

Producto 4.1

Plan de acción de mejora de los programas actuales para la detección precoz de la pérdida de audición

PROYECTO GHELP

Impulsando la innovación en la detección precoz de la hipoacusia infantil en el espacio SUDOE: Hacia una medicina personalizada basada en herramientas genómicas de diagnóstico
SOE2/P1/E0751



Universidad
de Navarra

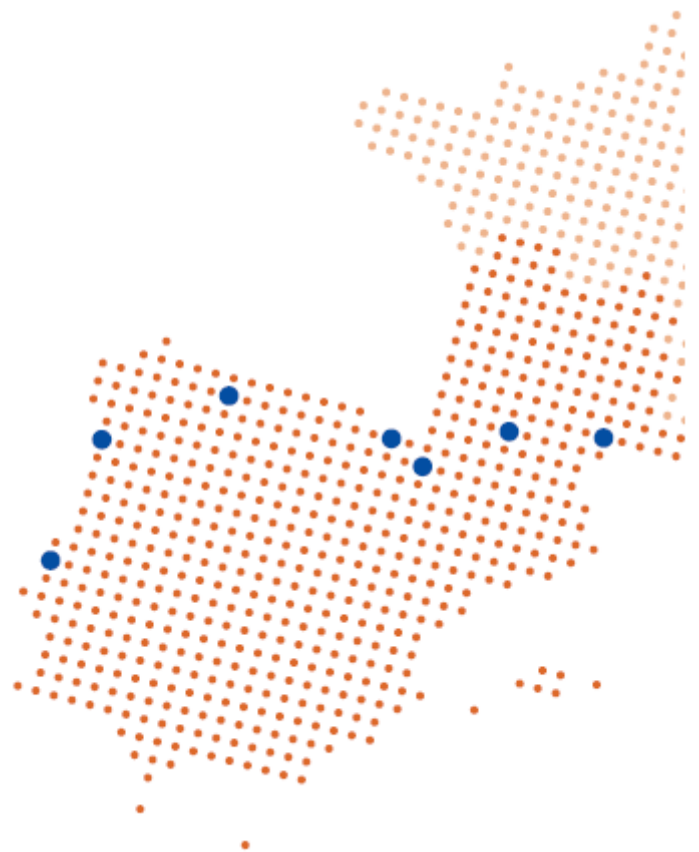


dreamgenics



biodonostia

osasun ikerketa institutua
instituto de investigación sanitaria



ÍNDICE

Página

1. Introducción.....	2
2. Plan de acción.....	3
3. Anexos.....	6
- Anexo 1: Documento ejecutivo del proyecto GHELP	
- Anexo 2: Estudio de correlación entre los hallazgos observados en los grupos retrospectivo y prospectivo	
- Anexo 3: Estudio temporal y económico sobre la implementación del panel GHELP en el territorio del SUDOE dentro de los programas de salud	

1. INTRODUCCION

Tomando como referencia las recomendaciones de la Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia (CODEPEH) de 2020 ⁽¹⁾, se estima que las perspectivas de los programas de screening auditivo neonatal para el futuro se basarán en el desarrollo de programas de cribado combinado. Según la CODEPEH actualmente los programas de cribado tienen limitaciones para detectar las hipoacusias leves o moderadas, así como para detectar hipoacusias de inicio tardío o las que progresan tras el nacimiento.

Muchas de estas hipoacusias tienen su etiología (origen) en la infección por citomegalovirus congénito (CMVc) y/o alteraciones genéticas. Debido a ello, estos niños no se beneficiarían de la mejoría pronóstica que confiere la detección y el tratamiento temprano de las hipoacusias.

La utilización del cribado genético junto con el cribado auditivo en los recién nacidos podría ser beneficiosa para mejorar los índices de calidad de un programa de cribado auditivo neonatal. En un futuro, el cribado de la infección CMVc se puede integrar con el estudio genético, además del cribado auditivo, con un panel de diagnóstico de la sordera. Este enfoque permitiría obviar las limitaciones del cribado auditivo neonatal actuales y detectaría a todos los niños con riesgo auditivo presente o futuro.

Hay que recordar que la infección por CMV no excluye la posibilidad de presentar de forma simultánea una alteración genética relacionada con la pérdida auditiva, como ha sido demostrado por Lu y colab ⁽²⁾.

Bibliografía:

1. Núñez-Batalla F, Jaudenes C, Sequí-Canet JM, Vivanco A, Zubicaray J, Olleta I. Programas de cribado de la hipoacusia congénita en 2020: recomendaciones CODEPEH. *Acta Otorrinolaringologica Esp* 2021;72:312-323.
2. Lu CY, Tsao PN, Ke YY, Lin YH, Hung CC. Concurrent hearing, genetic and cytomegalovirus screening in newborns, Taiwan. *J Pediatr* 2018;199:144-50.

2. PLAN DE ACCIÓN

Teniendo en consideración lo expuesto con anterioridad y los resultados obtenidos en el proyecto GHELP, principalmente los reportados en los entregables: 2.4.1: *Estudio de correlación entre los hallazgos observados en los grupos retrospectivo y prospectivo* y 4.2.1: *Estudio temporal y económico sobre la implementación del panel GHELP en el territorio SUDOE dentro de los programas de salud*, en la Figura 1 se muestra, en síntesis, el **algoritmo del plan de acción para mejorar los programas actuales de detección precoz de la hipoacusia en recién nacidos que propone el proyecto GHELP**:

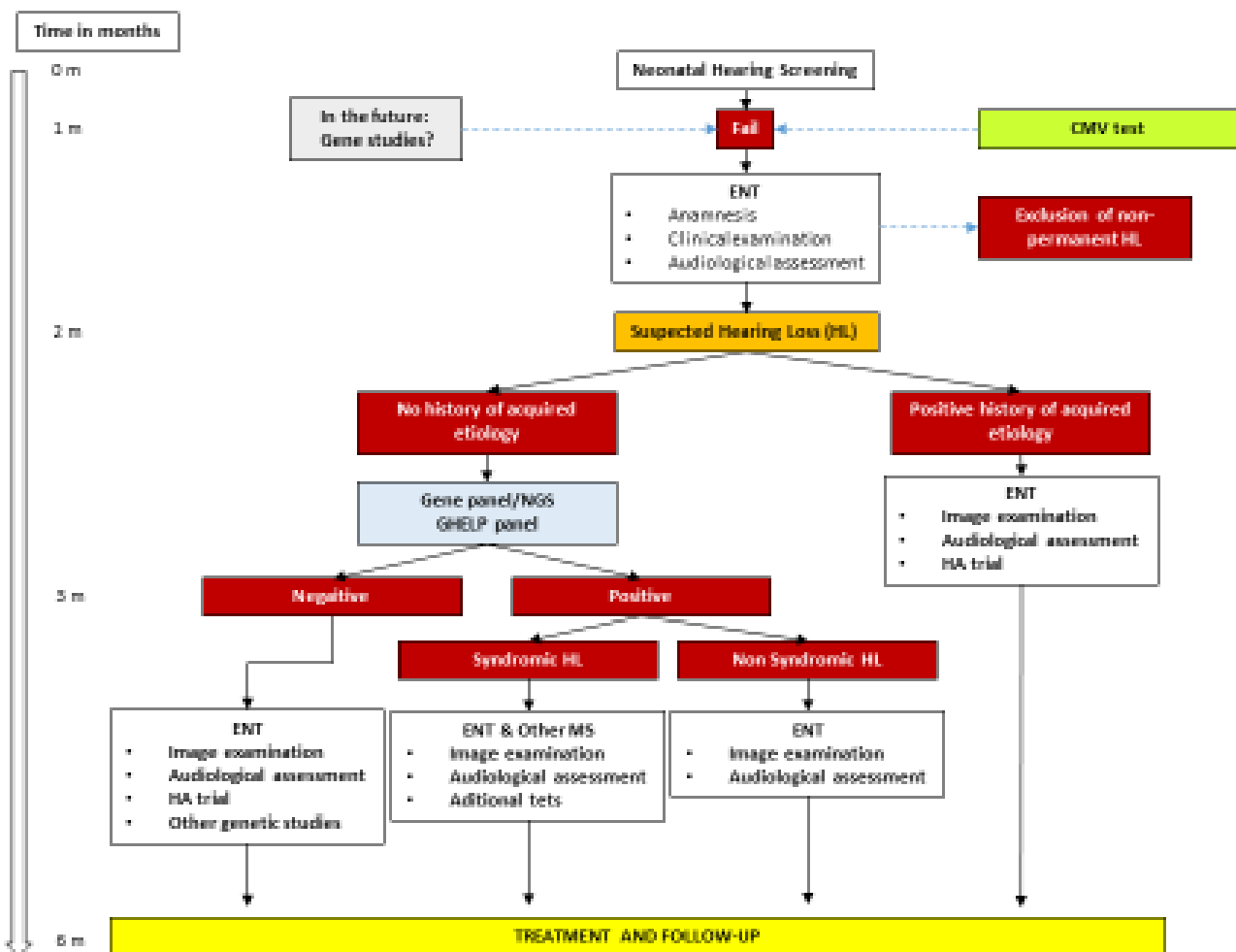


Figura 1. Algoritmo en el que se muestra la inclusión de pruebas genéticas de hipoacusia dentro de un programa de cribado auditivo neonatal.

Plan de acción propuesto por GHELP:

Una vez concluida la fase de detección del cribado auditivo neonatal, bien haya sido realizada en una o dos fases, con otoemisiones acústicas y/o potenciales evocados auditivos de tronco cerebral automatizados, aquellos niños que no pasan o fallan el cribado auditivo son enviados a la consulta del especialista en otorrinolaringología, hacia el primer mes de vida.

En esta consulta, se debe realizar una anamnesis, una exploración otorrinolaringológica, incluyendo la otoscopia, y una exploración audiométrica. Con la información recogida, se debe tener una primera orientación sobre la existencia o no de una hipoacusia, si esta tiene un carácter temporal, como las provocadas por otitis medias, y si hay indicios de una hipoacusia de etiología adquirida.

En aquellos casos de hipoacusia permanente sin indicios de etiología adquirida, en ese momento, hacia el primer o segundo mes de edad, se recomienda la realización de pruebas genéticas de hipoacusia utilizando tecnología *Next Sequencing Generation (NSG)* y un panel de diagnóstico genético como es el caso del panel GHELP. Es crucial que los resultados de esta prueba estén listos un mes después.

En el caso de positividad en el resultado de las pruebas genéticas, se podrá alcanzar un diagnóstico concluyente de hipoacusia de etiología genética. En los casos de hipoacusia aislada, se podrá completar el estudio diagnóstico rápidamente con pruebas de imagen (RM prioritariamente) y repetición de las exploraciones audiométricas (PEATC, Audiometría conductual infantil, PEA de estado estable, básicamente), estando en disposición de hacer una propuesta de tratamiento definitivo antes de los 6 meses de edad. En los casos de hipoacusias sindrómicas, asimismo, se deberán realizar exploraciones audiométricas y de imagen y además, solicitar la colaboración de otros especialistas médicos (SM) para completar el diagnóstico del proceso sindrómico y estar en disposición de establecer un tratamiento definitivo hacia los 6 meses de edad.

En el caso de negatividad en el resultado de las pruebas genéticas siguiendo tecnología NGS, se continuará con las pruebas auditivas, exploraciones de imagen y un primer ensayo de estimulación con audífonos. Los resultados de estas pruebas muy probablemente permitirán alcanzar un diagnóstico final y poner en marcha el tratamiento definitivo.

En aquellos casos en los que los resultados de la valoración genética sean de significado incierto (VUS), se podrán poner en marcha otros estudios genéticos en un intento de llegar a un diagnóstico confirmatorio de etiología genética de la hipoacusia. Al igual que en los otros casos, **se debe intentar concluir el proceso de diagnóstico antes de los 6 meses de edad para ofrecer así un planteamiento terapéutico definitivo.**

En aquellos casos en los que se estima que existe una etiología adquirida de la hipoacusia, se continuará con las pruebas auditivas, exploraciones de imagen (RM prioritariamente) y un primer ensayo de estimulación con audífonos. Los resultados de estas pruebas muy probablemente permitirán alcanzar un diagnóstico final y poner en marcha el tratamiento definitivo.

En la Figura 1 se plantea como medida de futuro el realizar pruebas genéticas en el momento en el que el niño no pasa las pruebas de cribado auditivo. Ello, probablemente sea posible en la medida que desarrollemos técnicas de análisis genético con una mayor sensibilidad, con un mayor grado de automatización en su interpretación y velocidad en la obtención del resultado, y también con una positiva relación coste-beneficio.

También en dicho segmento de la vida (0-1 mes), se apoya la realización de pruebas de cribado de infección de CMV. La realización de estos estudios contribuirá a determinar la etiología en un mayor porcentaje de casos, detectando desde un inicio aquellas hipoacusias de instauración progresiva más allá del nacimiento.

