



**VNiVERSIDAD
D SALAMANCA**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

FACULTAD DE MEDICINA

GRADO EN MEDICINA

**ANÁLISIS DEL ESTUDIO MOLECULAR EN
EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LA
HIPOACUSIA INFANTIL**

**Analysis of molecular study in the etiological diagnosis of
childhood hearing loss**

Alumna: Laura Cano de Dios

Tutora: Carla Criado Muriel

Curso 2025-2026

Agradecimientos

*Gracias a todas las personas que me han acompañado a lo largo de estos seis años,
guiándome en cada paso hacia mi sueño de convertirme en médica.*

*A mis padres, por brindarme su apoyo incondicional,
por confiar y creer en mí incluso cuando yo no era capaz de hacerlo.*

*A mis amigos, tanto a los de siempre como a los que he conocido en la universidad,
compartir esta etapa con vosotros ha sido mi mayor suerte.*

*A mi tutora, la Dra. Carla Criado Muriel,
por su dedicación, orientación y compromiso durante la realización de este trabajo.*

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
RESUMEN	2
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE LA HIPOACUSIA	4
ETIOLOGÍA DE LA HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL	4
HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL GENÉTICA	6
CONSEJO GENÉTICO	8
DIAGNÓSTICO DE LA HIPOACUSIA	9
➤ Estrategia general de evaluación diagnóstica	9
➤ Programa de Detección de la Hipoacusia en Recién Nacidos del SACyL	9
ESTUDIO GENÉTICO MOLECULAR	10
JUSTIFICACIÓN.....	12
OBJETIVOS	13
MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
DISEÑO Y VARIABLES DEL ESTUDIO	14
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	15
ASPECTOS ÉTICOS.....	15
RESULTADOS.....	16
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RESULTADOS AUDIOLÓGICOS	16
RESULTADOS GENÉTICOS	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
DISCUSIÓN	22
LIMITACIONES.....	24
PERSPECTIVAS FUTURAS	24
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFÍA Y ANEXOS	26

ABREVIATURAS

ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics

AD: autosómico dominante

AR: autosómico recesivo

CAUSA: Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

CMV: citomegalovirus

CODEPEH: Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia Infantil

DiERCyL: Unidad de Referencia Regional de Diagnóstico Avanzado de Enfermedades Raras en Castilla y León

HL: hearing loss (pérdida auditiva)

HLNS: neurosensorial hearing loss (hipoacusia neurosensorial)

NGS: next-generation sequencing (secuenciación de nueva generación)

OEA: otoemisiones acústicas

ORL: otorrinolaringología

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PEAee: potenciales evocados auditivos de estado estable

PEATC: potenciales evocados auditivos de tronco cerebral

PEATC-A: potenciales evocados auditivos de tronco cerebral automatizados

SACyL: Sanidad de Castilla y León

WES: whole exome sequencing (secuenciación del exoma completo)

WGS: whole genome sequencing (secuenciación del genoma completo)

RESUMEN

Introducción. La hipoacusia neurosensorial es el déficit sensorial más frecuente en la infancia en nuestro entorno. Afecta a 1 o 2 de cada 1000 recién nacidos y presenta un gran impacto en el desarrollo cognitivo, social, y del lenguaje. Por tanto, es fundamental establecer un diagnóstico etiológico precoz, en el que las pruebas genéticas moleculares desempeñan un papel clave. Asimismo, el asesoramiento genético constituye un componente esencial en el abordaje de la hipoacusia infantil, puesto que mejora el conocimiento de la enfermedad y facilita la toma de decisiones clínicas.

Objetivos. Evaluar la rentabilidad diagnóstica del estudio genético molecular mediante la secuenciación masiva (NGS) del exoma completo (WES) o del genoma (WGS) en una cohorte de pacientes pediátricos con diagnóstico de hipoacusia neurosensorial.

Material y métodos. Se lleva a cabo un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de revisión de las historias clínicas de una cohorte de 155 pacientes pediátricos con diagnóstico de hipoacusia, pertenecientes a la Unidad de Diagnóstico Avanzado de Enfermedades Raras de Castilla y León (DiERCyL). Se analizan variables clínicas, demográficas y genéticas.

Resultados. Se incluyen 155 pacientes pediátricos con diagnóstico de hipoacusia, con una edad media en el momento del estudio genético de $7 \pm 5,3$ años. La hipoacusia fue congénita en el 62,9% de los casos, bilateral en el 79,9% y no sindrómica en el 53,6%. Se obtuvo un diagnóstico genético concluyente en el 44,5% de los pacientes. Se identificaron variantes genéticas en 44 genes diferentes, siendo el gen *GJB2* el más frecuentemente afectado, lo que refleja una elevada heterogeneidad clínica. Se halla asociación estadísticamente significativa entre tener un estudio concluyente o no, y el inicio de la hipoacusia y la lateralidad ($p < 0,05$ y $p < 0,01$; respectivamente).

Conclusiones. El estudio genético molecular presenta un elevado rendimiento diagnóstico en la hipoacusia infantil. Su aplicación resulta clave para el diagnóstico y tiene implicaciones relevantes en el manejo clínico y el asesoramiento genético.

Palabras clave. Hipoacusia neurosensorial infantil, pérdida auditiva, diagnóstico etiológico, técnicas de secuenciación masiva, DiERCyL.

ABSTRACT

Introduction. Sensorineural hearing loss is the most common sensory impairment in childhood in our region. It affects 1–2 per 1,000 newborns and has a significant impact on cognitive, social, and language development. Therefore, establishing an early etiological diagnosis is essential, in which molecular genetic testing plays a key role. In addition, genetic counseling is a crucial component in the management of pediatric hearing loss, as it improves understanding of the condition and facilitates clinical decision-making.

Objectives. To evaluate the diagnostic yield of molecular genetic testing using next-generation sequencing (NGS) of the whole exome (WES) or genome (WGS) in a cohort of pediatric patients diagnosed with sensorineural hearing loss.

Methods. An observational, descriptive, and retrospective study was conducted through the review of medical records of a cohort of 155 pediatric patients diagnosed with hearing loss, belonging to the Advanced Diagnostic Unit for Rare Diseases of Castilla y León (DiERCyL). Clinical, demographic, and genetic variables were analyzed.

Results. A total of 155 pediatric patients with hearing loss were included, with a mean age at the time of the genetic study of 7 ± 5.3 years. Hearing loss was congenital in 62.9% of cases, bilateral in 79.9%, and non-syndromic in 53.6%. A conclusive genetic diagnosis was obtained in 44.5% of patients. Altered gene variants were identified in 44 different genes, with the *GJB2* gene being the most frequently affected, reflecting high clinical heterogeneity. A statistically significant association was found between obtaining a conclusive study result and the onset and laterality of hearing loss ($p < 0.05$ and $p < 0.01$; respectively).

Conclusions. Molecular genetic testing offers high diagnostic accuracy in childhood hearing loss. Its application is essential for diagnosis and has significant implications for clinical management and genetic counseling.

Key words. Childhood sensorineural hearing loss, hearing loss, etiological diagnosis, next-generation sequencing, DiERCyL.

INTRODUCCIÓN

DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE LA HIPOACUSIA

La hipoacusia se define como la pérdida parcial o total de la capacidad auditiva en uno o ambos oídos (unilateral o bilateral simétrica/asimétrica). En la población infantil, se estima que afecta a 1 o 2 de cada 1000 recién nacidos, y a 2 de cada 1000 niños pequeños (1), pudiendo repercutir significativamente en su desarrollo cognitivo, social y del lenguaje. Por tanto, es fundamental establecer un diagnóstico etiológico precoz que facilite un abordaje multidisciplinar desde etapas iniciales (2–4).

Según el mecanismo fisiopatológico, se distinguen varios tipos de pérdida auditiva (2):

- **Conductiva.** Se debe a un problema mecánico en el oído externo, en el tímpano o en los huesecillos del oído medio, que interfiere en la conducción del sonido al oído interno. Puede ser transitoria o permanente.
- **Neurosensorial.** Resulta de un daño que afecta al correcto funcionamiento de las estructuras del oído interno (cóclea) y/o del nervio auditivo (VIII par craneal), con una posible disfunción vestibular.
- **Mixta.** Es la combinación de la hipoacusia conductiva y la neurosensorial.

