate the importance of the genetic study of infant hearing loss, and the need for its implementation in Castilla y León (Spain). Material and method: We present a narrative review in which from the statements of national and international agencies responsible for ensuring the good performance of detection and early intervention of child hearing loss programs, we'll clear the unanimity of criteria regarding the need for such studies. Results: Genetic diagnosis allows understanding the cause of the deafness, establishing the possibility of specific treatment and prognosis. A general unanimous methodology, seeks to reach the etiological diagnosis that must be led by a genetics specialist who will ultimately be responsible for genetic counselling. Discussion: After applying for more than 10 years in Castilla y León (Spain) a "program of detection and early intervention of child hearing loss" and in view of the results, we consider absolutely necessary implementation of the genetic study of hearing loss, with their corresponding genetic counseling. Conclusions: There is unanimity of criteria in effectiveness and need for genetic diagnosis of infant hearing loss, we consider fundamental implementation in Castilla y León (Spain).</p>
Keywords	Child; deafness; hearing loss; hearing tests; genetic testing; genetic counseling

Introducción

La hipoacusia es el desorden sensorial más frecuente al nacimiento, con una incidencia de 1 a 3/1000 recién nacidos (RN) y una prevalencia más del doble que cualquiera de las enfermedades y síndromes que se rastrean habitualmente al nacer. Entre otras, estas razones han hecho que los programas de cribado auditivo neonatal se hayan implementado en el mundo [1].

En los países desarrollados, más del 60% de las hipoacusias tienen una base genética, con una incidencia global de aproximadamente 1 de cada 2.000 nacimientos. En el 30% de estos casos, la hipoacusia está asociada a otros signos clínicos que conjuntamente definen un síndrome genético (hipoacusias sindrómicas). En el 70% restante, la hipoacusia se presenta aislada (hipoacusias no sindrómicas).

Las hipoacusias hereditarias son generalmente trastornos monogénicos, es decir, la hipoacusia se debe a mutaciones en un único gen, aunque pueden presentar todos los patrones de herencia conocidos. La herencia autosómica recesiva es la más frecuente, observándose en el 75% de los casos [2]. La mayor parte de los niños con hipoacusia congénita profunda autosómica recesiva no sindrómica tienen padres normoyentes.

Ante una hipoacusia neurosensorial congénita severa/profunda, la exploración con un mayor rendimiento es el análisis genético, por lo que debe formar parte del proceso diagnóstico en un programa de cribado auditivo neonatal [3]. Permite conocer la causa de las hipoacusias no sindrómicas, y de aquellas hipoacusias complejas o sindrómicas atípicas. Para su eficacia, se realizará en un contexto de consejo genético [4].

Con este trabajo pretendemos resaltar la importancia que tiene el estudio genético de la hipoacusia. Para ello examinamos la conveniencia de realizar estas pruebas a los niños con sordera, evaluando la metodología a utilizar y la trascendencia del consejo genético especializado. Finalmente discutimos la necesidad de su aplicación en Castilla y León (España).

Material y método

Para justificar el interés de implementar la realización de pruebas genéticas y de un consejo genético, como partes fundamentales de un programa de atención temprana de la hipoacusia infantil, presentamos una revisión narrativa de las recomendaciones que realizan los organismos internacionales más representativos: Joint Committee on Infant Hearing (JCIH), Academia Americana de Pediatría (AAP), American College of Medical Genetics (ACMG), Asociación Británica de Audiólogos Pediátricos (BAPA); las efectuadas en nuestro país por la Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia (CODEPEH) y la Confederación Española de Familias de Personas Sordas (FIAPAS) y las que figuran en el programa de Castilla y León (España): "Programa de Detección Precoz y Atención Integral de la Hipoacusia Infantil".