3. ANEXOS

Anexo 1: Documento ejecutivo del proyecto GHELP

Anexo 2: Estudio de correlación entre los hallazgos observados en los grupos retrospectivo y prospectivo

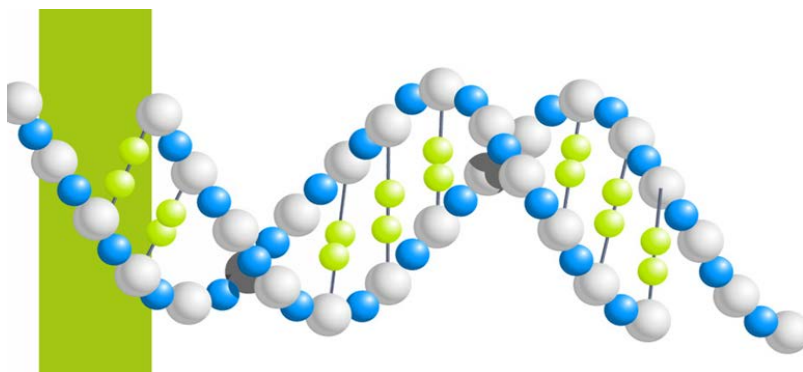
Anexo 3: Estudio temporal y económico sobre la implementación del panel GHELP en el territorio del SUDOE dentro de los programas de salud

DOCUMENTO EJECUTIVO

Proyecto GHELP

Impulsando la innovación en la detección precoz de la hipoacusia infantil en el espacio SUDOE: hacia una medicina personalizada basada en herramientas genómicas de diagnóstico

Coordinado por el Prof. Manuel Manrique. Clínica Universidad de Navarra



Universidad
de Navarra

Nafarroako Osasun
Publikoaren eta Lan
Osasunaren Institutua



Instituto de Salud
Pública y Laboral
de Navarra



DREAMgenics
Genetics



CENTRO
HOSPITALAR
DE LISBOA
CENTRAL-EPE



Índice

Introducción ... 2

Objetivos ... 4

Partenariado ... 5

Metodología ... 6

Resultados ... 9

Conclusiones ... 21



Introducción

La pérdida de audición (hipoacusia) es un problema de salud pública no solo por la repercusión que tiene en el desarrollo cognitivo, emocional, académico y social del niño, sino también por los elevados costes que genera en los sistemas sanitarios.

Epidemiológicamente, la hipoacusia afecta a 5 de cada 1.000 niños (OMS). En el Sudoeste de Europa (en adelante, SUDOE) se estima que en 2014 hubo una población potencial afectada de 264.334 niños.

Los programas actuales de detección precoz de la hipoacusia infantil están basados en el uso de exploraciones audiométricas y no ofrecen un diagnóstico sobre su causa. Conocer esta causa, es clave para poder combatir la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

Aproximadamente, entre el 60-80% de las sorderas son genéticas. La hipoacusia está causada principalmente por la alteración de



un único o muy pocos genes, de manera que los test genéticos son muy útiles, tanto para su diagnóstico como para predecir su naturaleza, evolución y establecer tratamientos personalizados.

Además, estas pruebas evitan realizar otras más caras y prolongadas en el tiempo, suponiendo un **ahorro de costes** y aportando **importantes ventajas** para los pacientes.

A pesar de este potencial, hoy en día, no se dispone de herramientas genéticas validadas y los programas actuales de detección precoz universal de la hipoacusia infantil, aun no siendo 100% eficaces, no han sido mejorados en años.



Introducción

En este contexto, en abril de 2018, se pone en marcha **GHELP**, un **proyecto de cooperación transnacional desarrollado por ocho entidades de siete regiones europeas con el reto común de innovar en el campo de la detección y diagnóstico precoz y el tratamiento de la hipoacusia**: aunar conocimiento y tecnología para pasar de una medicina basada en el tratamiento de los síntomas a una medicina personalizada y dirigida a combatir la enfermedad.

El proyecto está cofinanciado por el programa europeo Interreg-Sudoe con 1.824.000€ del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

www.interreg-sudoe.eu



Firma del Convenio del proyecto con la Autoridad de Gestión del Programa Interreg Sudoe (el Gobierno de Cantabria)

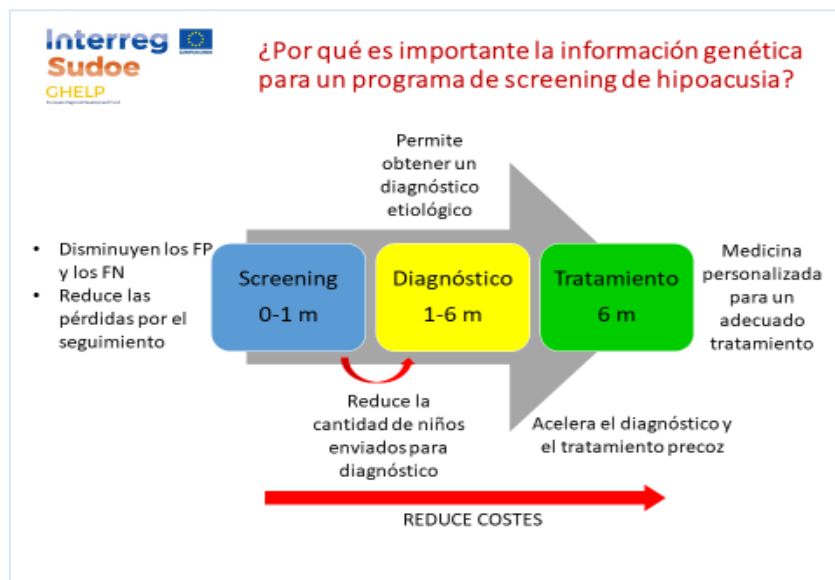
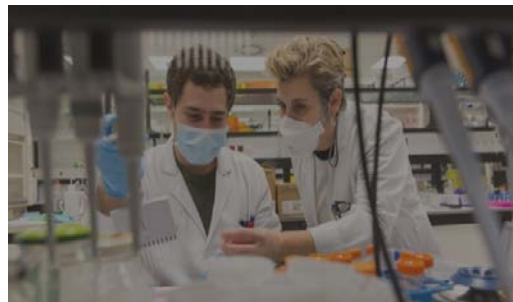


Figura 1: Ventajas en la incorporación de técnicas de secuenciación masiva de genes en un programa de detección precoz de la hipoacusia en recién nacidos. Abreviaturas: FN Falso negativo; FP Falso positivo

Objetivo principal

Impulsar la innovación en la **detección precoz de la hipoacusia infantil**, introduciendo en los programas actuales de cribado una herramienta genómica de diagnóstico que permita tender hacia una medicina personalizada en el tratamiento de la enfermedad.



Investigadores del proyecto. Clínica Universidad de Navarra

Objetivos específicos



Desarrollar y demostrar la utilidad de un panel genético de 180 genes ya relacionados clínicamente con la enfermedad y analizados mediante tecnología NGS (**Next Generation Sequencing**).



Estudiar la **viabilidad económica, social y sanitaria de implementar esta herramienta** en los actuales programas de detección precoz de la hipoacusia implantados por los servicios públicos de salud.



Reducir las asimetrías de conocimiento en el diagnóstico genético de la hipoacusia a través de la puesta en marcha de un programa de formación pionero en este campo y dirigido a profesionales médicos de Otorrinolaringología.

Partenariado

El proyecto GHELP está desarrollado por un **equipo multidisciplinar** de investigadores de la Universidad de Navarra (España), el Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra (España), la Asociación Instituto Bionostia (España), la empresa Dreamgenics (España), el Hospital CUF Porto (Portugal), el Centro Hospitalar Lisboa Central (Portugal), el Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier (Francia) y el Centre

Hospitalier Universitaire de Toulouse (Francia). **La Universidad de Navarra es la entidad coordinadora.**

Además, el proyecto cuenta con la colaboración y el apoyo de la Associação Portuguesa de Portadores de Protéses e Implantes Auditivos (Portugal) y de la Confederación Española de Familias de Personas Sordas (España) en calidad de socios asociados (Figura 2).



Figura 2: Partenariado del proyecto GHELP

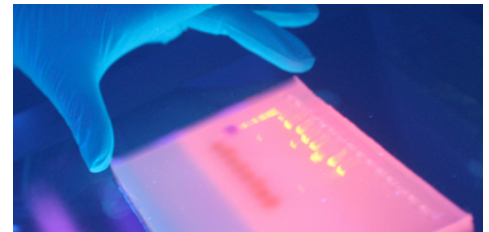
Metodología

El proyecto GHELP se estructura en **cuatro Grupos de Tareas (GT)** descritos en la Figura 3.

El panel de diagnóstico genético de la hipoacusia GHELP, fue desarrollado conjuntamente por **CIMA LAB Diagnostics de la Clínica Universidad de Navarra y la empresa asturiana Dreamgenics** aplicando técnicas de secuenciación genética masiva.

Para su validación clínica, se realizó el **análisis de aproximadamente 500 personas afectas de hipoacusia de causa no adquirida, divididas en dos grupos poblacionales y procedentes de las distintas regiones participantes en el proyecto:**

- **Un grupo prospectivo (GT2) formado por niños estudiados en el cribado auditivo, y**
- **Un grupo retrospectivo (GT1) formado por personas que han desarrollado la hipoacusia durante los primeros 18 años de vida y han concluido su diagnóstico y recibido tratamiento.**



CIMA LAB Diagnostics



Figura 3: Estructura de trabajo en Grupos de Tareas del proyecto GHELP

Criterios de inclusión y flujo de trabajo

La Figura 4 describe el flujo de trabajo para los Grupos Retrospectivo y Prospectivo.

Como primer paso, se incluyeron aquellos sujetos que cumplieran los criterios que se indican en la figura para ambos grupos.

A partir de dicho momento, se procedió a la firma del

consentimiento informado, la recolección de datos clínicos, la extracción de la muestra de sangre y el envío de ambos elementos a CIMA LAB Diagnostics de la Universidad de Navarra para su análisis genético y posterior correlación con los rasgos fenotípicos.

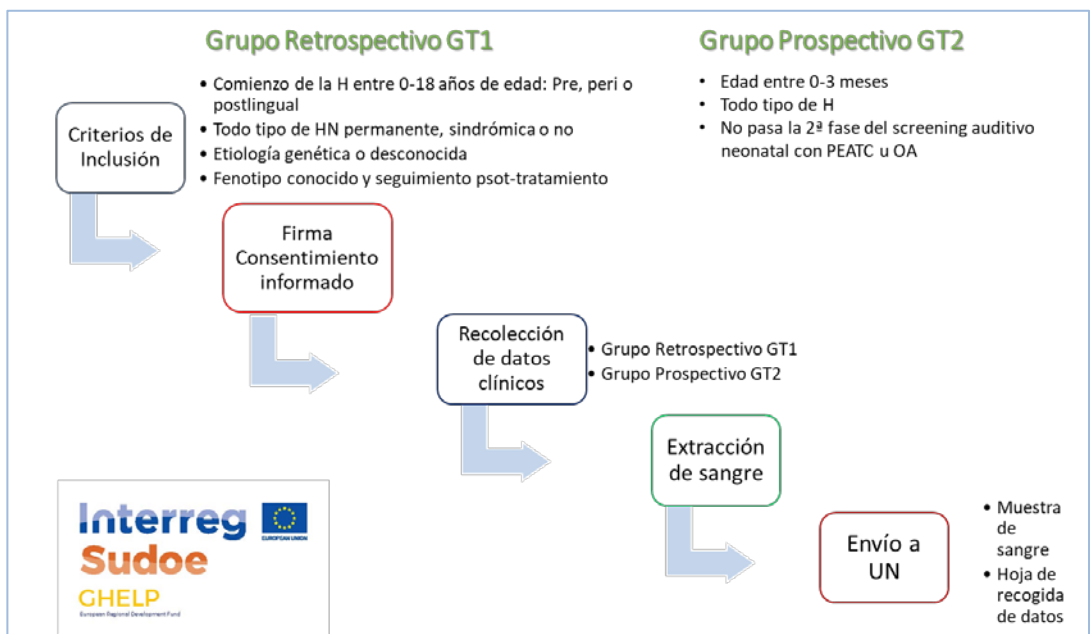


Figura 4: Esquema de flujo que muestra el proceso seguido desde la inclusión del sujeto hasta la recepción de las muestras para análisis genético

Análisis de los resultados obtenidos en los grupos retrospectivo (GT1) y prospectivo (GT2) e interpretación médica

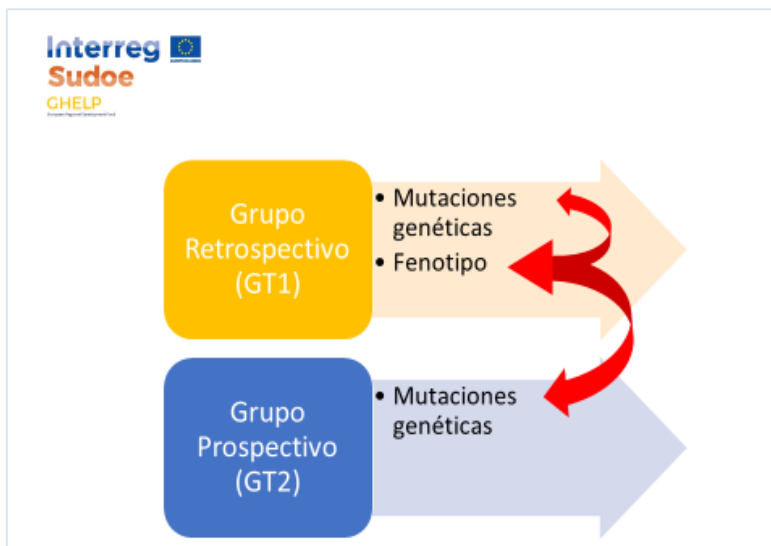
La comparación entre los resultados del GT1 y GT2 permite determinar los rasgos clínicos causados por una determinada mutación genética.