En función del momento de aparición, puede ser (2,5):

- **Prelingual.** Se manifiesta antes de la adquisición del lenguaje. A su vez, pueden ser congénitas o no congénitas. Entre el 50-60% son de naturaleza hereditaria (6).
- **Poslingual.** Tiene lugar después de la adquisición del lenguaje.
- **Edad adulta.** Pueden tener un origen genético o multifactorial, y comprenden las formas dominantes tardías y la presbiacusia.

ETIOLOGÍA DE LA HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL

En este trabajo se aborda principalmente la hipoacusia neurosensorial, que puede ser de origen genético o no genético. A su vez, estas pueden ser congénitas o no. La mayoría de las congénitas son de causa genética (7).

- **No genética.** Se considera aquella pérdida auditiva causada por factores ambientales, infecciosos, tóxicos o perinatales, sin una base genética identificable. Representa aproximadamente el 25-30% de los casos (7). Pueden deberse a infecciones pre o posnatales, prematuridad, hiperbilirrubinemia, ruido, tumores, o fármacos ototóxicos como los aminoglucósidos (8).

La infección congénita por citomegalovirus (CMV) constituye la principal causa infecciosa de hipoacusia neurosensorial congénita y la causa adquirida más frecuente de pérdida auditiva prelingual (9,10). Por otro lado, la meningitis bacteriana es la etiología más común de sordera poslingual adquirida en la infancia (11,12).

La exposición excesiva al ruido es la causa modificable más frecuente de pérdida auditiva en los niños, principalmente en niños mayores y adolescentes (13).

- **Genética.** Es cualquier pérdida auditiva causada por variantes patogénicas en genes implicados en la audición.

En los países desarrollados, la hipoacusia neurosensorial bilateral genética representa el 50-60% de los casos de hipoacusia neurosensorial en los niños (14). Se identifica una causa genética en hasta el 60% de los niños con pérdida auditiva neurosensorial bilateral congénita severa a profunda (15–17), siendo menor en niños mayores y adultos (40% y 20%, respectivamente) (16–18).

En cuanto al patrón de herencia, aproximadamente en el 80% de los casos, es autosómico recesivo; en el 15% es autosómico dominante; en el 2% es ligado al cromosoma X (19); y en el 1%, mitocondrial (20).

A su vez, pueden ser sindrómicas y no sindrómicas/aisladas:

- **Sindrómicas.** Son aquellas que se presentan asociadas a otras manifestaciones clínicas, formando parte de un síndrome con afectación de otros órganos o sistemas. Constituyen aproximadamente un tercio de las hipoacusias neurosensoriales (21).
- **No sindrómicas o aisladas.** Son aquellas que se caracterizan por la ausencia de otras anomalías clínicas, siendo la pérdida auditiva la principal manifestación. Representan aproximadamente dos tercios de los casos de hipoacusia bilateral infantil y se relacionan con más de 125 genes (22).

HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL GENÉTICA

De acuerdo con la clasificación anterior, vamos a centrarnos en la hipoacusia neurosensorial de etiología genética, que puede ser sindrómica o no sindrómica, profundizando en las formas no sindrómicas.

Hipoacusias sindrómicas

- **Autosómicas dominantes.** El más frecuente es el síndrome de Waardenburg (asociado con anomalías pigmentarias), en el que intervienen los genes *EDN3*, *EDNRB*, *KITLG*, *MITF*, *PAX3*, *SNAI2* y *SOX10*. También destacan el síndrome de Stickler, el síndrome de Alport, y la neurofibromatosis I y II (23). (**Tabla 1**).
- **Autosómicas recesivas.** El más frecuente es el síndrome Usher tipo II (una forma de retinitis pigmentosa), en el que se asocian los genes *USH2A*, *GPR98* y *DFNB31*. Otros son el síndrome de Pendred, el síndrome de Alport y el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (24). (**Tabla 2**).

Hipoacusias no sindrómicas o aisladas

- **Autosómicas recesivas.** Se han descrito más de 70 genes implicados, suele tratarse de pérdidas auditivas prelinguales de severas a profundas.

La causa genética más frecuente de hipoacusia severa-profunda no sindrómica autosómica recesiva en poblaciones asiáticas y caucásicas se asocia a variantes patogénicas en el gen *GJB2*, que codifica la proteína conexina 26, siendo responsable de casi la mitad de todas las pérdidas auditivas congénitas bilaterales no sindrómicas de severas a profundas en niños (25–27). (**Tabla 3**).

Las alteraciones bialélicas en *STRC* constituyen la causa más común de hipoacusia neurosensorial leve a moderada (18), y la segunda causa más frecuente de hipoacusia autosómica recesiva (28). (**Tabla 4**).

Las variantes patogénicas del gen *SLC26A4* se asocian tanto a formas no sindrómicas (acueducto vestibular agrandado), como sindrómicas (síndrome de Pendred). Si consideramos ambas como parte del mismo espectro patológico, representa la tercera causa más frecuente de hipoacusia (29,30).

- **Autosómicas dominantes.** Se han descrito alrededor de 50 genes, generalmente asociados a pérdidas auditivas postlinguales, progresivas, y de alta frecuencia, con algunas excepciones, como *COL11A2*, *GJB2* y *TECTA* (6,18). (**Tabla 4**).

Tabla 1. Principales genes implicados en la hipoacusia sindrómica autosómica dominante

Gen/genes	Síndrome	Hipoacusia	Manifestaciones asociadas
COL2A1 COL11A1 COL11A2	Síndrome de Stickler	HLNS de inicio y severidad variables	40% algún grado de HLNS. Secundarias a infecciones de oído recurrentes, paladar hendido, o secundarias a defecto huesecillos oído medio
EDN3 EDNRB KITLG MITF PAX3 SNAI2 SOX10	Síndrome de Waardenburg	HLNS congénita, de severidad variable	Tipo más común de HL sindrómico de EA. Pérdida de audición, anomalías pigmentarias, distopium canthorum. Anomalías del hueso temporal
NF2	Neurofibromatosis 2	HLNS, edad de presentación: 18-24 años, unilateral y gradual, o súbita bilateral	Schwannomas vestibulares, con tinnitus, pérdida de audición y disfunción del equilibrio

Tabla 2. Principales genes implicados en la hipoacusia sindrómica autosómica recesiva

Gen/genes	Síndrome	Hipoacusia	Manifestaciones asociadas
ADGRV1 USH2A WHRN	Síndrome de Usher tipo II	HLNS congénita, de leve a grave	Tipo más frecuente de HL sindrómico AR. Respuestas vestibulares intactas o variables
SLC26A4	Síndrome de Prended	HLNS congénita, de inicio en infancia, grave-profunda	2º tipo más frecuente de HL sindrómico AR. Disfunción vestibular, bocio tiroideo. Anomalías del hueso temporal, acueducto vestibular agrandado
KCNE1 KCNQ1	Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen	HLNS, congénita, profunda	3º tipo más frecuente de HL sindrómico AR. HL y anomalías de la conducción cardíaca. Episodios sincopales durante periodos de estrés, ejercicio o miedo

Tabla 3. Principales genes implicados en la hipoacusia aislada autosómica recesiva

Gen	Características distintivas
GJB2	El linfoma de Hodking no sindrómico AR relacionado con GJB2 es la causa genética más común de HL no sindrómico AR de grave a profundo en poblaciones asiáticas y blancas
STRC	Las alteraciones genéticas bialélicas en STRC son la causa más común de HLNS leve a moderada, y la causa más común de HL AR en general
SLC26A4	Hipoacusia pre o postlingual, asimétrica y progresiva. Asociado con espectro fenotípico, que incluye LH no sindrómico AR y HL sindrómico AR (síndrome de Pendred). Tercera causa más frecuente de HL
MYO7A	Nivel de aprendizaje progresivo y poslingüístico. Espectro fenotípico, HL no sindrómico AR y HL sindrómico AR
TECTA	Espectro fenotípico, HL no sindrómico AR y HL sindrómico AR

Tabla 4. Principales genes implicados en la hipoacusia aislada autosómica dominante

Gen	Características distintivas
COL11A2	HL de baja frecuencia o frecuencia media
DIAPH1	HL de baja frecuencia o frecuencia media
GJB2	HL prelingual
MYO7A	Asociado con espectro fenotípico que incluye LH no sindrómico AD y AR, y sindrómico AR
TECTA	HL prelingüístico. Asociado con espectro fenotípico que incluye LH no sindrómico AR y AD

CONSEJO GENÉTICO

Debido a que entre el 50 y el 60% de las hipoacusias neurosensoriales bilaterales congénitas tienen un origen genético (6,14), el asesoramiento genético constituye un componente esencial en el abordaje de la hipoacusia infantil.