Resultados

1- Importancia del estudio genético en la hipoacusia infantil:

El diagnóstico molecular influirá en las decisiones que se adopten en relación al paciente y a su familia [5]. Responde a la pregunta que se hacen los padres ante la sordera de su hijo, resolviendo aquellas preocupaciones derivadas de supuestas responsabilidades [6] y permite comprender la causa a través del consejo genético [5]. Pero además, ofrece información sobre el curso del proceso (estable, progresivo...), desvela la posibilidad de otras condiciones patológicas coexistentes (afectación de la visión, defectos de conducción

cardíaca, desórdenes hormonales...) y repercute en el pronóstico y en la toma de decisiones terapéuticas (buena respuesta al implante coclear) [6-7].

El paciente y su familia muestran diversas actitudes respecto al estudio genético de la sordera, con diferentes expectativas en relación a los resultados, por lo que es necesaria la consulta a un especialista en esta materia, que aconseje e informe de la importancia y consecuencias que se derivan de la realización de estas pruebas [1]. El consejo genético ofrece también la posibilidad de conocer la forma de prevenir algunas hipoacusias (susceptibilidad a los ototóxicos en la mutación mitocondrial A1555G...) [8] y explica a los padres el patrón de herencia familiar y la posibilidad de tener otros hijos con sordera [1]. El diagnóstico molecular es el prerrequisito para establecer un posible tratamiento etiológico que permita el desarrollo de terapias específicas, no solamente dirigidas hacia el defecto genético (terapia génica o interferencia de la expresión génica), sino también a corregir los efectos fisiológicos derivados de la alteración (terapia farmacológica) [2, 9]. Finalmente, la detección de una mutación genética, elimina innecesarias y a veces invasivas exploraciones realizadas con fines diagnósticos [10]. El interés general de las familias por este tipo de pruebas es alto, incluso aunque no exista un tratamiento efectivo [11].

2- Metodología diagnóstica en la hipoacusia infantil:

Al descubrirse en 1997 que más del 50% de las hipoacusias prelinguales no sindrómicas autosómicas recesivas eran debidas a la mutación del gen GJB2 que codifica la proteína conexina 26, mejoraron las expectativas del estudio genético [1]. Aunque se han descrito más de 100 mutaciones de este gen, la 35 del G se presenta en el 70% de las encontradas entre los europeos [4], siendo la causa del 13 al 20% de las sorderas congénitas de origen genético [12]. Un 2-3% de la población es portadora de alguna mutación recesiva en GJB2 [12]. En los últimos años se ha visto que una delección asociada al gen GJB6 (conexina 30) es la 2ª mutación más frecuente en las sorderas prelinguales. Una sordera originada en el locus DFNB1 puede deberse a una mutación del GJB2 en un alelo y de una delección del GJB6 en el otro, o a una delección bilateral del GJB6 [8], por lo que se aconseja el estudio genético conjunto de ambos genes GJB2/GJB6 [4, 13-14]. En nuestro país, hasta un 15-20% de las hipoacusias no sindrómicas son debidas a la mutación A1555G en el gen mitocondrial MTRNR1 (12srRNA), manifestándose como una hipoacusia neurosensorial aislada o inducida por tratamiento aminoglucósido [13]. Finalmente, si la evaluación electrofisiológica de un niño que NO PASA el cribado, concluye que se trata de una neuropatía auditiva congénita ("PASA" Otoemisiones Acústicas - OEA y "NO PASA" Potenciales Evocados Auditivos del Tronco Cerebral - PEATC), la alteración del gen OTOF es la causa genética más frecuente [8, 10], destacando en la población española la mutación Q829X [15-17].

Estudios previos, han investigado estrategias para obtener la mejor relación coste/efectividad en el diagnóstico de la hipoacusia congénita de origen genético [18-21]. De Leenheer et al (2011) [22], tras una búsqueda en PubMed de los artículos publicados entre 1999 y 2010 referentes a la etiología de la hipoacusia congénita, llevan a cabo un árbol de decisiones para abordar el diagnóstico etiológico de la hipoacusia neurosensorial congénita de causa

desconocida (Figura 1).

En resumen proponen analizar de entrada los genes GJB2/GJB6 y en caso de negatividad, tras los estudios de imagen, referir al genetista para planificar otros análisis.