Esta información es **determinante para llegar a un diagnóstico etológico y preciso, con gran precocidad, lo que facilitará establecer un tratamiento precoz y personalizado.**

Metodológicamente, como se indica en la Figura 5, utilizamos los datos clínicos recogidos en el grupo retrospectivo del GT1 para correlacionarlos con los resultados del estudio genético, obtenidos en

los grupos retrospectivo y prospectivo del GT1 y GT2.

Por otra parte, los resultados de esta correlación han permitido establecer los niveles de sensibilidad del panel GHELP y además, facilitarán la introducción de mejoras en los protocolos de los programas de detección de la hipoacusia, cuyos rasgos se han recogido en la hoja de recogida de datos del grupo prospectivo del GT2.



Resultados

A continuación, se especifican los principales resultados obtenidos de acuerdo a los objetivos del proyecto.

Objetivo 1: Validación clínica, en población retrospectiva y prospectiva, de la herramienta genómica, basada en tecnología NGS, para el diagnóstico de la hipoacusia.

Resultado 1: Panel de diagnóstico genético GHELP

El panel de diagnóstico genético GHELP (GHELP- OTOV02) incluye todos los genes y todas las regiones genómicas que albergan las mutaciones descritas como responsables de hipoacusia hereditaria. El panel es capaz de identificar las mutaciones causadas por cambios de un único nucleótido (SNVs: single nucleotide variants), por inserciones y deleciones (InDels) y por variantes estructurales (SVs) o variaciones en el número de copias (CNVs).

De un total de 180 genes, 9 (5%) están localizados en el ADN mitocondrial y 171 (95%) en el ADN nuclear. La mayoría, 99 (55%) presentan un patrón de transmisión autosómico recesivo, 40 (22,7%) autosómico dominante, 19 (10,5%)

presentan ambos patrones, 9 (5%) herencia mitocondrial, 9 (5%) herencia ligada a X y 4 (2,2%) presentan otros tipos de herencia. Clínicamente, encontramos 92 (51,1%) genes responsables de hipoacusias no sindrómicas, 73 (40,55%) de hipoacusias sindrómicas y 15 (8,33%) genes que pueden desarrollar tanto hipoacusias sindrómicas como no sindrómicas.

El listado de los 180 genes de GHELP-OTOV02 es el siguiente:

ABHD12, ACTB, ACTG1, ACTG2, ADGRV1, AIFM1, ALMS1, ANKH, AP1S1, ATP1A3, ATP6V1B1, BCAP31, BCAP32, BCS1L, BDP1, BRAF, BSND, CABP2, CACNA1D, CATSPER2, CCDC50, CD164, CDC14A, CDH23, CEACAM16, CHD7, CIB2, CISD2, CLCNKA, CLCNKB, CLDN14, CLIC5, CLPP, CLRN1, COCH, COL11A1, COL11A2, COL2A1, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6, COL9A1, COX1, CRYL1, CRYM, DCAF17, DCDC2, DDX11, DFNA5, DFNB31, DFNB59, DIABLO, DIAPH1, DIAPH3, DNMT1, ECHS1, EDN3, EDNRB, ELMOD3, EPS8, EPS8L2, ESPN, ESRRB, EYA1, EYA4, FGF3, FGFR3, FOXI1, FTO, GATA3, GIPC3, GJB2, GJB3, GJB6, GPSM2, GRHL2,

Resultados

GRXCR1, HARS2, HGF, HOMER2, HOXA1, HOXB1, HSD17B4, ILDR1, JAG1, KARS, KCNE1, KCNJ10, KCNQ1, KCNQ4, KITLG, LARS2, LHFPL5, LHX3, LOXHD1, LRP2, LRTOMT, MARVELD2, MASP1, MCM2, MIR96, MITF, MSRB3, MYH14, MYH9, MYO15A, MYO3A, MYO6, MYO7A, NARS2, NDP, NLRP3, OPA1, OSBPL2, OTOA, OTOF, OTOG, OTOGL, P2RX2, PAX3, PCDH15, PDZD7, PEX1, PEX2, PEX26, PEX3, PEX5, PEX6, PMP22, PNPT1, POU3F4, POU4F3, PRPS1, PTPN11, PTPRQ, RAF1, RDX, RMND1, RNR1, S1PR2, SERAC1, SERPINB6, SIX1, SIX5, SLC17A8, SLC19A2, SLC26A4, SLC26A5, SLC33A1, SLC52A2, SLC52A3, SLITRK6, SMPX, SNAI2, SOX10, SPATA5, STRC, SYNE4, TBC1D24,TECTA, TIMM8A, TJP2, TMC1, TMIE, TMPRSS3, TMPRSS5, TPRN, TRIOBP, TRNE, TRNH, TRNK, TRNL1, TRNS, TSPEAR, USH1C, USH1G, USH2A, WFS1, XYLT2.

GHELP-OTOV02 fue validado bioinformáticamente por DREAMGenics. Se utilizó la herramienta software Agilent Sure Design para el diseño *in silico* de las sondas de enriquecimiento.

El diseño final del panel contiene 24239 sondas (tecnología SureSelect XT) con un tamaño de 809,57 Kb.

Resultado 2: Validación clínica del panel GHELP

- **Aprobación de los Comités Éticos:**
 Los diferentes centros participantes obtuvieron la aprobación de sus respectivos Comités Éticos. Los documentos elaborados siguieron las indicaciones y recomendaciones de la publicación de C. Ayuso et al, 2013 (Ayuso C, Millán JM, Mancheño M, Dal-Ré R. *Informed consent for whole-genome sequencing studies in the clinical setting. Proposed recommendations on essential content and process. Eur J Hum Genet. 2013 Oct;21(10):1054-9*) y la normativa vigente en cada uno de los países participantes.



CIMA LAB Diagnostics

Resultados

- **Muestras y sujetos reclutados*:**
 En total, se han reclutado 493 sujetos, de los cuales 431 pertenecían al grupo Retrospectivo y 62 al Prospectivo (Figura 6).

**Para más información sobre los datos clínicos de los sujetos incluidos en los Grupos Retrospectivo y Prospectivo, referimos al lector a los Anexos titulados E1.3.1 GHELP y E2.4.1 GHELP en la web del proyecto.*

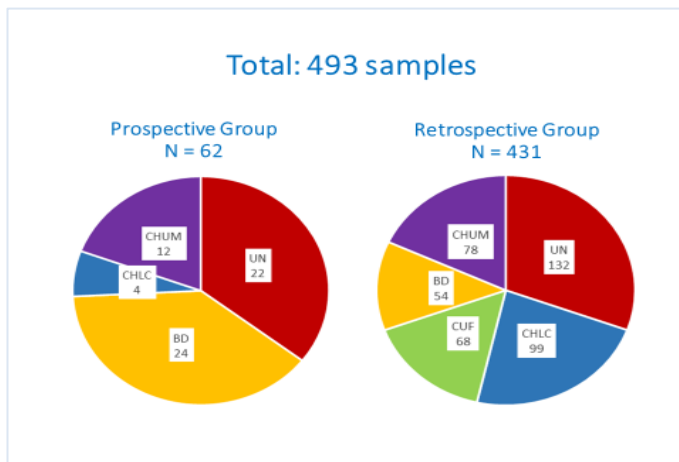


Figura 6: Número de muestras recogidas por cada centro participante : UN Universidad de Navarra (España), BD Biodonostia (España), CUF Hospital CUF Porto (Portugal), CHLC Centro Hospitalar Lisboa Central (Portugal), CHUM-T Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier (Francia) y Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse (Francia)

- **Resultados del análisis genético con la plataforma GHELP clasificados según el grado de significado patológico:**
 En 153 pacientes estudiados en la Universidad de Navarra, se encontraron 1789 variantes genéticas en 169 genes de los 180 genes incluidos en el panel. Las variantes se clasificaron en: tipo 1 benigna, tipo 2, probablemente benigna, tipo 3

de significado incierto, tipo 4 probablemente patogénica y tipo 5 patogénica (Richards, et al. *Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015;17(5):405-24*)

Resultados

De las 1789 variantes genéticas, 1250 (67,4%) son del tipo 1 y 2, 467 (26,1%) son de tipo 3 y 116 (6,5%) de tipos 4 y 5.

En la Figura 7 se detallan los genes identificados con variantes genéticas en los 153 pacientes, clasificados por colores según el tipo de variante.

De los 153 pacientes estudiados en UN, 50 presentaron un diagnóstico genético de certeza que explica su hipoacusia debido a la identificación de variantes patogénicas en 14 genes, tal y como se detalla en la Figura 8.

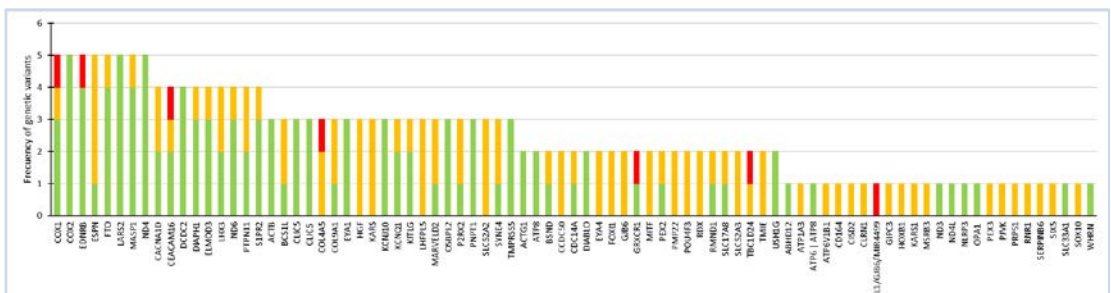
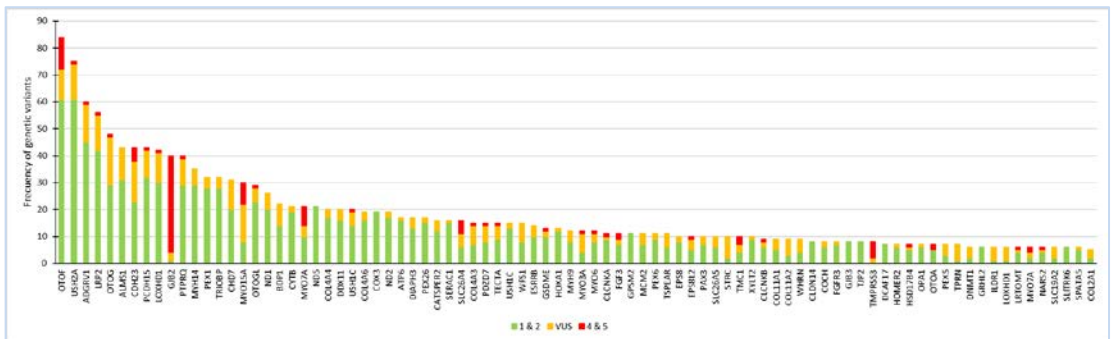


Figura 7: Genes con las variantes genéticas halladas, clasificadas por tipo de variante: en rojo tipos 4 y 5 (probablemente patogénica o patológica), en naranja tipo 3 (significado incierto) y en verde tipos 1 y 2 (benignas o probablemente benignas)

Nota aclaratoria: Datos UN: Numero de muestras 154. Pacientes 153. Estas cifras no coinciden porque de un paciente se recibieron dos muestras y se mantuvo en el análisis los datos de la muestra de mayor calidad.