Su objetivo es proporcionar a las familias información sobre los patrones de herencia, el riesgo de recurrencia y las implicaciones diagnósticas, terapéuticas, reproductivas y pronósticas, facilitando la toma de decisiones clínicas y reproductivas, así como la planificación familiar (31).

Además, en los casos de hipoacusia asociada a síndromes genéticos, se recomienda un asesoramiento genético adaptado a las características sindrómicas específicas de cada condición (2).

DIAGNÓSTICO DE LA HIPOACUSIA

Estrategia general de evaluación diagnóstica

En los recién nacidos, se recomienda el cribado universal de audición neonatal mediante diferentes pruebas objetivas de audición: las emisiones otoacústicas (OEA) y los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral automatizados (PEATC). En los últimos años se han añadido los potenciales auditivos automatizados (PEATC-A), con una sensibilidad del 97-100% y una especificidad del 86-96% (32).

Ante resultados anormales de la prueba auditiva universal, debe realizarse una prueba confirmatoria mediante respuesta auditiva del tronco encefálico. Si se confirma la pérdida auditiva, el paciente debe derivarse a Otorrinolaringología para una evaluación etiológica completa (2,5,33), que puede incluir estudios de imagen y pruebas genéticas.

El principal beneficio del cribado auditivo es la detección temprana de la hipoacusia moderada a grave en los casos congénitos antes de los tres meses de edad, y en los casos adquiridos o de aparición tardía, entre el nacimiento y los tres años, periodo crítico para el desarrollo del lenguaje.

Programa de Detección de la Hipoacusia en Recién Nacidos del SACyL

Como ejemplo, se expone el procedimiento de cribado llevado a cabo en el CAUSA, en el que se siguen las directrices generales con alguna particularidad.

Se debe realizar la prueba de cribado antes del alta de la madre de la planta de maternidad a todos los RN (primeras 24 – 48 horas), así como antes del alta del RN de la unidad de neonatología.

En primer lugar, como prueba de cribado, se emplean los Potenciales Evocados de Tronco Cerebral Automatizados (PEATC-A) en ambos oídos, y se obtienen unos resultados:

- Si PASA ambos oídos (buena respuesta), se informa a los padres y se registra.
- Si NO PASA (REFER) uno o ambos oídos, es preciso repetir la prueba antes del mes de edad. Además, se solicita el estudio de detección de citomegalovirus

(CMV) mediante PCR en la orina del neonato. Si en esta segunda prueba de cribado se confirma el NO PASA, se inicia el estudio audiológico definitivo.

Con los primeros PEATC, complementados con otoemisiones acústicas (OEA) y con potenciales evocados auditivos de estado estable (PEAee), se pretende verificar la existencia de una hipoacusia neurosensorial uni o bilateral. Después, se comprueba el estudio del CMV en orina. Nos encontramos ante los siguientes escenarios posibles:

- Si la audición es normal y el resultado del CMV en orina es negativo, se da el alta por parte de ORL.
- Si la audición es normal, pero el CMV en orina es positivo, se realizará un estudio y seguimiento por parte de neonatología.
- Si se confirma la existencia de una hipoacusia neurosensorial uni o bilateral con CMV positivo, transmitiremos el resultado al pediatra para iniciar el tratamiento viral, a ser posible en el primer mes de vida.
- Si se confirma la existencia de una hipoacusia neurosensorial uni o bilateral con CMV negativo, se amplía el estudio de hipoacusia mediante pruebas de imagen y estudio genético.

ESTUDIO GENÉTICO MOLECULAR

Las pruebas genéticas moleculares tienen un papel fundamental en la evaluación de la pérdida auditiva. Aunque no existe un protocolo de actuación específico, diversas guías apoyan la realización de un estudio genético en determinadas situaciones clínicas (34,35):

- Hipoacusia neurosensorial bilateral congénita o prelingual, especialmente sin causa ambiental identificable. Esta es la principal indicación (36).
- Historia familiar de hipoacusia.
- Hipoacusia asociada a otras manifestaciones clínicas, con sospecha sindrómica.
- Hipoacusia progresiva o de aparición tardía sin causa establecida.
- Candidatos a intervención como el implante coclear.
- Hipoacusia uni o bilateral en la que otras pruebas diagnósticas no han identificado el origen, con sospecha de base genética.

El diagnóstico etiológico genético se establece con la confirmación de una variante en un gen causante de hipoacusia, mediante pruebas genéticas moleculares (35):

- Un **panel multigénico** en el que se estudian genes relacionados con la hipoacusia. Los métodos utilizados en un panel pueden incluir análisis de secuenciación, de delección/duplicación u otras pruebas no basadas en secuenciación (18).
- Las **pruebas genómicas** más empleadas son la secuenciación del exoma y del genoma, con mayor rendimiento diagnóstico puesto que también analiza las regiones no codificantes (15,18). La secuenciación de nueva generación (NGS) permite analizar múltiples genes simultáneamente y se ha convertido en la técnica de elección para el estudio genético de las hipoacusias (37).

Las últimas guías del ACMG (35) y de la Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia (CODEPEH) (38) recomiendan la incorporación precoz del estudio genético en los protocolos diagnósticos. En los casos con sospecha de hipoacusia sindrómica, se pueden realizar estudios de genes aislados, paneles génicos o la secuenciación del exoma (WES) o genoma completo (WGS). Por su parte, en los casos con sospecha de hipoacusia no sindrómica, se propone un estudio secuencial que comienza con el análisis de los genes *GJB2* y *GJB6*, y en caso de resultado negativo, se continúa con un panel génico o con pruebas de secuenciación masiva.

Revisando algunos estudios en población española, cabe destacar uno de ellos, llevado a cabo en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid (39). En él se incluyeron a 105 a pacientes diagnosticados de HNS bilateral a los que se realizó un estudio genético entre 2019 y 2022. Se obtuvo un diagnóstico genético en el 48% de los pacientes. Se detectaron variantes patogénicas y probablemente patogénicas en 26 genes diferentes, siendo los más frecuentemente afectados los genes *GJB2*, *USH2A* y *STRC*. Estos resultados son concordantes con otras series publicadas y demuestran la elevada rentabilidad diagnóstica de estas técnicas.

En los últimos años, el desarrollo de la terapia génica ha abierto nuevas perspectivas terapéuticas en determinadas formas de hipoacusia genética. Recientemente, un ensayo clínico publicado en *The Lancet* (2024), ha mostrado mejoría significativa de la función auditiva en niños con hipoacusia neurosensorial profunda congénita causada por mutaciones bialélicas en el gen *OTOF*, tras la administración intracoclear de un vector viral adenoasociado. Estos hallazgos refuerzan el papel del diagnóstico genético precoz como herramienta etiológica, pronóstica y terapéutica, al permitir la identificación de pacientes candidatos a terapias dirigidas específicas (40).