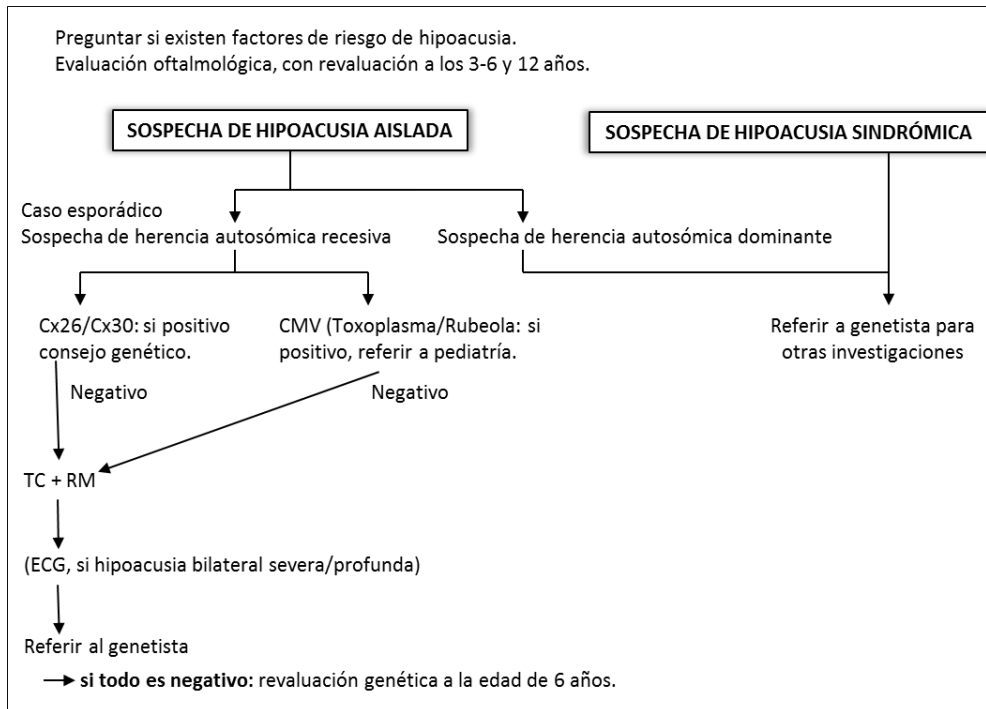


Figura 1. Diagnóstico etiológico de la hipoacusia neurosensorial congénita de causa desconocida (modificado de Leenheer et al, 2011 [22]).

Del mismo modo lo elaboran Cohen y Phillips (2012) [23] quienes de entrada consideran estudiar los genes GJB2/GJB6 y/o mutación mitocondrial (en relación a los antecedentes), y en función de los resultados obtenidos con la evaluación clínica, efectuar otros estudios genéticos, guiados por el consejo del especialista en genética (Figura 2).

La BAPA (Asociación Británica de Audiólogos Pediátricos) establece 2 niveles de evaluación en los niños que nacen con hipoacusia severa/profunda, uni o bilateral, donde las pruebas genéticas y el consejo genético son parte fundamental [24].

Si las pruebas genéticas son negativas no significa que la sordera no sea de causa genética [8] y se debe realizar una evaluación familiar lo más completa posible que incluya, historia familiar y árbol genealógico de al menos 3 generaciones, origen geográfico, consanguinidad, herencia materna, examen clínico cuidadoso, estudio de imagen, etc., a fin de poder relacionar en un futuro las características fenotípicas con un posible genotipo. Por tal motivo, las pruebas negativas deben ser almacenadas en un "centro especializado" que permita estudios ulteriores.