Resultados

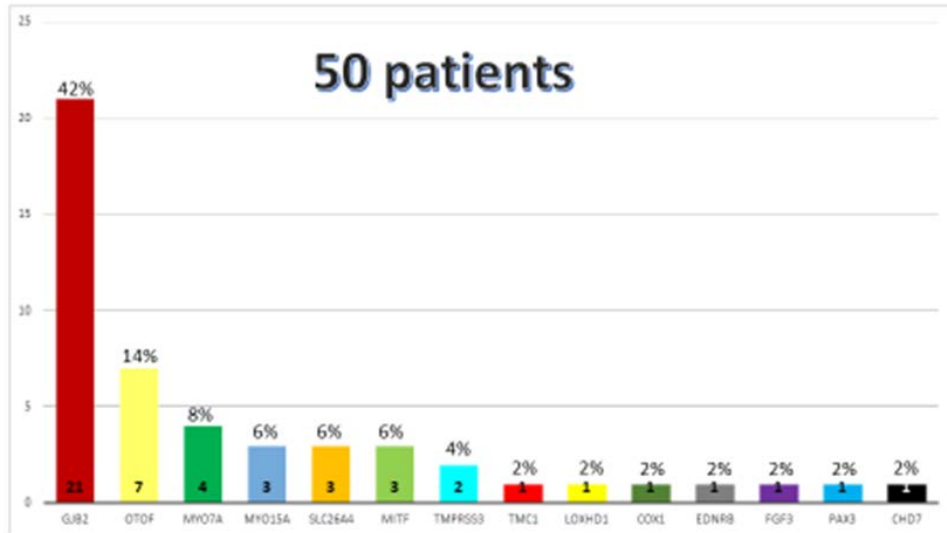


Figura 8: Frecuencia de genes hallados y responsables de la hipoacusia de un paciente. (GJB2: Conexina 26; OTOF: Otoferlina; MYO7A: Miosina 7a; ; MYO15: Miosina 15; SLC26A4: Pendrina; MITF: Factor de transcripción inductor de melanocitos ; TMPRSS3: Proteasa transmembrana de serina 3; TMC1: Canal transmembrana tipo 1; LOXHD1: Dominio pesado de lipoxigenasa 1; COX1: Mitocondrial MT-RNR1 ; EDNRB: Receptor de Endotelina tipo B ; FGF3: Fibroblastic growht factor 3; PAX3: Paired Box 3 ; CHD7: Proteína ligando de DNA cromodominio helicasa 7).

* Para más información sobre los datos clínicos de los sujetos incluidos en los Grupos Retrospectivo y Prospectivo, referimos al lector a los Anexos titulados E1.4.1 GHELP y E2.4.1 en la web del proyecto.

- Análisis de sensibilidad de la plataforma GHELP en un programa de detección precoz de la hipoacusia infantil:

La sensibilidad es la capacidad de una determinada prueba para detectar una enfermedad en

sujetos enfermos. En los 153 niños estudiados en UN con la plataforma GHELP, en 50 (32,67%) se alcanzó un diagnóstico de certeza (variantes 4 y 5), en 30 (19,6%) se identificaron variantes cuya relación con la hipoacusia no puede ser establecida de forma concluyente (variante 3) y en 73 (47,71%) no se identificaron variantes patológicas.

Resultados

Si clasificamos los resultados para los grupos retrospectivo y prospectivo, la sensibilidad del panel GHELP es del 29,2% y 52,1% para cada uno de ellos, respectivamente (Figura 9)

** Para más información sobre los datos clínicos de los sujetos incluidos en los Grupos Retrospectivo y Prospectivo, referimos al lector al Anexo titulado E2.4.1 GHELP en la web del proyecto.*

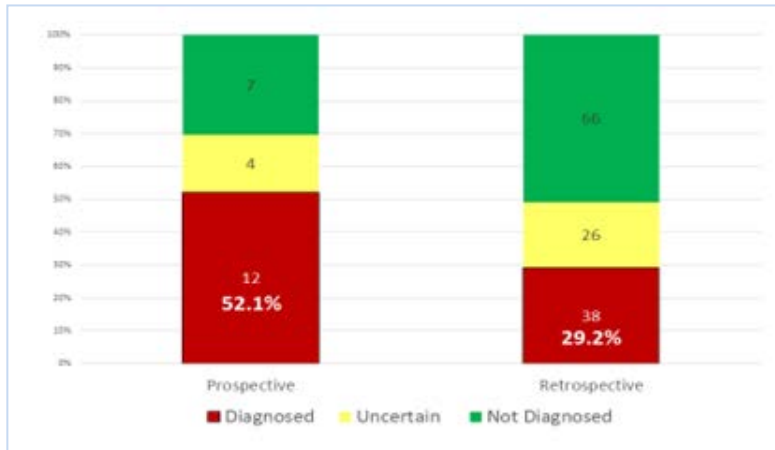


Figura 9: Distribución de pacientes diagnosticados, con variantes de significado incierto y no diagnosticados dividido según el tipo de estudio, Prospectivo y Retrospectivo.



Equipos de CIMA LAB Diagnostics empleados para la secuenciación genética NGS

Resultados

Objetivo 2: Estudiar la viabilidad económica, social y sanitaria de implementar esta herramienta en los actuales programas de detección realizados por los Servicios de Salud.

En general se asume **que el coste de lidiar con la hipoacusia mediante intervenciones sanitarias adecuadas, supone grandes ahorros si se reducen los costes de salud y sociales y se incrementa la productividad y los ingresos fiscales.**

Las autoridades sanitarias deben asegurar una estrategia clara, que considere el impacto negativo de no afrontar un correcto abordaje de la hipoacusia. La hipoacusia no tratada supone un deterioro para la salud y la calidad de vida de las personas y su mayor dependencia de los servicios públicos y sistemas de ayudas, así como la pérdida de oportunidad por falta de acceso a un empleo.

Para enfocar esto en la población infantil, debe haber una **estrategia general que promueva la concienciación social respecto a la salud auditiva, un cribado temprano con una vía clínica integral (detección-diagnóstico-tratamiento)**



que incluya pruebas genéticas y suficientes fondos para asegurar el acceso a tratamientos personalizados.

Hasta la fecha, no se había explorado el impacto económico del uso de pruebas de secuenciación masiva de genes (NGS), como es el caso de la plataforma GHELP, en los cribados auditivos neonatales (DPHN). La implementación de pruebas genéticas NGS en los programas de DPHN, como se ha demostrado en este proyecto, reducen los costes directos derivados en el proceso de diagnóstico, el cual está íntimamente ligado a la fase de detección.



Resultados

En el estudio médico-económico realizado en UN, el gasto directo de un programa standard, sin utilizar pruebas genéticas, asciende a **5.890€ en la fase de diagnóstico**, reduciéndose a **2.567 € cuando se introduce el uso del panel de estudio genético GHELP**, en la segunda fase de un programa de NHS. Ello supone un ahorro de 3.323€ por cada niño al que se llega

a un diagnóstico de hipoacusia genética, lo que implica una **reducción del 56,41%** (Figura 10). En la población con hipoacusias sindrómicas, la reducción de gastos aún es más relevante. La **reducción de costes directos principalmente se debe al ahorro en la realización de pruebas y actuaciones de la segunda visita, que se lleva a cabo entre los 3 y 4 meses de vida.**

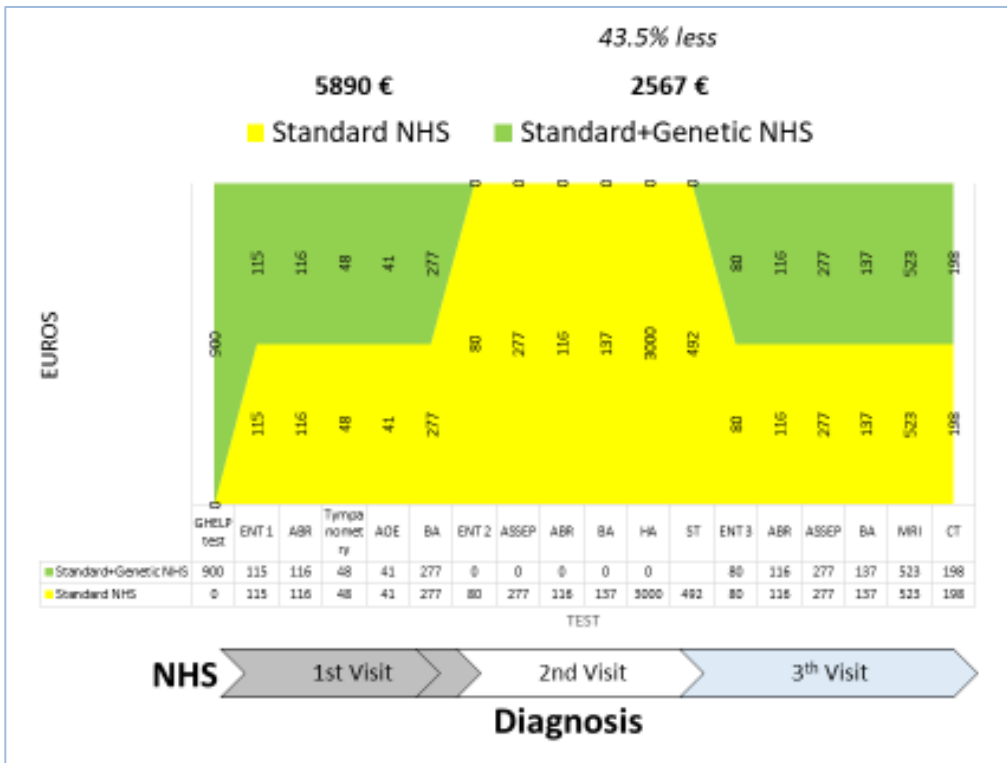


Figura 10: Se muestran las diferencias en gasto directo, entre un programa de NHS en el cual se emplean o no pruebas genéticas.

Resultados

También, se podría llevar a cabo la prueba genética dentro de la primera visita del diagnóstico, coincidiendo con la primera valoración del especialista en Otorrinolaringología, una vez que este ha descartado la existencia de una otitis media y confirmada la existencia de una hipoacusia permanente, descartando causas adquiridas.



Es crucial el tiempo transcurrido en la obtención de los resultados genéticos, incluyendo su interpretación médica. En el caso de la UN, dicho periodo de tiempo ha oscilado entre uno y dos meses, tiempo que no ha generado retrasos en las otras fases del diagnóstico o del tratamiento.

La sensibilidad en el empleo del panel GHELP en la UN fue de un 52% en el grupo prospectivo, lo cual aporta un elevado porcentaje de diagnósticos definitivos y reduce sensiblemente los gastos en los que se incurriría en ellos por las razones mencionadas en este documento.

El estudio médico-económico realizado por CHU Purpan de Toulouse evalúa el coste medio del screening auditivo en función del tipo de hipoacusia (neurosensorial, conductiva, sindrómica o hipoacusia unilateral), con las limitaciones que plantea la heterogeneidad clínica entre casos y las diferencias del tratamiento elegido en función del tipo de hipoacusia.

Para la cohorte **sindrómica**, la **media de gastos generados durante el primer año de vida osciló entre 6.886€ y 7.253€**.

Para la cohorte de **hipoacusias neurosensoriales entre 5.249€ y 5.547€**. Para la cohorte de **hipoacusias conductivas puras entre 3.482€ y 3.704€** y para la cohorte de **hipoacusias unilaterales entre 1.420€ y 1.532€**.

Por lo general, el uso sistemático de pruebas genéticas en el contexto de un screening está prohibido en Francia. A pesar de ello, los autores de este estudio estiman que es fundamental la inclusión de pruebas genéticas en el estudio de una hipoacusia en niños, una vez establecido el diagnóstico audiométrico de hipoacusia.

Resultados

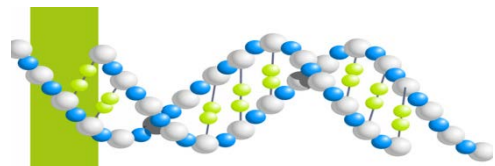
En la opinión de sus autores, el empleo de paneles NGS plantea **varios retos** que deben ser afrontados antes de su uso sistematizado en programas de DPHN:

- 1) **Reducir el tiempo de análisis** por debajo de 2 meses.
- 2) **Discriminar los casos de otitis medias seromucosas** que están presentes en el 15% de los recién nacidos para evitar el encarecimiento del proceso.
- 3) Elegir el **momento adecuado para su realización**, una vez que se confirma la existencia de una hipoacusia de carácter permanente, lo cual suele ocurrir en Francia entre los 2 y 4 meses.
- 4) **Optimizar el proceso de diagnóstico en casos de significado incierto** como es el caso de la variante 3.

- 5) **Reducir el precio de las técnicas de NGS** en el diagnóstico de la hipoacusia en Francia, para así obtener una relación coste/beneficio favorable.
- 6) **Establecer procedimientos** que permitan reanalizar en un futuro aquellos casos con un fenotipo sugerente de etiología genética.
- 7) **Implementar estructuras de acompañamiento de las familias**, especialmente en aquellas hipoacusias de perfil progresivo o ante variantes de significado incierto.

Costes indirectos:

El coste de un programa de DPHN y el proceso diagnóstico posterior ligado a él están relacionados con los costes directos de una adecuada gestión de la hipoacusia, que son comparativamente bajos, y los costes de lidiar con el impacto en salud y el impacto social de la hipoacusia, que son mucho mayores.



Resultados

El NO empleo de pruebas genéticas en un programa de DPHN, puede incrementar potencialmente los gastos por los siguientes motivos:

> **Mayor tasa de falsos positivos, que a su vez aumenta la tasa de derivaciones para diagnóstico**, con el consiguiente aumento de gastos.

> **Retrasos en la obtención del diagnóstico**, lo cual incrementa el número de visitas al hospital, con el detrimento laboral para las familias que han de acompañar a los niños, aumenta el estrés o la angustia de los padres al pasar el tiempo sin conocer cuál será el diagnóstico definitivo, y retrasa el tratamiento, reduciendo con ello su efectividad.