JUSTIFICACIÓN

La hipoacusia neurosensorial infantil constituye el déficit sensorial más frecuente de los países desarrollados, con una prevalencia del 2-3% en la población pediátrica. En la actualidad, el desarrollo de las pruebas genéticas ha permitido mejorar la aproximación al diagnóstico etiológico de estos pacientes, con relevantes implicaciones pronósticas y terapéuticas. Desde 2018 se dispone en Castilla y León de la unidad DiERCyL, dedicada al estudio genético de niños con sospecha de enfermedad rara, haciendo posible el diagnóstico de hipoacusia de etiología genética.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la rentabilidad diagnóstica del estudio genético molecular mediante la secuenciación masiva del exoma y/o genoma en una cohorte de pacientes pediátricos con diagnóstico de hipoacusia neurosensorial.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características clínicas, audiométricas y demográficas, así como los antecedentes familiares de una cohorte de pacientes pediátricos con diagnóstico de hipoacusia neurosensorial sometidos a estudio genético.
- Identificar patrones etiológicos genéticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO Y VARIABLES DEL ESTUDIO

Para la obtención de los datos, se lleva a cabo un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de revisión de las historias clínicas de una cohorte de 155 pacientes pediátricos con diagnóstico de hipoacusia, derivados desde febrero de 2018 hasta enero de 2026 a la Unidad de Referencia Regional de Diagnóstico Avanzado de Enfermedades Raras de Castilla y León (DiERCyL), procedentes de todas las áreas de salud de Castilla y León.

La identificación de los pacientes se realiza a partir de la base de datos de DiERCyL, recogiendo las variables de interés a partir de la historia clínica.

Se analizan las siguientes variables:

Variables demográficas

- Edad
- Género
- Antecedentes familiares de hipoacusia

Variables clínicas

- Tipo de hipoacusia: sindrómica o no sindrómica
- Momento de aparición: congénita o tardía
- Lateralidad: unilateral o bilateral

Estudio genético

- Resultados: concluyente o no concluyente
- Genes implicados
- Clasificación de las variantes genéticas
- Tipo de herencia

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se ha realizado mediante el programa SPSS versión 17.0.

Se ha llevado a cabo un análisis descriptivo de las variables, calculando la frecuencia y su distribución en las cualitativas, y su media y desviación estándar en las cuantitativas. Las diferencias entre distribuciones de variables cualitativas se han analizado mediante la prueba chi-cuadrado. Se ha realizado un estudio multivariante para analizar la relación de las variables independientes.

En todos los análisis se ha utilizado un valor estadísticamente significativo de menor de 0,05.

ASPECTOS ÉTICOS

Previo a la realización del estudio, se ha solicitado la aprobación por parte del Comité Ético de Investigación del hospital, siendo aceptado con código CEIm: 2026 01 2160. **(Anexo 2).**

A los progenitores o tutores, y en aquellos niños en los que se demuestre suficiente madurez, se les había solicitado consentimiento informado por escrito para poder llevar a cabo el estudio genética en la Unidad de DiERCyL.

Los datos han sido tratados de forma confidencial sin que aparezca ningún dato personal de pacientes en la base de datos, indexando los pacientes en función del número de historia clínica, siendo únicamente visible la base de datos para los investigadores. **(Anexo 1).**

El presente estudio cumple con los principios establecidos por la Declaración de Helsinki (52 Asamblea General de Edimburgo, Escocia, 2000), las normas de Buena Práctica Clínica y cumpliendo con la legislación vigente española que regula la investigación biomédica en humanos (Ley 14/2007 de Investigación Biomédica).

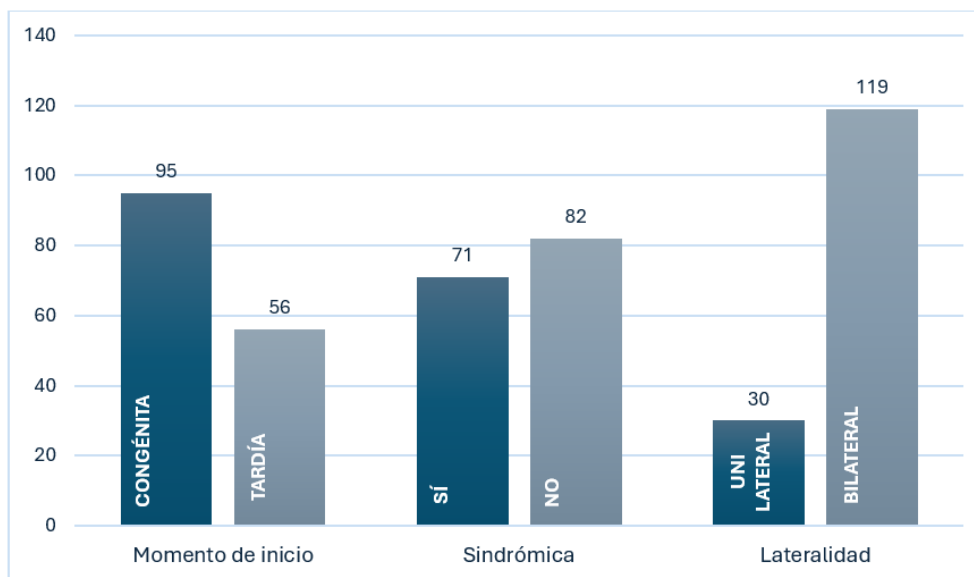
RESULTADOS

Se analizan los estudios genéticos de un total de 155 pacientes pediátricos con diagnóstico de hipoacusia, de los cuales el 55,5% (86/155) son varones y el 44,5% (69/155) son mujeres. La edad media a la que se realizó el estudio genético es de $7 \pm 5,3$ años. De estos pacientes, 49 (31,6%) presentan antecedentes familiares.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RESULTADOS AUDIOLÓGICOS

La hipoacusia es congénita en 95 casos (62,9%) y tardía en 56 (37,1%), no sindrómica en 82 casos (53,6%) y sindrómica en 71 (46,4%). La afectación es bilateral en 119 pacientes (79,9%) y unilateral en 30 pacientes (20,1%). Se realizaron pruebas de imagen (TC/RM) en 54 pacientes (34,8%). (**Figura 1**).

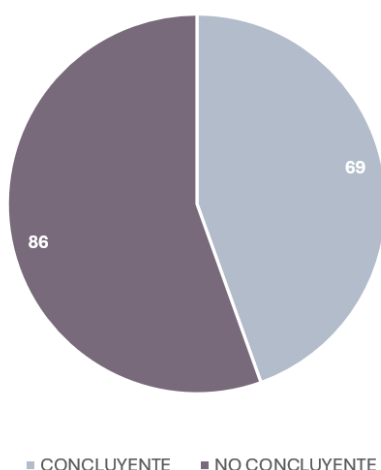
Figura 1. Representación de las características clínicas y audiológicas.



RESULTADOS GENÉTICOS

Se obtiene un diagnóstico genético concluyente en el 44,5% (69/155) de los pacientes. (**Figura 2**).

Figura 2. Diagnóstico genético concluyente vs. No concluyente.



Se detectan variantes genéticas en 44 genes diferentes. El gen más frecuentemente afectado es *GJB2*, con 19 casos (24,1% de los diagnósticos concluyentes), seguido de *CDH23* y *TECTA*, con 4 casos cada uno (5,1%), y *BSND* y *MYO7A*, con 3 casos cada uno (3,8%). (**Figura 3**), (**Tabla 5**).

De los 69 pacientes con diagnóstico genético concluyente, 17 (24,6%) presentan dos variantes genéticas en relación con genes de herencia autosómica recesiva, y 52 pacientes (75,3%) tienen una única variante en genes de herencia autosómica dominante. Se hallan 80 variantes en total. De ellas, 43 (53,75%) son patogénicas, 27 (33,75%) son probablemente patogénicas, y 10 (12,5%) de significado clínicamente incierto. (**Figura 4**).

Figura 4. Variantes patogénicas, probablemente patogénicas y de significado incierto.