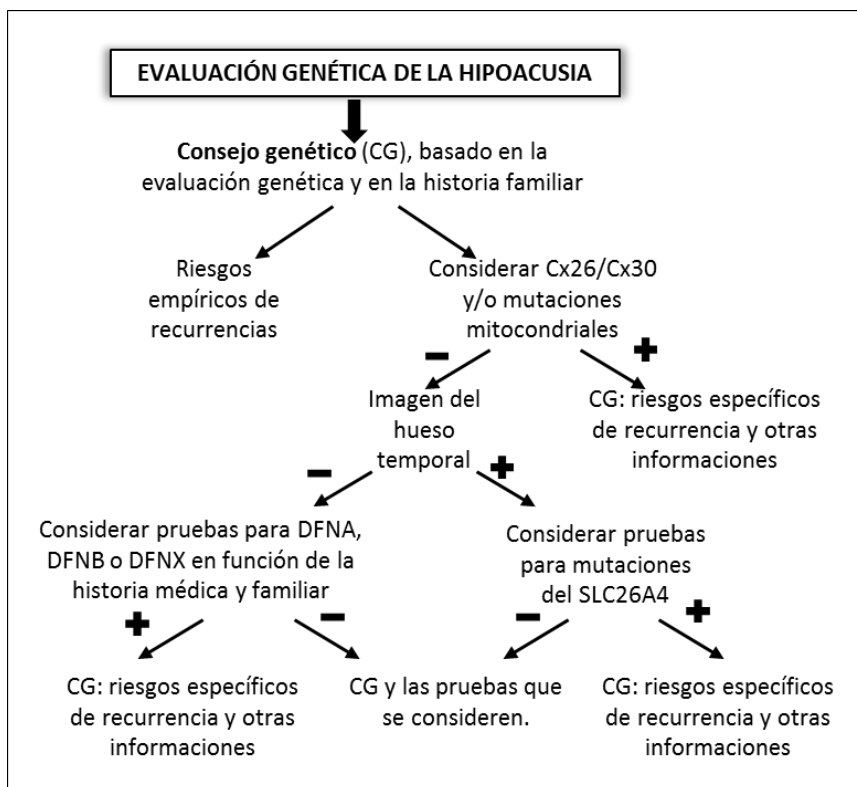


Figura 2: Diagnóstico etiológico de la hipoacusia neurosensorial congénita de causa desconocida (modificado de Cohen y Phillips, 2012 [23]).

Paludetti et al (2012) [8] nos muestran las relaciones entre la alteración genética y las peculiaridades fenotípicas de la hipoacusia (Figura 3).

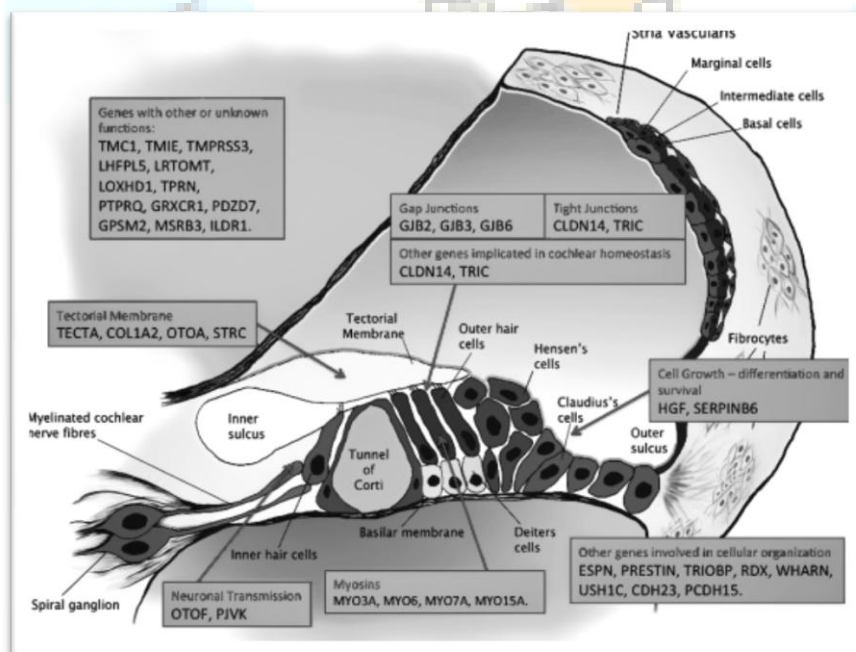


Figura 3: En este esquema del órgano de Corti se señala el lugar de actuación de cada uno de los 42 genes implicados en la hipoacusia autosómica recesiva (tomado de Paludetti et al, 2012 [8]).