De manera especial, en este apartado se deben incluir los retrasos en el diagnóstico provocados por **falsos negativos o hipoacusias de instauración progresiva o por neuropatía auditiva**.

> **Concluir el proceso de diagnóstico antes del sexto mes de vida, permite establecer un tratamiento precoz y personalizado**, lo que contribuye de manera decisiva a la obtención de excelentes resultados, con un **balance coste-beneficio muy positivo** para los pacientes, las familias, la sociedad, en general, y los sistemas sanitario, educativo y laboral, en particular.*

** Para más información sobre los datos clínicos de los sujetos incluidos en los Grupos Retrospectivo y Prospectivo, referimos al lector al Anexo titulado E4.2.1 GHELP en la web del proyecto*



Resultados

Objetivo 3: Reducir las asimetrías de conocimiento e innovación existentes en este campo a través de un programa de formación pionero dirigido a profesionales médicos.

Este objetivo se abordó mediante la **organización de un curso presencial** impartido por miembros del equipo investigador de UN asignado al proyecto GHELP y por profesionales pertenecientes de alguna de las entidades socias del proyecto como el Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra (Pamplona), DREAMgenics (Oviedo) y el Centro Hospitalar de Lisboa Central (Lisboa).

Durante el evento, se promovió la transferencia de **conocimiento teórico-práctico sobre el diagnóstico genético de la pérdida de audición y la aplicación de la secuenciación masiva NGS en dicho diagnóstico**. El programa se estructuró en sesiones teórico-prácticas en inglés que fueron documentadas en forma de presentaciones (ppt), informes y documentos. La duración del programa fue de 20h.

Los objetivos para los alumnos fueron:

1. Aprendizaje sobre aspectos generales del diagnóstico genético de la hipoacusia.



Evento de formación GHELP

2. Aprendizaje acerca de la metodología de diagnóstico mediante NGS en un equipo MiSeq de Illumina.
3. Descripción de las herramientas en línea para el filtrado, anotación e interpretación de las variantes genéticas identificadas.
4. Descripción y confección de un informe clínico comprensible con la interpretación de los hallazgos genéticos y su contexto clínico.

El evento tuvo una gran acogida con la asistencia de más de 45 profesionales médicos de España y Portugal a los que se les entregó un cuestionario para medir su satisfacción. Los resultados obtenidos han ayudado a evaluar el impacto del programa.

El acceso a los contenidos formativos se ha difundido a través de las redes sociales y al web del proyecto.

Conclusiones

GHELP es un proyecto europeo de cooperación que tiene como reto **innovar en el campo de la detección precoz y el tratamiento de las pérdidas auditivas**. A tal fin, **propone la implementación, en los programas de cribado auditivo, de un panel de diagnóstico genético GHELP** que contiene los **180 genes** más relevantes en el ámbito de la hipoacusia. Su empleo, según los resultados obtenidos en el proyecto, queda justificado por los siguientes aspectos:

> **La alta incidencia de hipoacusias de causa genética, estimada entre un 60-80% de las hipoacusias infantiles.**

> **El incremento de la certeza en la detección de la hipoacusia.** Los programas de cribado actuales están basados en las pruebas auditivas como otoemisiones acústicas (OEA) y potenciales auditivos del tronco cerebral (PEATC). Esta estrategia da lugar a falsos negativos, donde los niños “pasan” el cribado auditivo teniendo ya una hipoacusia o desarrollándola en un futuro próximo, y a elevadas tasas de falsos positivos, en los que son derivados para diagnóstico sin requerirlo.

> **Acelera la obtención de un diagnóstico y permite un tratamiento precoz de la hipoacusia.** Los niños con hipoacusias prelocutivas, deben ser tratados precozmente, si es posible, antes del año de edad. Ello evitará efectos permanentes negativos en el desarrollo comunicativo, cognitivo y social de los niños no tratados o tratados fuera de los periodos de mayor sensibilidad auditiva.

> **Permite un tratamiento personalizado de precisión.** El arsenal terapéutico es amplio. Debemos realizar un tratamiento personalizado escogiendo entre audífonos, implantes cocleares, implantes auditivos de tronco cerebral, implantes de conducción de vía ósea... **Gracias al análisis genético disminuimos considerablemente la posibilidad de equivocarnos en la indicación terapéutica y obtenemos información suficiente para realizar un consejo genético al individuo y a los familiares.** En un futuro, el diagnóstico genético de la hipoacusia abre la puerta al tratamiento curativo basado en la aplicación de terapia génica.

Conclusiones

> Aunque actualmente no se dispone de estos tratamientos, sí los podemos encontrar en primera línea de investigación en el campo de la otología y de la audiolología. **Este proyecto, contribuye a la puesta en marcha de futuros estudios que permitan alcanzar un tratamiento curativo personalizado para la pérdida de audición infantil.**

> **Reduce el coste económico de los programas de detección, diagnóstico y tratamiento de la hipoacusia infantil.** Los errores por falsos positivos o negativos, las pérdidas de seguimiento, el incremento de pruebas y actuaciones no necesarias en el diagnóstico y los retrasos en el inicio del tratamiento adecuado, conllevan un incremento en los costes directos e indirectos. Estos costes se podrían reducir mediante una prueba que incremente la precisión del proceso.

> Los resultados obtenidos en el proyecto GHELP, sustentan la puesta en marcha de un plan de acción para la mejora de los programas actuales de detección precoz de la hipoacusia infantil basados exclusivamente en pruebas auditivas.

> La utilización de una herramienta genómica de diagnóstico como GHELP- OTOV02, deriva en una mejora sustancial de la calidad de vida de las personas afectadas y en un ahorro de costes para los sistemas sanitarios.



Miembros del proyecto durante la primera reunión celebrada en Lisboa en 2018



Proyecto GHELP

Impulsando la innovación en la detección precoz de la hipoacusia infantil en el espacio SUDOE: hacia una medicina personalizada basada en herramientas genómicas de diagnóstico



El proyecto GHELP está cofinanciado por el Programa Interreg Sudoe a través del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)

Entregable E.2.4.1

Estudio de correlación entre los hallazgos observados en los grupos retrospectivo y prospectivo

PROYECTO GHELP

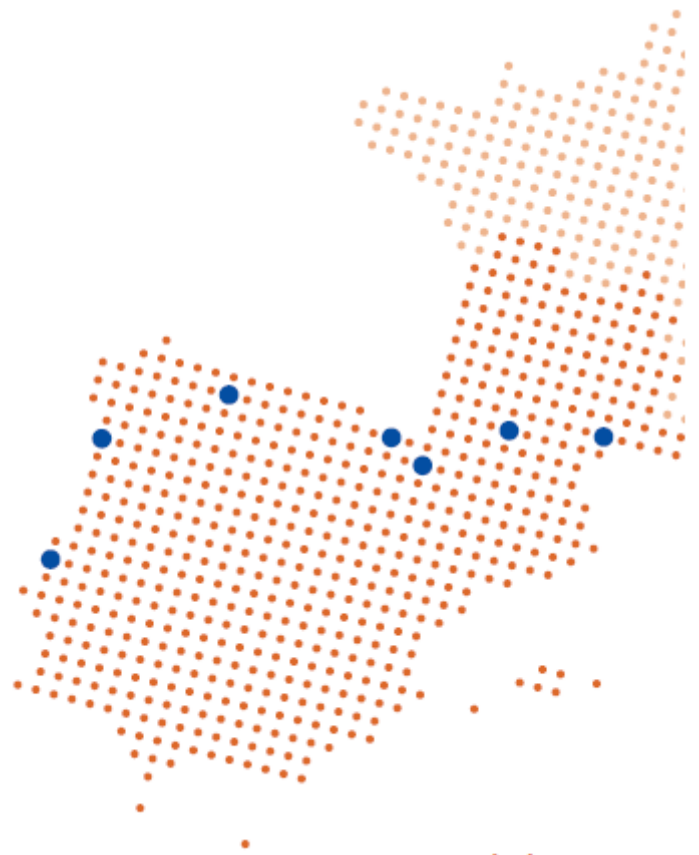
Impulsando la innovación en la detección precoz de la hipoacusia infantil en el espacio SUDOE: Hacia una medicina personalizada basada en herramientas genómicas de diagnóstico
SOE2/P1/E0751



Universidad
de Navarra



biodonostia
osasun ikerketa institutua
instituto de investigación sanitaria



ÍNDICE

Página

1. Introducción.....	2
2. Metodología.....	3
3. Resultados.....	5
3.1. Resultados del análisis genético con la plataforma GHELP clasificados según el grado de significado patológico.....	5
3.2. Interpretación médica de los resultados genéticos.....	6
3.2.1. GEN GJB2.....	6
3.2.2. GEN OTOF.....	14
3.2.3. Síndrome de WAARDENBURG.....	17
3.2.4. GEN MYO7A.....	18
3.2.5. GEN MYO15A.....	21
3.2.6. GEN SLC26A4.....	23
3.2.7. GEN TMPRSS3.....	25
3.2.8. Otros genes con solo un caso diagnosticado.....	26
3.3. Análisis de sensibilidad de la plataforma GHELP en un programa de detección precoz de la hipoacusia infantil.....	30

1. INTRODUCCIÓN

Limitaciones

Se han producido dos circunstancias que han afectado negativamente la inclusión de muestras de niños en el grupo de población prospectivo. En primer lugar, el retraso en la obtención de las autorizaciones de los respectivos Comités Éticos especialmente en Francia.

En segundo lugar, la pandemia COVID, que ha golpeado en su mayor intensidad durante el periodo de tiempo reservado a la recogida de muestras, ha reducido el número de niños incluidos a pesar de haber incrementado el periodo de tiempo inicialmente planificado para ello.

Estos retrasos también han afectado a la interpretación médica del análisis genético.

2. METODOLOGÍA

La comparación entre los resultados del GT1 y GT2 permite determinar los rasgos clínicos que confiere una determinada mutación genética. Esta información es determinante en un programa de detección precoz de la hipoacusia infantil para llegar a un diagnóstico etológico y preciso, con gran precocidad, lo que facilitará establecer un tratamiento precoz y personalizado.

Metodológicamente, como se indica en la Figura 1, utilizaremos los datos clínicos recogidos en el grupo retrospectivo del GT1 para correlacionarlos con los resultados del estudio genético, obtenidos en los grupos retrospectivo y prospectivo del GT1 y GT2. Por otra parte, los resultados de esta correlación permitirán establecer los niveles de sensibilidad del panel GHELP y además facilitarán la introducción de mejoras en los protocolos de los programas de detección de la hipoacusia, cuyos rasgos se han recogido en la hoja de recogida de datos del grupo prospectivo del GT2.

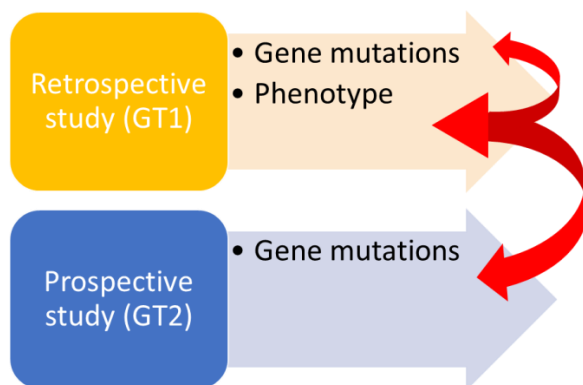


Figura 1. Planteamiento metodológico para comparar los resultados del GT1 Y GT2

Recordar que se llevó a cabo un análisis de las variantes de los genes incluidos en el panel detectadas en las muestras de los sujetos que se analizaron. Las variantes se clasificaron en: tipo 1 benigna, tipo 2 probablemente benigna, tipo 3 de significado incierto, tipo 4 probablemente patogénica y tipo 5 patogénica (Richards, *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405-24).

De esos 180 genes, 9 (5%) están localizados en el ADN mitocondrial y 171 (95%) en el ADN nuclear. La mayoría, 99 (55%) presentan un patrón de transmisión autosómico recesivo, 40 (22,7%) autosómico dominante, 19 (10,5%) presentan ambos patrones, 9 (5%) herencia mitocondrial, 9 (5%) herencia ligada a X y 4 (2,2%) presentan otros tipos de herencia. Clínicamente, encontramos 92 (51,1%) genes responsables de hipoacusias no síndrómicas, 73 (40,55%) de hipoacusias síndrómicas y 15 (8,33%) genes que pueden desarrollar tanto hipoacusias síndrómicas como no síndrómicas.