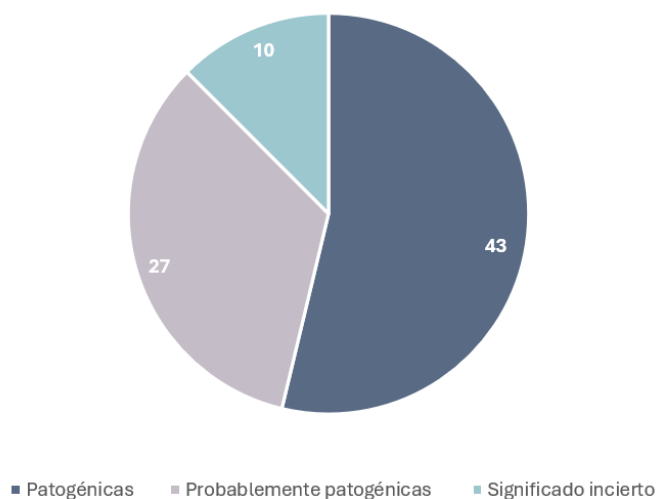


Figura 3. Frecuencia de los genes implicados en el estudio genético.

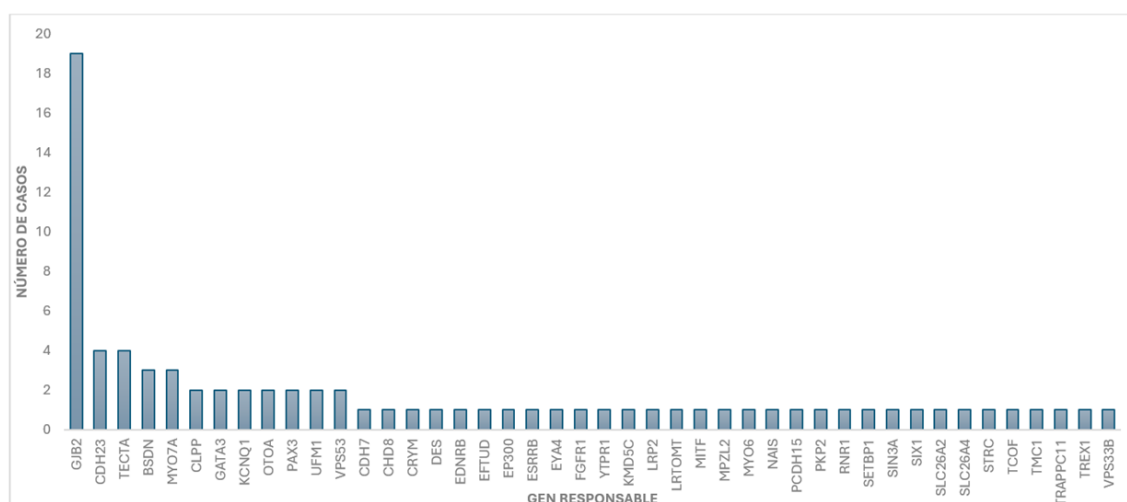


Tabla 5. Genes con variantes detectadas en los casos con diagnóstico concluyente.

Gen	N	%
BDN	3	3,8
CDH23	4	5,1
CHD7	1	1,3
CHD8	1	1,3
CLPP	2	2,5
CRYM	1	1,3
DES	1	1,3
EDNRB	1	1,3
EFTUD	1	1,3
EP300	1	1,3
ESRRB	1	1,3
EYA4	1	1,3
FGFR1	1	1,3
GATA3	2	2,5
GJB2	19	24,1
ITPR1	1	1,3
KCNQ1	2	2,5
KMD5C	1	1,3
LRP2	1	1,3
LRTOMT	1	1,3
MITF	1	1,3
MPZL2	1	1,3

Gen	N	%
MYO6	1	1,3
MYO7A	3	3,8
NAIS	1	1,3
OTOA	2	2,5
PAX3	2	2,5
PCDH15	1	1,3
PKP2	1	1,3
RNR1	1	1,3
SETBP1	1	1,3
SIN3A	1	1,3
SIX1	1	1,3
SLC26A2	1	1,3
SLC26A4	1	1,3
STRC	1	1,3
TCOF	1	1,3
TECTA	4	5,1
TMC1	1	1,3
TRAPPC11	1	1,3
TREX1	1	1,3
UFM1	2	2,5
VPS33B	1	1,3
VPS53	2	2,5

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

A continuación, vamos a comparar el resultado del estudio genético en relación con las variables clínicas.

De los 69 pacientes con diagnóstico genético concluyente, en 67 tenemos la información del momento de inicio: 48 (69,6%) presentan hipoacusia congénita y 19 (27,5%) tardía, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,047$). (**Tabla 6**).

Tabla 6. Diagnóstico concluyente vs. Momento de inicio.

Diagnóstico	Congénita	Tardía	TOTAL
Concluyente	48	19	67
No concluyente	47	37	84
TOTAL	95	56	151

Prueba Chi-cuadrado de Pearson, $p = 0,047$

De los 69 pacientes con diagnóstico genético concluyente, en 66 tenemos la información de la lateralidad: 62 (89,9%) son bilaterales y 4 (5,8%) unilaterales, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$). (**Tabla 7**).

Tabla 7. Diagnóstico concluyente vs. Lateralidad.

Diagnóstico	Unilateral	Bilateral	TOTAL
Concluyente	4	62	66
No concluyente	26	57	83
TOTAL	30	119	149

Prueba Chi-cuadrado de Pearson, $p < 0,01$

De los 69 pacientes con diagnóstico genético concluyente, en 52 tenemos información acerca de los antecedentes familiares: 27 (39,1%) presentan antecedentes familiares de hipoacusia y 25 (36,2%) no. Esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,057$). El valor de p , cercano al umbral de significación estadística (0,05), podría sugerir una tendencia hacia la asociación, si bien los datos disponibles no permiten confirmarla con suficiente evidencia. (**Tabla 8**).

Tabla 8. Diagnóstico concluyente vs. Antecedentes familiares.

Diagnóstico	SÍ AF	NO AF	TOTAL
Concluyente	27	25	52
No concluyente	22	42	64
TOTAL	49	67	116

Prueba Chi-Cuadrado de Pearson, $p = 0,057$

De los 69 pacientes con diagnóstico genético concluyente, en 68 tenemos la información del tipo de hipoacusia (aislada o sindrómica): 36 (52,2%) presentan hipoacusia aislada y 32 (46,4%) sindrómica. Esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,98$). (Tabla 9).

Tabla 9. Diagnóstico concluyente vs. Tipo de hipoacusia.

Diagnóstico	Aislada	Sindrómica	TOTAL
Concluyente	36	32	68
No concluyente	46	39	85
TOTAL	82	71	153

Prueba Chi-cuadrado de Pearson, $p = 0,98$

De los 69 pacientes con diagnóstico genético concluyente, 35 (50,7%) son varones y 34 (49,3%) mujeres. Esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,36$) (Tabla 10).

Tabla 10. Diagnóstico concluyente vs. Género.

Diagnóstico	Varones	Mujeres	TOTAL
Concluyente	35	34	69
No concluyente	51	35	86
TOTAL	86	69	155

Prueba Chi-cuadrado de Pearson, $p = 0,36$

En el **análisis de regresión logística multivariante**, únicamente la bilateralidad se asoció de forma independiente con la obtención de un diagnóstico genético concluyente (OR 0,10; IC95% 0,02 – 0,49; $p = 0,004$). El inicio de la hipoacusia, los antecedentes familiares, el tipo de hipoacusia y el sexo no mostraron significación estadística.

De algunos pacientes no disponemos de la información de alguna variable, por lo que los porcentajes mostrados en los gráficos se calcularon sobre los casos con información disponible para cada variable, y no sobre el total de la muestra.

DISCUSIÓN

El diagnóstico precoz de la hipoacusia infantil es fundamental para el desarrollo del lenguaje y la adecuada integración del niño. En este contexto, el estudio genético se ha consolidado como la herramienta de mayor rendimiento en el diagnóstico etiológico, aportando información pronóstica y facilitando el asesoramiento genético y el desarrollo de terapias dirigidas.

En términos generales, los resultados de nuestro estudio son comparables a los descritos en otras series publicadas (7,15,37,41,42). En particular, cabe mencionar el estudio realizado en el Hospital 12 de Octubre, desarrollado en población española con características clínicas similares a las de nuestra cohorte (39).