Las 5 principales categorías funcionales en las que participa este conjunto de genes son: la morfogénesis del paquete esterociliar, la homeostasis iónica, la composición de la matriz extracelular y en determinadas funciones de transcripción y mitocondriales [20].

En la Tabla 1 de los mismos autores (modificada), se muestra la relación entre las características clínicas (fenotipo) y el posible origen genético (genotipo).

Tabla 1: Se muestra la relación entre las características clínicas de la hipoacusia (fenotipo) y el posible origen genético (modificado de Paludetti et al, 2012 [8]).

Características de la HNS (edad de comienzo)	Mutaciones responsables
HNS bilateral (0-15 años)	GJB2
HNS bilateral (0-50 años)	MTRNR1 mitocondrial (A1555G)
Neuropatía auditiva (0-4 años)	OTOF
Acueducto vestibular ensanchado (0-50 años)	SLC26A4
HNS de frecuencias graves (0-30 años) Dominante, leve/moderada	WFS1 exon 8
HNS en frecuencias medias (0-20 años) Dominante, leve/moderada	TECTA ZP
HNS en frecuencias medias (0-4 años) Recesiva, severa	TECTA
HNS en frecuencias agudas (0-40 años) Progresiva, vía materna, leve/severa	MTRNR1 mitocondrial (A1555G)
Rápidamente progresiva, recesiva (5-15 años)	TMPRSS3 exon 4-12
Progresiva, dominante, leve/severa (30-50 años). Alteraciones del equilibrio	COCH

Discusión

Por tanto, el diagnóstico etiológico de una hipoacusia neurosensorial potencialmente genética es complejo. Teniendo en cuenta la heterogeneidad de la hipoacusia hereditaria y el coste que supondría actualmente la investigación de todos los genes identificados, cualquier abordaje molecular ha de limitarse al estudio de los más frecuentemente mutados en la población y etnia a la que pertenezca la familia. En nuestro entorno, unos pocos genes están implicados en el desarrollo de un importante número de hipoacusias hereditarias no sindrómicas: GJB2, GJB6, OTOF y MTRNR1 [3, 17, 25]. En determinadas situaciones, las aproximaciones secuenciales se consideran poco adecuadas en términos de eficiencia y coste y sin embargo los estudios simultáneos resultan más rápidos y fáciles de interpretar [3]. En un futuro cercano, la identificación de nuevos genes responsables de la hipoacusia y el conocimiento de sus funciones, modificarán y refinarán los algoritmos de evaluación genética y junto a los avances tecnológicos (“next generation sequencing” (NGS) o “massively parallel sequencing (MPS) [26]), nos permitirán una mejor relación coste/beneficio [1].

Pero además, para que el estudio genético pueda formar parte de la práctica clínica habitual, es preciso que sus resultados se obtengan en un plazo de tiempo razonable. La mayor rapidez conlleva una menor ansiedad y permite

adaptar las medidas terapéuticas y rehabilitadoras al diagnóstico etiológico [3]. Dado que el RN no tiene la capacidad de autorizar estas pruebas y los resultados podrían influir en su imagen, aspiraciones y relación con sus padres, se plantea la implicación ética que pudiera tener su realización. La Academia Americana de Pediatría (AAP) y la American College of Medical Genetics consideran su conveniencia [23, 27-28]. Los estudios genéticos en España están regulados por la Ley de Investigación Biomédica 14/2007, que establece la necesidad de que exista un proceso de consejo genético. En esta consulta los pacientes y sus familiares han de ser informados sobre los aspectos éticos y sociales vinculados con los estudios genéticos (confidencialidad, implicaciones para los familiares, riesgos de discriminación sociolaboral, posibilidad de descubrir falsas paternidades, actitud ante resultados con significado incierto, implicaciones psicológicas, etc.) [3, 29].