El listado de los 180 genes de GHELP-OTOV02 es el siguiente:

ABHD12, ACTB, ACTG1, ACTG2, ADGRV1, AIFM1, ALMS1, ANKH, AP1S1, ATP1A3, ATP6V1B1,BCAP31, BCAP32, BCS1L, BDP1, BRAF, BSND, CABP2, CACNA1D, CATSPER2, CCDC50, CD164,CDC14A, CDH23, CEACAM16, CHD7, CIB2, CISD2, CLCNKA, CLCNKB, CLDN14, CLIC5, CLPP,CLRN1, COCH, COL11A1, COL11A2, COL2A1, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6, COL9A1,COX1, CRYL1, CRYM, DCAF17, DCDC2, DDX11, DFNA5, DFNB31, DFNB59, DIABLO, DIAPH1,DIAPH3, DNMT1, ECHS1, EDN3, EDNRB, ELMOD3, EPS8, EPS8L2, ESPN, ESRRB, EYA1, EYA4,FGF3, FGFR3, FOXI1, FTO, GATA3, GIPC3, GJB2, GJB3, GJB6, GPSM2, GRHL2, GRXCR1, HARS2,HGF, HOMER2, HOXA1, HOXB1, HSD17B4, ILDR1, JAG1, KARS, KCNE1, KCNJ10, KCNQ1,KCNQ4, KITLG, LARS2, LHFPL5, LHX3, LOXHD1, LRP2, LRTOMT, MARVELD2, MASP1, MCM2,MIR96, MITF, MSRB3, MYH14, MYH9, MYO15A, MYO3A, MYO6, MYO7A, NARS2, NDP, NLRP3,OPA1, OSBPL2, OTOA, OTOF, OTOG, OTOGL, P2RX2, PAX3, PCDH15, PDZD7, PEX1, PEX2,PEX26, PEX3, PEX5, PEX6, PMP22, PNPT1, POU3F4, POU4F3, PRPS1, PTPN11, PTPRQ, RAF1,RDX, RMND1, RNR1, S1PR2, SERAC1, SERPINB6, SIX1, SIX5, SLC17A8, SLC19A2, SLC26A4,SLC26A5, SLC33A1, SLC52A2, SLC52A3, SLITRK6, SMPX, SNAI2, SOX10, SPATA5, STRC, SYNE4,TBC1D24, TECTA, TIMM8A, TJP2, TMC1, TMIE, TMPRSS3, TMPRSS5, TPRN, TRIOBP, TRNE,TRNH, TRNK, TRNL1, TRNS, TSPEAR, USH1C, USH1G, USH2A, WFS1, XYLT2

Figura 2: Genes incluidos en el panel GHELP

3. RESULTADOS

Aunque ya se han secuenciado y se han identificado las variantes de 417 casos, en el momento de redactar este documento se cuenta con 153 casos, estudiados en la Universidad de Navarra, sobre las que se completado la interpretación médica de los resultados genéticos de los grupos retrospectivo y prospectivo. Dividiremos este capítulo de resultados en tres apartados: resultados del análisis genético con la plataforma GHELP clasificados según el grado de significado patológico (ver 2.1), interpretación médica de los resultados genéticos (ver 2.2) y análisis de sensibilidad de la plataforma GHELP en un programa de detección precoz de la hipoacusia infantil (ver 2.3).

3.1. RESULTADOS DEL ANÁLISIS GENÉTICO CON LA PLATAFORMA GHELP CLASIFICADOS SEGÚN EL GRADO DE SIGNIFICADO PATOLÓGICO

Tal y como se indicado en el E1.4.1, en los 153 pacientes, de los 179 genes incluidos en el panel, se han encontrado 1789 variantes genéticas en 169 genes. De las 1789 variantes genéticas 1250 (67,4%) son del tipo 1 y 2, 467 (36,5%) son de tipo 3 y 116 (6,5%) de tipos 4 y 5. En la Figura 3 se detallan los genes identificados con variantes genéticas en los 153 pacientes, clasificados por colores según el tipo de variante.

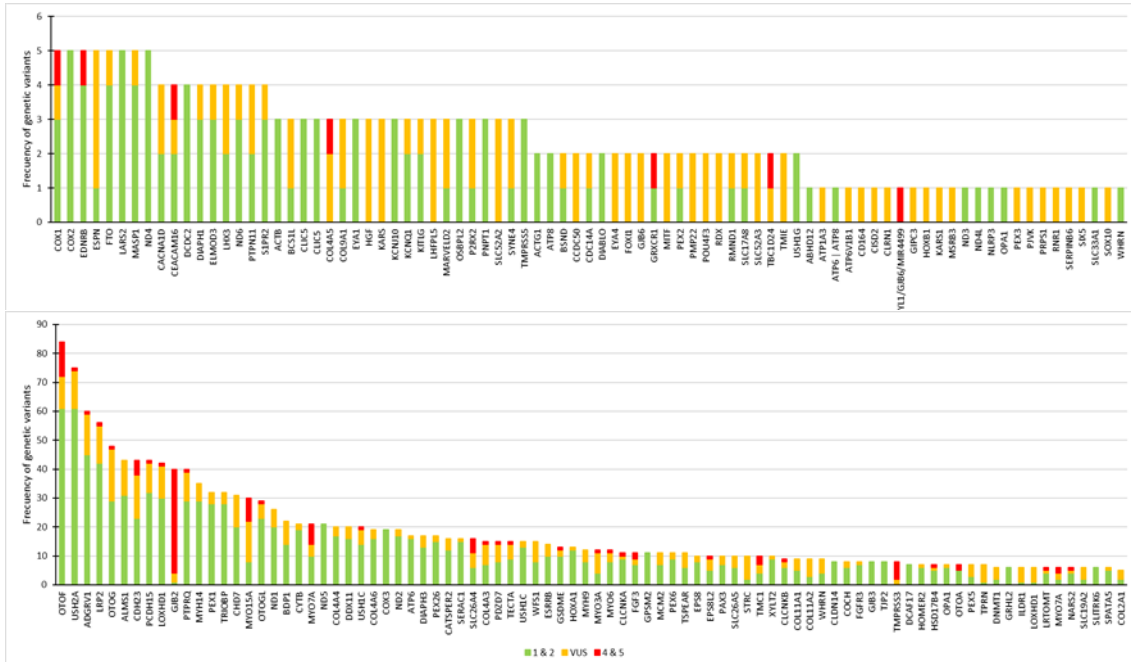


Figura 3. Genes con variantes genéticas halladas, clasificadas por tipo de variante. Las barras verdes corresponden a las variantes 1 y 2 (benigna y probablemente benigna), las naranjas a las variantes 3 (significado incierto) y las rojas a las variantes 4 y 5 (probablemente patológica y patológica).

De los 153 pacientes estudiados, 50 presentaron un diagnóstico genético de certeza 4 y 5 que explica su hipoacusia debido a la identificación de variantes patogénicas en 14 genes tal como se detalla en la Figura 4.

Diagnosed Patients

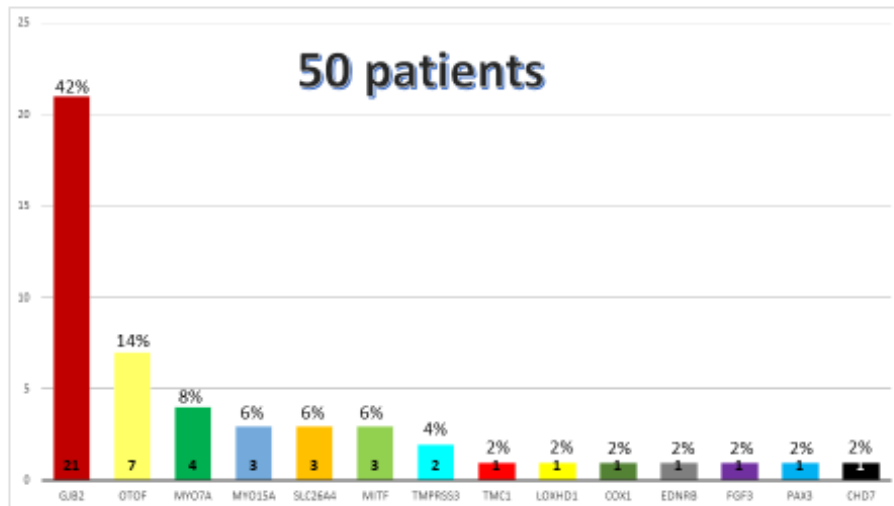


Figura 4: Frecuencia de genes hallados y responsables de la hipoacusia de un paciente. (GJB2: Conexina 26; OTOF: Otoferlina; MYO7A: Miosina 7a; MYO15: Miosina 15; SLC26A4: Pendrina; MITF: Factor de transcripción inductor de melanocitos; TMPRSS3: Proteasa transmembrana de serina 3; TMC1: Canal transmembrana tipo 1; LOXHD1: Dominio pesado de lipoxigenasa 1; COX1: Mitochondrial MT-RNR1; EDNRB: Receptor de Endotelina tipo B; FGF3: Fibroblastic growth factor 3; PAX3: Paired Box 3; CHD7: Proteína ligando de DNA cromodominio helicasa 7).

3.2. INTERPRETACIÓN MÉDICA DE LOS RESULTADOS GENÉTICOS

A continuación, se pasa a describir los rasgos del fenotipo de los individuos en los que se haya encontrado una variante patogénica en los 14 genes mencionados en la Figura 4.

3.2.1. GEN GJB2

La mutación en el gen *GJB2* suele cursar con una hipoacusia de grado severo-profundo. El gen *GJB2* codifica una proteína de unión gap conocida como conexina 26 (Cx26), una proteína transmembrana que se oligomeriza con otras cinco moléculas de conexina para formar una conexión. Las conexiones en las células adyacentes se fusionan para formar uniones brechas, grandes 'poros' que permiten el intercambio citoplasmático de electrolitos, segundos mensajeros y metabolitos.¹ Actualmente, se evidencia que hasta el 50% de las pérdidas auditivas recesivas no sindrómicas pueden explicarse por

mutaciones en el gen *GJB2*, en poblaciones caucásica o europea (DFNB1) (*Deafness* del inglés: sordera, B: herencia recesiva y *locus* N^o: 1). Su tratamiento precoz con IC (implantes cocleares) aporta resultados óptimos.²

En nuestro estudio han sido identificados 21 casos debidos a mutaciones de *GJB2*, lo que supone un 42% de este grupo de 50 pacientes con diagnóstico de certeza y un 13,7% con respecto al total de 153 pacientes.

En la Tabla 1 se detallan los rasgos genéticos encontrados en los pacientes diagnosticados de *GJB2* y también sus rasgos clínicos, teniendo en cuenta los datos recogidos en el fenotipo del grupo retrospectivo.

Tabla 1. Resumen de los rasgos genéticos y clínicos de los casos afectados del gen GJB2 (anotados sobre transcrito NM:004004).

Case	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Mutation	c.35delG/ c.35delG	c.35delG/ c.35delG	c.35delG/ c.35delG	c.35delG/ c.35delG	c.35delG/ c.35delG
Protein	p.Gly12Valfs*2 p.Gly12Valfs*2	p.Gly12Valfs*2 p.Gly12Valfs*2	p.Gly12Valfs*2 p.Gly12Valfs*2	p.Gly12Valfs*2 p.Gly12Valfs*2	p.Gly12Valfs*2 p.Gly12Valfs*2
Study	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective
Familiar History/Antecedent	No	No	Yes Father's family	No	Yes Mother's family
Gender	Male	Male	Male	Male	Male
Age at diagnosis /Onset	15m Prelingual	10m Prelingual	1y Prelingual	6m Prelingual	1y Prelingual
Audioprofile	Bilat. P-SNHL	Bilat. P-SNHL	Bilat. P-SNHL	Bilat. P-SNHL	Bilat. P-SNHL
Progression	No	No	No	No	No
Associated Symtoms	No	No	No	No	No
Otoscopy	Normal	Normal	Normal	Normal	No
Radiology	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Treatment	Bilateral CI	Bilateral CI	Bilateral CI	Unilateral CI (LE)	Bilateral CI
Outcomes CAP/Current Age (years)	CAP 8 / 21y	CAP 8 / 21y	CAP 8 / 18y	CAP 8 / 11y	CAP 8 / 7y

Case	Case 6	Case 7	Case 8	Case 9
Mutation	c.493 G>A c.35delG	c.227T>C c.35delG	c.139G>T c.35delG	c.551G>C c.35delG
Protein	p.Glu147Lys p.Gly12Valfs*2	p.Leu76Pro p.Gly12Valfs*2	p.Glu47* p.Gly12Valfs*2	p.Arg184Pro p.Gly12Valfs*2
Study	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective
Familiar History/Antecedent	No	Yes Several: Sister	No	No
Gender	Female	Male	Female	Male
Age at diagnosis/ Onset	9 m Prelingual	7 m Prelingual	1y Prelingual	Screening Prelingual
Audioprofile	Bilat. P-SNHL	Bilat. Mo-S-SNHL	Bilat. P-SNHL	Bilat. P-SNHL
Progression	No	No	Yes	No
Associated Symtoms	No	No	No	No
Otoscopy	Normal	Normal	Normal	Normal
Radiology	Normal	Normal	Normal	Normal
Treatment	Bilateral CI	Bilateral HA	Unilateral CI (RE)	Bilateral CI
Outcomes CAP/Current Age (years)	CAP 8 / 24y	CAP 8 / 9y	CAP 7 / 45y	CAP 9 / 28y