El rendimiento diagnóstico del estudio genético en nuestra cohorte es del 44,5%, obteniéndose un diagnóstico concluyente en 69 de los 155 pacientes. Estos resultados son comparables a los descritos en otras series publicadas, en las que el rendimiento diagnóstico de pruebas genéticas oscila entre el 40 y el 60% en pacientes pediátricos con hipoacusia neurosensorial. Nuestros hallazgos refuerzan la utilidad del estudio genético molecular no solo como herramienta diagnóstica, sino también en el manejo clínico, el pronóstico y el asesoramiento genético de los pacientes y sus familias, como se ha descrito en estudios recientes (15,18,31,34,35,37,39,42).

En nuestro estudio se identifican variantes en 44 genes diferentes, frente a los 26 descritos en otras series (39). Esta diferencia puede explicarse principalmente por las diferencias en los estudios genéticos, ya que en nuestro caso se han empleado técnicas de secuenciación masiva mediante análisis del exoma o el genoma, lo que permite analizar todos los exones o todo el material genético respectivamente, frente a paneles génicos dirigidos en otras series, en las que solo se analizan un número determinado de genes, lo que podría infraestimar la verdadera heterogeneidad genética de la hipoacusia (39,42). Se ha descrito que las técnicas de secuenciación masiva como el exoma y el genoma aumentan el rendimiento diagnóstico y permiten una caracterización más completa del espectro genético de la enfermedad (15,18,35,37,41,42). Además, el mayor tamaño muestral de nuestra cohorte (155 frente a 105 y 27 pacientes) también podría contribuir a la identificación de variantes en genes menos frecuentes (39,42).

En relación con los genes implicados, el gen *GJB2* fue el más frecuentemente afectado en nuestra cohorte (19 casos; 24,1% de los diagnósticos concluyentes), en concordancia con lo ampliamente descrito en la literatura, puesto que constituye la principal causa de hipoacusia neurosensorial no sindrómica de herencia autosómica recesiva (25–27). En concreto, la variante c.35delG de *GJB2* ha sido descrita como la alteración más frecuente en población caucásica (43). Su elevada contribución en nuestra serie apoya su valor en la estrategia diagnóstica, justificando un abordaje inicial dirigido mediante técnicas convencionales antes de la secuenciación masiva, si bien su frecuencia variable entre poblaciones requiere una interpretación contextualizada de los resultados.

En nuestra serie, tras el gen *GJB2*, le siguen en frecuencia los genes *CDH23* y *TECTA*, mientras que en otras series destacan *USH2A* y *STRC* (39). *CDH23* se ha asociado tanto a formas sindrómicas (síndrome de Usher) como no sindrómicas de hipoacusia, con fenotipos variables (24). Por su parte, *TECTA* se ha descrito como causa de hipoacusia autosómica dominante o recesiva, generalmente de grado leve a moderado (6,18). Aunque son los segundos en frecuencia, cabe destacar que solo 8 de nuestros pacientes presentan alteraciones en estos genes, 4 en *CDH23* y 4 en *TECTA*.

El gen *STRC* está descrito como una de las causas más frecuentes de hipoacusia neurosensorial leve-moderada no sindrómica autosómica recesiva tras *GJB2* (28). Se identificó únicamente en un caso en nuestra serie, lo que podría relacionarse con diferencias poblacionales respecto a otros estudios. Además de este factor, Costales et al. señalan que las características estructurales de este gen suponen una limitación técnica para su detección mediante técnicas de secuenciación masiva (NGS), debido a la elevada homología entre *STRC* y su pseudogén *STRCP1*, lo que dificulta su correcta identificación y puede infraestimar su frecuencia real (42).

De forma global, nuestra cohorte muestra una elevada heterogeneidad genética, con el hallazgo de variantes en múltiples genes en los que se han identificado únicamente casos aislados. Este patrón es coherente con la amplia diversidad genética descrita en la hipoacusia neurosensorial, especialmente en las formas no sindrómicas, en las que se han implicado más de un centenar de genes, muchos de ellos de baja frecuencia en cohortes clínicas (16,22,35).

LIMITACIONES

Entre las limitaciones del estudio destaca su carácter retrospectivo, basado en la revisión de historias clínicas, lo que puede conllevar cierta variabilidad en la recogida y disponibilidad de los datos. Asimismo, se incluyeron todos los pacientes pediátricos con hipoacusia neurosensorial a los que se les ha realizado un estudio genético basado en exoma o genoma, tras descartarse infección por CMV, lo que puede dificultar la comparabilidad con series más seleccionadas. Por otro lado, la cohorte procede de una unidad de referencia en enfermedades raras (DiERCyL), lo que puede presentar un sesgo hacia casos con mayor sospecha de etiología genética. Finalmente, no se analizaron variables clínicas como la severidad de la hipoacusia o el manejo terapéutico, factores que podrían influir en la rentabilidad diagnóstica del estudio genético y en la interpretación de los resultados.

PERSPECTIVAS FUTURAS

El avance de las técnicas de secuenciación masiva permitirá la identificación de nuevas variantes implicadas en la hipoacusia, así como mejorar la caracterización de su base molecular. El estudio de cohortes más extensas y homogéneas contribuirá a optimizar la selección de pacientes candidatos a estudio genético.

En los últimos años, el desarrollo de las tecnologías de secuenciación de ADN ha consolidado el estudio genético como herramienta fundamental en el diagnóstico de la hipoacusia. En un futuro próximo, el diagnóstico genético será esencial no solo por sus implicaciones clínicas y pronósticas, sino también para la inclusión de pacientes en ensayos clínicos de terapias dirigidas a alteraciones moleculares específicas. En este contexto, la terapia génica abre nuevas perspectivas terapéuticas en determinadas formas de hipoacusia genética.

CONCLUSIONES

- El estudio genético molecular basado en técnicas de secuenciación masiva como el exoma o el genoma presenta un alto rendimiento diagnóstico en la hipoacusia infantil, especialmente en los casos de hipoacusia neurosensorial bilateral y congénita.
- La hipoacusia neurosensorial de causa genética en la edad pediátrica muestra una elevada heterogeneidad, con implicación de múltiples genes, por lo que la utilización de técnicas de secuenciación masiva puede presentar mayor rendimiento que los paneles dirigidos.
- El gen *GJB2* es el gen más frecuentemente implicado en la hipoacusia neurosensorial no sindrómica, lo que podría justificar un cribado inicial mediante técnicas convencionales previamente al uso de la de secuenciación masiva.

BIBLIOGRAFÍA Y ANEXOS

1. Grosse SD, Riehle-Colarusso T, Gaffney M, Mason CA, Shapira SK, Sontag MK, et al. CDC Grand Rounds: Newborn Screening for Hearing Loss and Critical Congenital Heart Disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017 Aug 25;66(33):888–90. doi:10.15585/mmwr.mm6633a4
2. Korver AMH, Smith RJH, Van Camp G, Schleiss MR, Bitner-Glindzicz MAK, Lustig LR, et al. Congenital hearing loss. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jan 12;3(1):16094. doi:10.1038/nrdp.2016.94
3. Alzahrani M, Tabet P, Saliba I. Pediatric hearing loss: common causes, diagnosis and therapeutic approach. *Minerva Pediatr*. 2015 Feb;67(1):75–90. PubMed PMID: 25312238.
4. Humphries T, Kushalnagar P, Mathur G, Napoli DJ, Padden C, Rathmann C, et al. Language acquisition for deaf children: Reducing the harms of zero tolerance to the use of alternative approaches. *Harm Reduct J*. 2012 Dec 2;9(1):16. doi:10.1186/1477-7517-9-16
5. Lieu JEC, Kenna M, Anne S, Davidson L. Hearing Loss in Children. *JAMA*. 2020 Dec 1;324(21):2195. doi:10.1001/jama.2020.17647
6. Kochhar A, Hildebrand MS, Smith RJH. Clinical aspects of hereditary hearing loss. *Genetics in Medicine*. 2007 Jul;9(7):393–408. doi:10.1097/GIM.0b013e3180980bd0
7. van Beeck Calkoen EA, Engel MSD, van de Kamp JM, Yntema HG, Goverts ST, Mulder MF, et al. The etiological evaluation of sensorineural hearing loss in children. *Eur J Pediatr*. 2019 Aug;178(8):1195–205. doi:10.1007/s00431-019-03379-8 PubMed PMID: 31152317.
8. Ralli M, Rolesi R, Anzivino R, Turchetta R, Fetoni AR. Acquired sensorineural hearing loss in children: current research and therapeutic perspectives. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2017 Dec;37(6):500–8. doi:10.14639/0392-100X-1574 PubMed PMID: 29327735.