En la Orden SSI/2065/2014 de 31 de octubre, se concreta y actualiza la cartera común básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud, se recogen los acuerdos de la Comisión Interterritorial de Sanidad, añadiéndose un nuevo punto (5.3.10) al apartado 5.3 del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, en el que se establece que “la atención en el “área genética” a los pacientes y familiares del Sistema Nacional de Salud comprenderá el consejo genético y los análisis genéticos”. En la misma Orden se definen seis supuestos para indicar el consejo genético, aludiendo el segundo a las “enfermedades hereditarias infantiles y del adulto”, donde están incluidas las sorderas de origen genético.

El “Programa de Detección Precoz y Atención Integral de la Hipoacusia Infantil” aprobado en Castilla y León (España) en 2004 [30], indica la necesidad de conocer el tipo y el grado de la hipoacusia del niño, pero también, la conveniencia de buscar el origen de la misma.

El JCIIH en la política de actuación que establece en el 2007 respecto a los “Programas de Detección e Intervención Temprana de la Hipoacusia Congénita” [31], expresa que, “en aquellos niños en los que se haya confirmado la presencia de hipoacusia uni o bilateral, se ofrecerá la posibilidad de realizar un estudio y consulta genética. Esta evaluación puede brindar a las familias información respecto a la etiología de la hipoacusia, el pronóstico de su evolución, los desórdenes asociados (renal, visual, cardíaco...) y la posibilidad de recurrencia en futuros descendientes. Dicho conocimiento puede influir en la toma de decisiones de los padres respecto a las opciones de intervención de su hijo. El médico genetista es responsable de la interpretación de los datos de la historia familiar, de la evaluación clínica y del diagnóstico de las alteraciones genéticas, de la realización y valoración de las diferentes pruebas genéticas y de ofrecer consejo genético. El genetista responsable de este consejo, debe estar cualificado para interpretar el significado y las limitaciones de las diferentes pruebas y trasladar el estado de conocimiento existente en ese momento”.

La Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia (CODEPEH), constituida en 1995 [32] con objeto de promover la detección neonatal de la hipoacusia en España, actualiza en 2010 las recomendaciones que se consideran importantes para el desarrollo de los sistemas de detección e intervención temprana de la hipoacusia neonatal [33], y de esta forma determina que:

- Se debe ofrecer a las familias de los niños con hipoacusia la posibilidad de pedir una consulta genética.
- Los niños con sordera severa o profunda de causa desconocida serán evaluados genéticamente.
- Con el fin de aumentar la precisión diagnóstica y minimizar el estrés de los padres, se ha propuesto el estudio molecular del gen GJB2 como el primer paso del proceso a seguir en los casos de hipoacusia neurosensorial en los que no se haya identificado su etiología en la historia clínica o en la exploración física [18]. El rendimiento diagnóstico de esta prueba fue del 22%. En el caso de que solo encontremos la mutación en un gen, deberemos realizar una búsqueda de la delección del gen GJB6, pues en España son frecuentes los casos de mutaciones compuestas GJB2/GJB6 [14].
- Si las pruebas efectuadas son compatibles con una neuropatía auditiva es recomendable efectuar un estudio genético con el fin de investigar la existencia de una patología relacionada con el gen de la otoferlina (OTOF) [16].

En la “Guía práctica para el abordaje interdisciplinar de la sordera infantil”, elaborada conjuntamente por FIAPAS y la CODEPEH en 2011 [34] se reafirma lo expresado anteriormente, especificándose que: “son muchas las razones por las que es importante el estudio genético de la hipoacusia, entre otras porque es la única forma de diagnosticar por medios mínimamente invasivos una hipoacusia neurosensorial no sindrómica y porque puede identificar síndromes sin otras manifestaciones, en edades tempranas. Una vez establecido el diagnóstico, los pacientes se pueden beneficiar del consejo genético preciso”.

Las últimas recomendaciones publicadas por un panel de expertos del American College of Medical Genetics respecto a la conveniencia de la evaluación genética en la hipoacusia infantil, afirman que “uno de los propósitos del programa de intervención precoz y atención de la hipoacusia infantil es la identificación e inclusión de un competente genetista clínico en el equipo responsable del tratamiento de los niños con hipoacusia” [35, 36].