Case	Case 10	Case 11	Case 12	Case 13
Mutations	c.617A/c.109G>A	c.617A/c.109G>A	c.596C>T/ c.596C>T	c.224G>A
Protein	p.Asn206Ser p.Val37Ile	p.Asn206Ser p.Val37Ile	p.Ser199Phe/ p.Ser199Phe	¿?¿??
Study	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective
Familiar History/ Antecedents	Yes (Mother's Family) and sister	Yes (Mother's Family) and brother	Yes (Not detailed)	No
Gender	Male	Female	Female	Male
Age at diagnosis/ Onset	Childhood (No data) postlingual	7 years postlingual	Screening prelingual	Screening
Audioprofile	Bilat. Mo-SNHL	Bilat. Mo-SNHL	Bilat. P-SNHL	Bilat. P-SNHL
Progression	No	No	No	No
Associated Symptoms	No	No	No	No
Otoscopy	Normal	Normal	Normal	Normal
Radiology	Normal	Normal	Normal	Normal
Treatment	Bilateral HA	Bilateral HA	Bilateral CI	Unilateral CI (RE)
Outcomes CAP /Current Age	PTA 30dB/ 48y	PTA 30dB/ 48y	CAP 8/ 22y	CAP 8/ 30y

Case	Case 14	Case 15	Case 16	Case 17
Mutations	c.35delG c.35delG	c.35delG c.35delG	c.35delG c.35delG	c.35delG c.35delG
Protein	p.Gly12Valfs*2 p.Gly12Valfs*2	p.Gly12Valfs*2 p.Gly12Valfs*2	p.Gly12Valfs*2 p.Gly12Valfs*2	p.Gly12Valfs*2 p.Gly12Valfs*2
Study	P	P	P	P
Familiar History	No	No	Yes: Son father's cousin' son	No
Gender	Female	Female	Female	Female
Age at diagnosis/ Onset	Screening Prelingual	Screening Prelingual	Screening Prelingual	Screening Prelingual
Audioprofile	Bilat. P-SNHL	Bilat. SP-SNHL	Bilat. P-SNHL	Bilat. S-SNHL
Progression	No	No	No	No
Associated Symptoms	No	OME	No	No
Otoscopy	Normal	OME	Normal	Normal
Radiology	Normal	Normal	Normal	Normal
Treatment	Pending Bilat CI	Bilateral CI	Pending Bilat CI	Bilateral HA
Outcomes CAP/ Current Age	PTA 110dB / 1y	CAP-8 / 2y	PTA 110dB / 1y	PTA 75dB / 1y

Case	Case 18	Case 19	Case 20	Case 21
Mutations	c.101T>C c.101T>C	c.101T>C c.35delG	c.227T>C c.35delG	c.35delG 308768
Protein	p.Met34Thr p.Met34Thr	p.Met34Thr p.Gly12Valfs*2	p.Leu76Pro p.Gly12Valfs*2	p.Gly12Valfs*2 del GJB6
Study	P	P	P	P
Familiar History	No	No	Yes (Brother)	No
Gender	Female	Female	Female	Female
Age at diagnosis/ Onset	Screening Prelingual	Screening Prelingual	Screening Prelingual	Screening Prelingual
Audioprofile	Bilat. M-SNHL	Bilat. P-SNHL	S(LE) M(RE)-SNHL	P (LE) S (RE)- SNHL
Progression	No	No	No	No
Associated Symptoms	OME	No	No	OME
Otoscopy	OME	Normal	Normal	OME
Radiology	Normal	Normal	Normal	Normal
Treatment	Bilateral HA	Bilateral CI	CI (LE) HA (RE)	CI (LE) HA (RE)
Outcomes CAP/ Current Age	CAP-8 / 3y	CAP-8 / 2y	CAP-6 / 2y	CAP-8 / 2y

Se trata de una población de 9 varones y 12 mujeres. 13 fueron detectados en el grupo retrospectivo y 8 en el prospectivo. Trece no presentaban antecedentes familiares de hipoacusia. Ninguno presentó rasgos sindrómicos.

Se puede destacar que son niños que sufren una hipoacusia que aparece en el periodo prelocutivo, entre los 0 y 2 años de edad. La pérdida de audición es bilateral, de tipo neurosensorial, de grado severo-profundo, pantonal o más acentuada para la percepción de las frecuencias agudas (Figura 5). En la audiometría tonal de la población retrospectiva, se obtuvo información exacta de la pérdida auditiva en cada frecuencia en 9 de 13 pacientes (69%), que se incluyen en la figura 5.

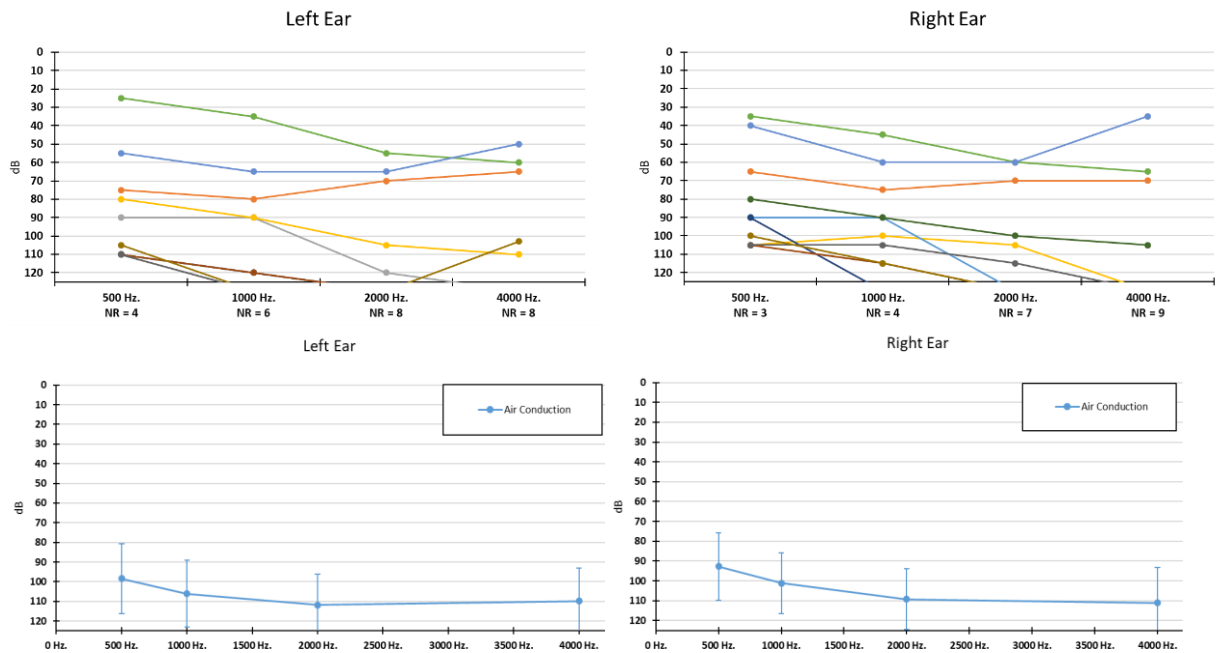


Figura 5. Arriba, audiogramas de cada uno de los 13 pacientes del grupo retrospectivo afectados de gen GJB2 que tenían respuesta en la audiometría tonal. Aquellos pacientes con umbrales por encima de 120dB se representan como NR (No respuesta). Abajo, audiograma con los umbrales medios de la vía aérea, para cada una de las frecuencias en oído derecho e izquierdo del grupo retrospectivo (500 a 4000 Hz).

En la Figura 6 se pueden apreciar los umbrales auditivos obtenidos a través del estudio de PEATC en los 5 pacientes del grupo prospectivo.

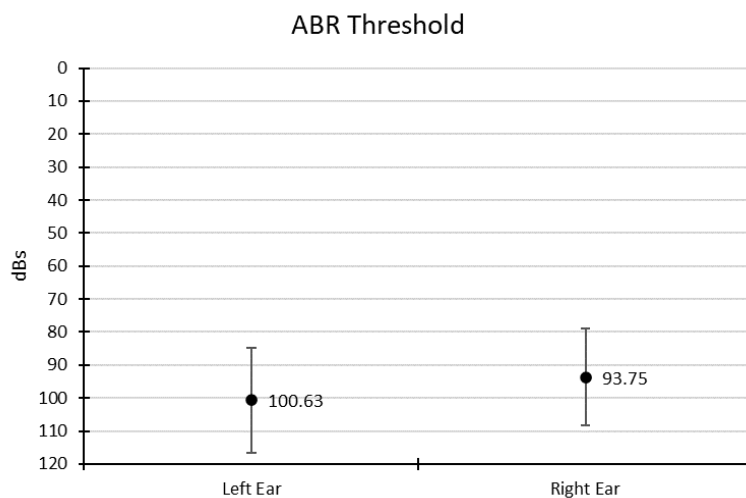


Figura 6. Umbrales medios obtenidos en la prueba de potenciales evocados auditivos de tronco cerebral realizados para el diagnóstico de los niños pertenecientes al grupo prospectivo y afectados de hipoacusia causada por una mutación en GJB2.

De los 13 casos del grupo retrospectivo, en 11 casos no se aprecia un patrón progresivo de la hipoacusia y sí en 2 casos (Figura 7). No se cuenta con datos acerca de la progresión en uno de los casos.

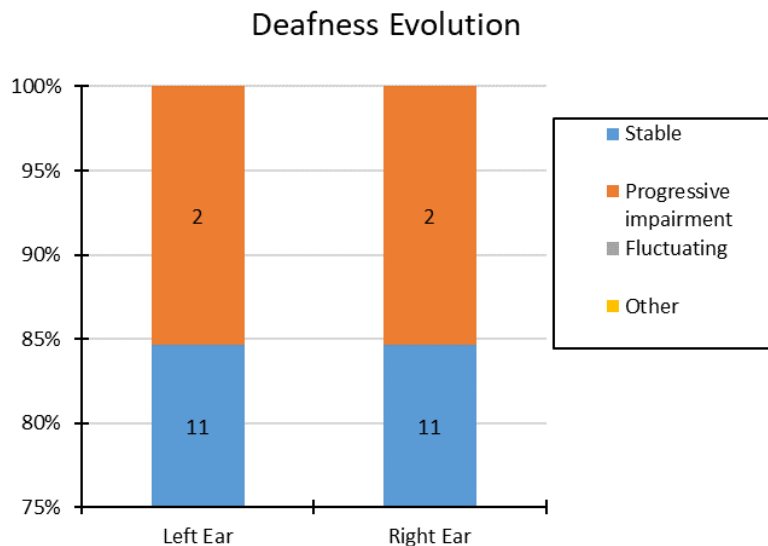


Figura 7. Estudio sobre la progresión de la hipoacusia en pacientes del grupo retrospectivo, afectados de gen GJB2

En ninguno de los niños afectados del gen *GJB2* se identificaron otros síntomas óticos que la hipoacusia, como acufenos o vértigo. La exploración otoscópica fue normal, salvo en situaciones temporales en las que se apreciaron signos de otitis medias. En las exploraciones radiológicas no se observaron malformaciones en los oídos. El tratamiento seleccionado fue el implante coclear. En un caso, inicialmente se utilizaron audífonos, pero en la medida en que la hipoacusia progresó, se procedió a colocar IC. Los resultados alcanzados con IC fueron excelentes, con niveles máximos de 8 en la escala de CAP.

Bibliografía

1. Bruzzone R, White TW, Paul DL. Connections with connexins: The molecular basis of direct intercellular signaling [Internet]. Vol. 238, European Journal of Biochemistry. Blackwell Publishing Ltd; 1996 [cited 2020 Jul 3]. p. 1–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8665925/>
2. Sinnathuray AR, Toner JG, Clarke-Lyttle J, Geddis A, Patterson CC, Hughes AE. Connexin 26 (*GJB2*) gene-related deafness and speech intelligibility after cochlear implantation. Otol Neurotol [Internet]. 2004 Nov [cited 2020 Jul 3];25(6):935–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15547423>

3.2.2. GEN *OTOF*

El gen *OTOF*, locus DFNB9 (*Deafness* del inglés: sordera, B: herencia recesiva y *locus* N°: 9), codifica la otoferlina, proteína de unión a calcio intracitosólico que, anclada en la membrana plasmática, participa en la exocitosis de las vesículas sinápticas en las células ciliadas internas de la cóclea.¹ Las mutaciones en el gen *OTOF* son responsables de un fenotipo muy homogéneo de sordera neurosensorial no sindrómica, prelingual y profunda, sin malformaciones asociadas al oído interno. Además, los pacientes afectados de sordera del tipo DFNB9 presentan un perfil clínico de neuropatía auditiva, siendo este un signo clínico distintivo en estos sujetos.² Por lo tanto, es lógico esperar un resultado positivo con la estimulación post-sináptica que provee el IC. Así, son numerosos los estudios que demuestran que el IC aporta resultados clínicos positivos en el restablecimiento de la percepción auditiva de los pacientes que padecen esta alteración genética.^{3,4}

En nuestro estudio en la UN han sido identificados 7 casos de *OTOF*, lo que supone un 14% de este grupo de 50 pacientes con diagnóstico de certeza y un 4,6% con respecto al total de 153 pacientes estudiados.