9. 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 Nov 1;134(5):972–82. doi:10.1542/peds.2014-1173
10. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007;17(4):253–76. doi:10.1002/rmv.535 PubMed PMID: 17579921.
11. Fortnum HM. Hearing impairment after bacterial meningitis: a review. *Arch Dis Child*. 1992 Sep;67(9):1128–33. doi:10.1136/adsc.67.9.1128 PubMed PMID: 1417060.
12. Fortnum H, Davis A. Epidemiology of permanent childhood hearing impairment in Trent Region, 1985-1993. *Br J Audiol*. 1997 Dec;31(6):409–46. doi:10.3109/03005364000000037 PubMed PMID: 9478287.
13. Balk SJ, Bochner RE, Ramdhanie MA, Reilly BK, Bole A, Balk SJ, et al. Preventing Excessive Noise Exposure in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics*. 2023 Nov 1;152(5). doi:10.1542/peds.2023-063752
14. Sheffield AM, Smith RJH. The Epidemiology of Deafness. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019 Sep 3;9(9). doi:10.1101/cshperspect.a033258 PubMed PMID: 30249598.
15. Downie L, Halliday J, Burt R, Lunke S, Lynch E, Martyn M, et al. Exome sequencing in infants with congenital hearing impairment: a population-based cohort study. *Eur J Hum Genet*. 2020 May;28(5):587–96. doi:10.1038/s41431-019-0553-8 PubMed PMID: 31827275.
16. Corriols-Noval P, López Simón EC, Cadiñanos J, Diñeiro M, Capín R, González Aguado R, et al. Clinical Impact of Genetic Diagnosis of Sensorineural Hearing Loss in Adults. *Otol Neurotol*. 2022 Dec 1;43(10):1125–36. doi:10.1097/MAO.0000000000003706 PubMed PMID: 36190904.
17. Seligman KL, Shearer AE, Frees K, Nishimura C, Kolbe D, Dunn C, et al. Genetic Causes of Hearing Loss in a Large Cohort of Cochlear Implant Recipients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Apr;166(4):734–7. doi:10.1177/01945998211021308 PubMed PMID: 34154485.

18. Sloan-Heggen CM, Bierer AO, Shearer AE, Kolbe DL, Nishimura CJ, Frees KL, et al. Comprehensive genetic testing in the clinical evaluation of 1119 patients with hearing loss. *Hum Genet.* 2016 Apr;135(4):441–50. doi:10.1007/s00439-016-1648-8 PubMed PMID: 26969326.
19. Grundfast KM, Atwood JL, Chuong D. Genetics and molecular biology of deafness. *Otolaryngol Clin North Am.* 1999 Dec;32(6):1067–88. doi:10.1016/s0030-6665(05)70195-x PubMed PMID: 10523453.
20. Tomaski SM, Grundfast KM. A stepwise approach to the diagnosis and treatment of hereditary hearing loss. *Pediatr Clin North Am.* 1999 Feb;46(1):35–48. doi:10.1016/s0031-3955(05)70079-1 PubMed PMID: 10079788.
21. Koffler T, Ushakov K, Avraham KB. Genetics of Hearing Loss: Syndromic. *Otolaryngol Clin North Am.* 2015 Dec;48(6):1041–61. doi:10.1016/j.otc.2015.07.007 PubMed PMID: 26443487.
22. Egilmez OK, Kalcioglu MT. Genetics of Nonsyndromic Congenital Hearing Loss. *Scientifica (Cairo).* 2016;2016:7576064. doi:10.1155/2016/7576064 PubMed PMID: 26989561.
23. Pingault V, Ente D, Dastot-Le Moal F, Goossens M, Marlin S, Bondurand N. Review and update of mutations causing Waardenburg syndrome. *Hum Mutat.* 2010 Apr;31(4):391–406. doi:10.1002/humu.21211 PubMed PMID: 20127975.
24. Millán JM, Aller E, Jaijo T, Blanco-Kelly F, Gimenez-Pardo A, Ayuso C. An update on the genetics of usher syndrome. *J Ophthalmol.* 2011;2011:417217. doi:10.1155/2011/417217 PubMed PMID: 21234346.
25. Cohn ES, Kelley PM, Fowler TW, Gorga MP, Lefkowitz DM, Kuehn HJ, et al. Clinical studies of families with hearing loss attributable to mutations in the connexin 26 gene (GJB2/DFNB1). *Pediatrics.* 1999 Mar;103(3):546–50. doi:10.1542/peds.103.3.546 PubMed PMID: 10049954.
26. Zelante L, Gasparini P, Estivill X, Melchionda S, D'Agruma L, Govea N, et al. Connexin26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans. *Hum Mol Genet.* 1997 Sep;6(9):1605–9. doi:10.1093/hmg/6.9.1605 PubMed PMID: 9285800.

27. Snoeckx RL, Huygen PLM, Feldmann D, Marlin S, Denoyelle F, Waligora J, et al. GJB2 mutations and degree of hearing loss: a multicenter study. *Am J Hum Genet.* 2005 Dec;77(6):945–57. doi:10.1086/497996 PubMed PMID: 16380907.
28. Plevova P, Paprskarova M, Tvrda P, Turska P, Slavkovsky R, Mrazkova E. STRC Deletion is a Frequent Cause of Slight to Moderate Congenital Hearing Impairment in the Czech Republic. *Otol Neurotol.* 2017 Dec;38(10):e393–400. doi:10.1097/MAO.0000000000001571 PubMed PMID: 28984810.
29. Albert S, Blons H, Jonard L, Feldmann D, Chauvin P, Loundon N, et al. SLC26A4 gene is frequently involved in nonsyndromic hearing impairment with enlarged vestibular aqueduct in Caucasian populations. *Eur J Hum Genet.* 2006 Jun;14(6):773–9. doi:10.1038/sj.ejhg.5201611 PubMed PMID: 16570074.
30. Jiang H, Chen J, Shan XJ, Li Y, He JG, Yang BB. Prevalence and range of GJB2 and SLC26A4 mutations in patients with autosomal recessive non-syndromic hearing loss. *Mol Med Rep.* 2014 Jul;10(1):379–86. doi:10.3892/mmr.2014.2148 PubMed PMID: 24737404.
31. 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 Apr;16(4):347–55. doi:10.1038/gim.2014.2 PubMed PMID: 24651602.
32. Norton SJ, Gorga MP, Widen JE, Folsom RC, Sininger Y, Cone-Wesson B, et al. Identification of neonatal hearing impairment: evaluation of transient evoked otoacoustic emission, distortion product otoacoustic emission, and auditory brain stem response test performance. *Ear Hear.* 2000 Oct;21(5):508–28. doi:10.1097/00003446-200010000-00013 PubMed PMID: 11059707.
33. Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening--a silent revolution. *N Engl J Med.* 2006 May 18;354(20):2151–64. doi:10.1056/NEJMra050700 PubMed PMID: 16707752.
34. Liming BJ, Carter J, Cheng A, Choo D, Curotta J, Carvalho D, et al. International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG) consensus recommendations: Hearing loss in the pediatric patient. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016 Nov;90:251–8. doi:10.1016/j.ijporl.2016.09.016 PubMed PMID: 27729144.