Pero sin embargo, dada la escasez de servicios genéticos fundamentados que hay en Castilla y León (España), entendemos que para llevar a cabo este procedimiento, se debe realizar una conveniente planificación. El rápido desarrollo del conocimiento, requiere medidas que permitan almacenar las muestras negativas y mantener el contacto con los depositarios. Los procedimientos aplicados en la identificación genética de la hipoacusia son variables. La sensibilidad clínica es con frecuencia menor al 100% y en ocasiones la falta de identificación de una mutación, no necesariamente significa que no esté presente. Es por tanto necesario trabajar con pruebas estandarizadas y con la participación de un limitado y bien controlado número de laboratorios.

Conclusiones

Ante una hipoacusia infantil de causa desconocida la prueba diagnóstica con un mayor rendimiento es el estudio genético.

Todos los organismos nacionales e internacionales responsables de garantizar

el buen funcionamiento de los programas de detección e intervención precoz de la hipoacusia infantil, consideran fundamental la realización de pruebas genéticas de hipoacusia, con el aval del consejo genético aportado por un genetista.

Tras aplicar durante más de 10 años en Castilla y León (España) un "Programa de Detección Precoz y Atención Integral de la Hipoacusia Infantil" [29], consideramos absolutamente imprescindible que los organismos competentes regulen la realización del estudio genético de la hipoacusia infantil, bajo la supervisión de un genetista responsable del consejo genético.

Agradecimientos

A los revisores de este artículo, cuyas aportaciones nos han permitido transmitir una información más veraz.

Bibliografía

1. Lin J, Oghalai JS. Towards an etiologic diagnosis: assessing the patient with hearing loss. *Adv Otorhinolaryngol.* 2011;70:8-36.
2. Del Castillo I, Moreno MA, Moreno F. Bases genéticas de las hipoacusias. En: Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina JE, Ortega P, Trinidad J. *Tratado de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello.* Tomo 2. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. pp. 1719-41.
3. Cabanillas-Farpón R, Cadiñanos-Bañales J. Hipoacusias hereditarias: asesoramiento genético. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2012;63:218-9.
4. Schimmenti LA, Martínez A, Fox M, Crandall B, Shapiro N, Telatar M, et al. Genetic testing as part of the Early Hearing Detection and Intervention (EHDI) process. *Genet Med.* 2004;6:521-5.
5. Rehm HL. A genetic approach to the child with sensorineural hearing loss. *Semin Perinatol.* 2005; 29:173-81.
6. Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening. A silent revolution. *N Engl J Med.* 2006;354:2151-64.
7. Kral A, O'Donoghue G. Profound deafness in childhood. *N Engl J Med.* 2010;363:1438-50.
8. Paludetti G, Conti G, Di Nardo W, DE Corso E, Rolesi R, Picciotti PM, et al. Infant hearing loss: from diagnosis to therapy Official Report of XXI Conference of Italian Society of Pediatric Otorhinolaryngology. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2012;32:347-70.
9. Hildebrand MS, Newton SS, Gubbels SP, Sheffield AM, Kochhar A, de Silva MG, et al. Advances in molecular and cellular therapies for hearing loss. *Mol Ther.* 2008;16:224-36.
10. Deltenre P, Van Maldergem L. Hearing loss and deafness in the pediatric population: causes, diagnosis and rehabilitation. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1527-38.
11. Etchegary H, Dicks E, Green J, Hodgkinson K, Pullman D, Parfrey P. Interest in newborn genetic testing: a survey of prospective parents and the general public. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012;16:353-8.
12. Faundes V, Andrea R, Castillo S. Genética de la sordera congénita. *Med Clin (Barc).* 2012;139:446-51.

13. Del Castillo I, Villamar M, Moreno-Pelayo MA, del Castillo FJ, Álvarez A, Tellería D, et al. A deletion involving the connexin 30 gene in nonsyndromic hearing impairment. *N Eng J Med.* 2002;346:243-9.
14. Del Castillo FJ, Rodríguez-Ballesteros M, Alvarez A, Hutchin 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.
15. Rodríguez-Ballesteros M, del Castillo FJ, Martín Y, Moreno-Pelayo MA, Morera C, Prieto F, et al. Auditory neuropathy in patients carrying mutations in the otoferlin gene (OTOF). *Hum Mutat.* 2003;22:451-6.
16. Gallo-Terán J. Neuropatía auditiva secundaria a la mutación Q829X en el gen de la Otoferlina (OTOF) en lactante sometido a screening neonatal de hipoacusia. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2006;57:333-5.
17. Migliosi V, Modamio-Hoybjor S, Moreno-Pelayo MA, Rodríguez-Ballesteros M, Villamar M, Tellería D et al. Q829X, a novel mutation in the gene encoding otoferlin (OTOF), is frequently found in Spanish patients with prelingual non-syndromic hearing loss. *J Med Genet.* 2002;39:502-6.
18. Preciado DA, Lim LH, Cohen 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.
19. Morzaria S, Westerberg BD, Kozak FK. Systematic review of the etiology of bilateral sensorineural hearing loss in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004;68:1193-8.
20. Mahboubi H, Dwabe S, Fradkin M, Kimonis V, Djalilian H. Genetics of hearing loss: where are we standing now?. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269:1733-45.
21. Ramos PZ, de Moraes VC, Svidnicki MC, Soki MN, Castilho AM, Sartorato EL. Etiologic and diagnostic evaluation: Algorithm for severe to profound sensorineural hearing loss in Brazil. *Int J Audiol.* 2013;52:746-52.
22. De Leenheer EM, Janssens S, Padalko E, Loose D, Leroy BP, Dhooge IJ. Etiological diagnosis in the hearing impaired newborn: proposal of a flow chart. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75:27-32.
23. Cohen M, Phillips JA. Genetic approach to evaluation of hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am.* 2012;45:25-39.
24. Ardle BM, Bitner-Glindzicz M. Investigation of the child with permanent hearing impairment. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2010;95:14-23.
25. Gallo-Terán J, Morales-Angulo C, Rodríguez-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, Q829X 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.
26. Parker M, Bitner-Glindzicz M. Genetic investigations in childhood deafness. *Arch Dis Child.* 2014;0:1-8.
27. ASHG/ACMG policy statement. Ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet.* 1995;57:1233-41.
28. American Academy of Pediatrics Committee on Bioethics. Policy

- statement: ethical issues with genetic testing in pediatrics. *Pediatrics*. 2001;107:1451-5.
29. Arnos KS. The implications of genetic testing for deafness. *Ear Hear*. 2003;24:324-31.
30. Programa de Detección Precoz y Atención Integral de la Hipoacusia Infantil. Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad. 2004.
31. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics*. 2007;120:898-921.
32. Comisión para la detección precoz de la hipoacusia infantil (CODEPEH). Propuesta para la detección e intervención precoz de la hipoacusia infantil. *An Esp Pediatr*. 1999;51:336-44.
33. Recomendaciones de la Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia (CODEPEH) para 2010. Trinidad-Ramos G, Alzina V, Jaudenes-Casabón C, Núñez Batalla F, Sequí-Canet JM. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010;61:69-77.
34. Núñez-Batalla F. Diagnóstico etiológico. En: Trinidad G, Jáudenes C. Sordera infantil. Del diagnóstico precoz a la inclusión educativa. Guía práctica para el abordaje interdisciplinar. 1ª ed. Madrid, Confederación Española de Familias de Personas Sordas-FIAPAS. 2011. pp. 119-28.
35. ACMG statement. Genetics evaluation guidelines for the etiologic diagnosis of congenital hearing loss. Genetic evaluation of congenital hearing loss expert panel. *Genet Med*. 2002;4:162-71.
36. Alford RL, Arnos KS, Fox M, Lin JW, Palmer CG, Pandya A, et al. American College of Medical Genetics and Genomics guideline for the clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss. *Genet Med*. 2014;16:347-55.