35. Li MM, Tayoun AA, DiStefano M, Pandya A, Rehm HL, Robin NH, et al. Clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2022 Jul;24(7):1392–406. doi:10.1016/j.gim.2022.03.018 PubMed PMID: 35802133.
36. Kılıç S, Bouzaher MH, Cohen MS, Lieu JEC, Kenna M, Anne S. Comprehensive medical evaluation of pediatric bilateral sensorineural hearing loss. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2021 Oct;6(5):1196–207. doi:10.1002/lio2.657 PubMed PMID: 34667865.
37. Sloan-Heggen CM, Smith RJH. Navigating genetic diagnostics in patients with hearing loss. *Curr Opin Pediatr*. 2016 Dec;28(6):705–12. doi:10.1097/MOP.0000000000000410
38. Núñez-Batalla F, Jáudenes-Casabón C, Sequí-Canet JM, Vivanco-Allende A, Zubicaray-Ugarteche J, Cabanillas-Farpón R. Diagnóstico etiológico de la sordera infantil: recomendaciones de la CODEPEH. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2017 Jan;68(1):43–55. doi:10.1016/j.otorri.2016.05.002
39. Reda Del Barrio S, García Fernández A, Quesada-Espinosa JF, Sánchez-Calvín MT, Gómez-Manjón I, Sierra-Tomillo O, et al. Genetic diagnosis of childhood sensorineural hearing loss. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2024;75(2):83–93. doi:10.1016/j.otoeng.2023.07.002 PubMed PMID: 38224868.
40. Brigande J V. Otoferlin gene therapy restores hearing in deaf children. *Mol Ther*. 2024 Apr 3;32(4):859–60. doi:10.1016/j.ymthe.2024.03.020 PubMed PMID: 38522426.
41. Cabanillas R, Diñeiro M, Cifuentes GA, Castillo D, Pruneda PC, Álvarez R, et al. Comprehensive genomic diagnosis of non-syndromic and syndromic hereditary hearing loss in Spanish patients. *BMC Med Genomics*. 2018 Jul 9;11(1):58. doi:10.1186/s12920-018-0375-5 PubMed PMID: 29986705.
42. Costales M, Diñeiro M, Cifuentes GA, Capín R, Otero A, Viejo-Díaz M, et al. Clinical utility of next-generation sequencing in the aetiological diagnosis of sensorineural hearing loss in a Childhood Hearing Loss Unit. *Acta Otorrinolaringol*

Esp. 2020;71(3):166–74. doi:10.1016/j.otorri.2019.05.005 PubMed PMID: 31706454.

43. Burke WF, Warnecke A, Schöner-Heinisch A, Lesinski-Schiedat A, Maier H, Lenarz T. Prevalence and audiological profiles of GJB2 mutations in a large collective of hearing impaired patients. *Hear Res.* 2016 Mar;333:77–86. doi:10.1016/j.heares.2016.01.006

ANEXO 1. Compromiso de confidencialidad.

COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESTINADO A ALUMNOS

D. **Laura Cano de Dios** con DNI/NIF/NIE **70912256 J**, tiene la condición de personal en formación en régimen de alumnado en el Centro Sanitario **Hospital Clínico Universitario de Salamanca** como:

• Alumno universitario de Grado:

- ☒ Medicina ☐ Farmacia ☐ Odontología ☐ Enfermería
☐ Fisioterapia ☐ Terapia Ocupacional ☐ Logopedia ☐ Podología
☐ Óptica-optometría ☐ Dietista-nutricionista ☐ Otros titulados universitarios

• Estudiantes universitarios de post-grado/investigadores:

- ☐ Máster ☐ Doctorado ☐ Título propio ☐ Investigador

• Estudiantes de formación profesional de la familia sanitaria:

- ☐ Técnico de grado medio en:
☐ Técnico de grado superior en:

Declara que,

1. Reconoce que los pacientes tienen derecho al respeto de su personalidad, dignidad humana e intimidad y a la confidencialidad de toda la información relacionada con su proceso.
2. También reconoce que los pacientes tienen derecho a que se respete el carácter confidencial de los datos referentes a su salud, y a que nadie pueda acceder a ellos sin previa autorización.
3. De acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales, reconoce que tiene el deber de mantener secreto respecto a la información a la que acceda en el desarrollo de su actividad, comprometiéndose a prestar el máximo cuidado y confidencialidad en el manejo y custodia de cualquier información/documentación durante su periodo formativo y una vez concluido el mismo.
4. Reconoce que no procede transferir, duplicar o reproducir todo o parte de la información a la que tenga acceso con motivo de su actividad en el Centro, no pudiendo utilizar los datos proporcionados por el mismo para finalidades distintas a la formación, o aquellas otras para las que fuera autorizado por la dirección del Centro.
5. Conoce y acepta el Protocolo mediante el que se determinan pautas básicas destinadas a asegurar y proteger el derecho a la intimidad del paciente por los alumnos relacionados con las Ciencias de la Salud.
6. Está enterado de que es responsable personal de acatar el deber de confidencialidad y de que su incumplimiento puede tener consecuencias penales, disciplinarias o incluso civiles.

Por todo ello se compromete a que su conducta en el Centro Sanitario se adecue a lo previsto en los apartados anteriores de esta declaración responsable, que se suscribe por duplicado,

En Salamanca, a 20 de octubre de 2025

Fdo.: 

☐ Ejemplar interesado

☐ Ejemplar Centro Sanitario

ANEXO 2. Dictamen del comité de ética de la investigación con medicamentos.

**COMPLEJO
ASISTENCIAL
UNIVERSITARIO
D SALAMANCA**

Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca
Comité Ético de Investigación con
Medicamentos
Teléfono: 923 29 11 00 – Ext. 55 515



DICTAMEN DEL COMITE DE ETICA DE LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

Dña CONCEPCIÓN TURRIÓN GÓMEZ, Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Área de Salud de Salamanca,

CERTIFICA

Que este Comité, en su reunión del 23/03/2026 CEIm Ref. 2026/03
ha evaluado el Proyecto de Investigación titulado

Análisis del estudio molecular en el diagnóstico etiológico de la hipoacusia infantil

Código CEIm: PI 2026 01 2160 - TFG

del que es Investigador Principal Dña Laura Cano de Dios

del Servicio de Nefrología Infantil y Enfermedades Raras

valorado de acuerdo con la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para investigaciones médicas con seres humanos, así como el resto de principios éticos y normativa legal aplicable en función de las características del estudio,

y resueltas las aclaraciones

Considera que dicho estudio cumple los requisitos necesarios y es viable para su realización en este centro, por lo que **INFORMA FAVORABLEMENTE** para la realización de dicho estudio.

El estudio se aprueba como Proyecto de Investigación teniendo en cuenta que es un estudio con finalidad Académica y que se realiza a Nivel Local

Y para que conste, lo firma en Salamanca con fecha 23 de marzo de 2026

TURRIÓN GÓMEZ MARIA DE
LA CONCEPCIÓN -.....C

LA SECRETARIA

Fdo.: Dña. Concepción Turrión Gómez

Composición del CEIm del Área de Salud de Salamanca

Presidente: D. Enrique Nieto Manibardo (Jefe de Servicio de Asesoría Jurídica y responsable de seguridad y protección de datos)

Vicepresidente: Dña. Teresa Martín Gómez (Especialista en Oncología)

Secretaria: Dña. Concepción Turrión Gómez (Farmacéutica y Bioquímica - Representante Comité Científico - IBSAL).

Vocales: D. Ricardo Tostado Menéndez (Farmacólogo Clínico); Dña. Silvia Jiménez Cabrera (Farmacia Hospitalaria); Dña. Ascensión Hernández Encinas (Presidenta ASCOL, representante de los pacientes); Dña. Mª Teresa Arias Martín (Enfermera de Salud Mental. Miembro del Comité de Ética Asistencial); Dña. Mª del Carmen Arias de la Fuente (Técnico Gestor de Ensayos Clínicos); Dña. Berta Bote Bonaechas (Especialista en Psiquiatría); Dña. Ángela Rodríguez Rodríguez (Jefa Unidad de Enfermería. S. de Hematología); D. Guzmán Franch Arcas (Especialista en Cirugía General y Aparato Digestivo); D. Antonio Márquez Vera (Fisioterapeuta); Dña. Ana Martín García (Especialista en Cardiología); Dña. Concepción Rodríguez Barrueco (Farmacéutica de Atención Primaria); D. Manuel Ángel Gómez Marcos (Médico de Atención Primaria. Responsable de la Unidad de Investigación de Atención Primaria de Salamanca); Dña. Belén Vidiales Vicente (Jefa de Sección Hematología)