Los rasgos genéticos y clínicos encontrados en los pacientes diagnosticados de *OTOF* se detallan en la Tabla 2. Se trata de una población de 4 varones y 3 mujeres. Cinco fueron detectados en el grupo retrospectivo y 2 en el prospectivo. Dos no presentaban antecedentes familiares de hipoacusia. Ninguno presentó rasgos sindrómicos.

Tabla 2. Resumen de los rasgos demográficos y clínicos de los casos debidos a alteraciones del gen OTOF (mutaciones anotadas sobre el transcrito NM_194248)

Case	1	2	3	4
Mutations	c.2485C>T c.2485C>T	c.2485C>T c.2485C>T	c.4275G>A c.2485C>T	c.2485C>T c.5103+2T>A
Protein	p.Gln829* p.Gln829*	p.Gln829* p.Gln829*	p.Trp1425* p.Gln829*	p.Gln829* p.?
Study Group	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective
Familiar History/Antecedents	Yes (Multiple)	Yes	Yes (Not detailed)	No
Gender	Male	Male	Male	Female
Age at diagnosis/ Onset	Screening Prelingual	Screening Prelingual	1y Prelingual	2y Prelingual
Audioprofile	Bilat P-SNHL	Bilat P-SNHL	Bilat P-SNHL	Bilat P-SNHL
Progression	No	No	No	Yes
Associated Symptoms	No	No	No	No

Otoscopy		Normal	Normal	Normal	Normal
Radiology		Normal	Normal	Normal	Normal
Treatment		Bilateral CI	Unilateral CI	Bilateral CI	Bilateral CI
Outcomes /Current Age	CAP	CAP-8 3y	CAP-7 39y	CAP-8 15y	CAP-8 16y

Case	5	6	7
Mutations	c.2485C>T 1236delC	c.2485C>T c.2485C>T	c.3002_3009del c.960+1G>t
Protein	p.Gln829* p.Glu413Asnfs*9	p.Gln829* p.Gln829*	p.Glu1001Valfs*18 p.?
Study Group	Retrospective	Prospective	Prospective
Familiar History/Antecedents	No	Yes (Mother's Family)	No
Gender	Female	Male	Female
Age at diagnosis/ Onset	1y Prelingual	Screening Prelingual	2y Prelingual
Audioprofile	Bilat P-SNHL	Bilat SP-SNHL	Bilat P-SNHL
Progression	No	Yes (0-1y)	Yes
Associated Symptoms	No	No	No
Otoscopy	OME	Normal	Normal
Radiology	Normal	Normal	Normal
Treatment	Bilateral CI	Bilateral CI	Pending Bilateral CI
Outcomes /Current Age	CAP CAP 8 14y	CAP 6-7 1y	PTA 110dB 2y

Se puede destacar que son niños que sufren una hipoacusia que aparece en el periodo prelocutivo, siguiendo un patrón de neuropatía auditiva, identificado clínicamente por una presencia de respuestas en otoemisiones acústicas (OA) y anomalía o ausencia de las respuestas de los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC). La pérdida de audición es bilateral de tipo neurosensorial de grado severo o profundo, pantonal o con un patrón de pérdida más severa en las frecuencias agudas. En la Figura 8 se representan las audiometrías de cada uno de los 5 pacientes incluidos en el grupo retrospectivo.

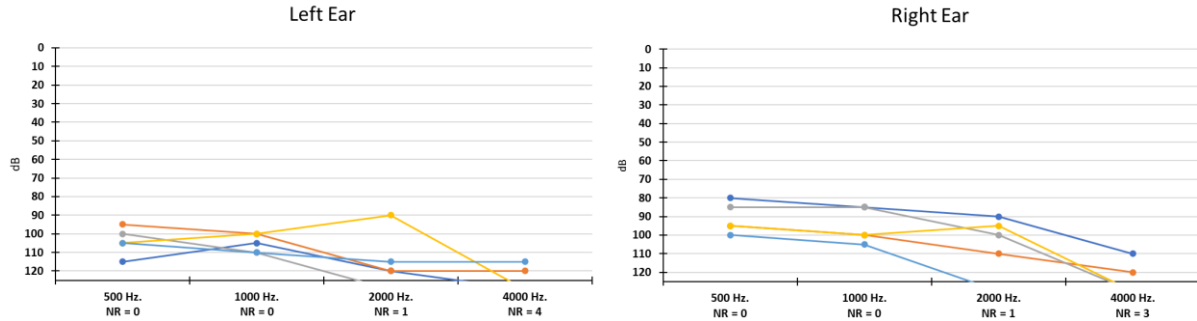


Figura 8. Audiogramas de los pacientes afectados de gen *OTOF*. Se indica NR en los pacientes con umbrales por encima de 120 dB en una frecuencia determinada.

En el estudio retrospectivo se identificaron 5 casos de *OTOF*. De ellos, uno presenta un patrón progresivo de la hipoacusia y en el resto, se recogió una hipoacusia neurosensorial profunda bilateral en el momento del diagnóstico (Figura 9).

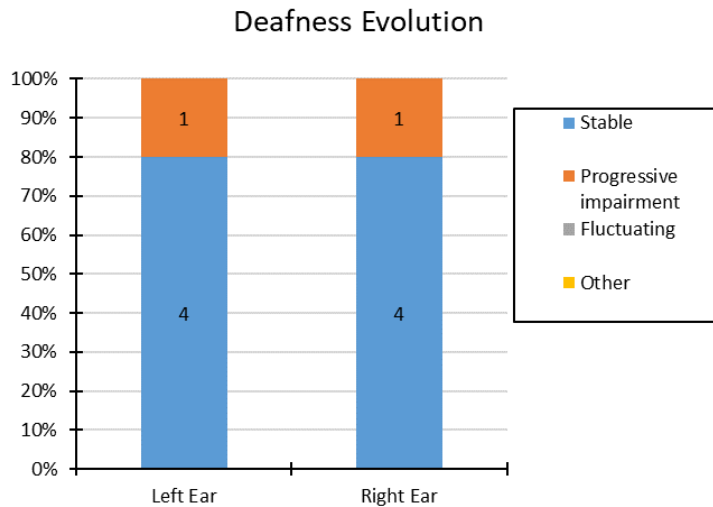


Figura 9. Estudio sobre la progresión de la hipoacusia en pacientes afectados de gen *OTOF*, dentro del grupo retrospectivo

En ninguno de los niños afectados del gen *OTOF* se identificaron otros síntomas óticos que la hipoacusia, como acufenos o vértigo. La exploración otoscópica fue normal y en las exploraciones radiológicas no se apreciaron malformaciones en los oídos. El tratamiento seleccionado fue el IC. En un caso, inicialmente se utilizaron audífonos, pero en la medida en que la hipoacusia progresó se procedió a colocar IC. Los resultados alcanzados con IC fueron excelentes a largo plazo, con niveles máximos de 8 en la escala de CAP.

Bibliografía

1. Varga R, Avenarius MR, Kelley PM, Keats BJ, Berlin CI, Hood LJ, et al. OTOF mutations revealed by genetic analysis of hearing loss families including a potential temperature sensitive auditory neuropathy allele. *J Med Genet* [Internet]. 2006 Jul [cited 2020 Jul 3];43(7):576–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16371502/>
2. Collin RWJ, Kalay E, Oostrik J, Çaylan R, Wollnik B, Arslan S, et al. Involvement of DFNBS9 mutations in autosomal recessive nonsyndromic hearing impairment. *Hum Mutat* [Internet]. 2007 Jul [cited 2020 Jul 3];28(7):718–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17373699/>
3. Teagle HFB, Roush PA, Woodard JS, Hatch DR, Zdanski CJ, Buss E, et al. Cochlear implantation in children with auditory neuropathy spectrum disorder. *Ear Hear* [Internet]. 2010 Jun [cited 2020 Jul 3];31(3):325–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20090530/>
4. Algarra.J, Morera.C, Collado D CL. El implante coclear en la neuropatía auditiva por mutación en el gen OTOF - Dialnet. [cited 2020 Jul 3]; Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1387878>

3.2.3. SÍNDROME DE WAARDENBURG

En la Tabla 3 se exponen los rasgos genéticos y clínicos de los 5 pacientes diagnosticados de síndrome de Waardenburg. El diagnóstico genético de este síndrome depende de varios genes. Específicamente en nuestra muestra hemos encontrado 3 casos con el gen *MITF* mutado, 1 caso con una mutación en *EDNRB* y otra en *PAX3*. Además de los hallados en nuestra muestra, otros genes implicados son *SLUG*, *EDN3* y *SOX10*. El cuadro clínico del síndrome de Waardenburg es muy variable según el tipo de síndrome y el gen mutado, sin embargo, se pueden destacar una serie de características fenotípicas muy frecuentes como trastornos de la pigmentación, audición y dismorfias cráneo-faciales. El gen *PAX3* está localizado en el brazo largo del cromosoma 2 (2q35) y es responsable del síndrome de Waardenburg tipo I que se presenta con distopia cantorum e hipoacusia profunda en el 25% de los casos. Las mutaciones en este gen son autosómicas dominantes.

El gen *MITF* está localizado en el brazo corto del cromosoma 3 (3p14.1-p12.3) y es responsable del síndrome de Waardenburg tipo II que se presenta sin distopia cantorum y con hipoacusia profunda en el 50% de los casos. Las mutaciones en este gen son autosómicas dominantes.

El gen *EDNRB* está localizado en el brazo largo del cromosoma 13 (13q22) y es responsable del síndrome de Waardenburg tipo III o síndrome de Klein-Waardenburg que se presenta con distopia cantorum y con hipoacusia profunda en el 50% de los casos. Además, puede presentar acrocéfalo-sindactilia. Las mutaciones en este gen son autosómicas dominantes o recesivas.

Tabla 3: Resumen de los rasgos demográficos y clínicos de los casos afectados del síndrome de Waardenburg.

Cases	1	2	3	4	5
Gene	<i>MITF</i> NM_000248.3	<i>MITF</i> NM_000248.3	<i>MITF</i> NM_000248.3	<i>EDNRB</i> NM_000115	<i>PAX3</i> NM_181457.4
Mutations	Hemizygous deletion	Hemizygous deletion	c.640C>T	c.65C>A	c.793-1G>A
Protein	Hemizygous deletion	Hemizygous deletion	p.Arg214*	p.Ser22*	p.?
Study Group	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective
Familiar History/ Antecedents	Yes (Sister)	Yes (Sister)	No	Yes (Not reported)	Yes (Father)
Gender	Female	Female	Female	Male	Male
Age at diagnosis/ Onset	Screening Prelingual	Screening Prelingual	Screening Prelingual	Screening Prelingual	Screening Prelingual
Audioprofile	Bilat P-SNHL	Bilat P-SNHL	Unilat (RE) S-SNHL	Bilat P-SNHL	Bilat P-SNHL
Progression	No	No	No	No	No
Associated Symptoms	No	No	No	No	No
Otoscopy	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Radiology	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Treatment	Bilateral CI	Bilateral CI	Unilateral HA (RE)	Bilateral CI	Unilateral CI (RE)
Outcomes CAP /Current Age	CAP-8 4y	CAP-8 6y	PTA 80dB (No HA) 8y	CAP-7 11y	CAP-8 21y

3.2.4. GEN *MYO7A*

El gen de la miosina 7A (*MYO7A*) se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 11 y codifica una proteína de la familia de las miosinas, cuya función es unirse a los haces de actina, permitiendo así la conversión enzimática de ATP a ADP más un fosfato inorgánico, aportando la energía necesaria para el movimiento muscular.

Específicamente *MYO7A* tiene una importante función en el transporte de moléculas hacia el interior de las células. Se expresa, entre otras localizaciones, en el oído interno y en la retina. En el oído interno permite el desarrollo y el mantenimiento de los estereocilios.

En el 53% de los casos, las variantes patogénicas del gen *MYO7A* se asocian con el síndrome de Usher I. Este síndrome se presenta como una hipoacusia neurosensorial profunda al nacimiento o desarrollada durante el primer año de vida y una retinitis pigmentosa que puede aparecer durante la infancia. El síndrome de Usher tipo II puede presentarse también con alteraciones vestibulares. En el 47% restante se presenta como un cuadro no sindrómico, consistente en hipoacusia de grado severo-profundo. El grupo de las mutaciones en los genes de las miosinas, alcanza la mayor frecuencia, después de *GJB2* y *OTOF*. El tratamiento precoz con IC aporta resultados óptimos.¹

En nuestro estudio se han identificado 4 casos de *MYO7A*, lo que supone un 8% de este grupo de 50 pacientes con diagnóstico de certeza y un 2,6%% con respecto al total de 153 pacientes.

Los rasgos genéticos y clínicos encontrados en los pacientes diagnosticados de *MYO7A* se detallan en la Tabla 4.

Tabla 4: Resumen de los rasgos demográficos y clínicos de los casos afectados del gen MYO7A (las mutaciones se anotan sobre el transcrito NM_000260).

Case	1	2	3	4
Mutations	c.6_9dupGATT c.2116C>T	c.397dupC c.6431C>T	c.397dupC c.6431C>T	c.1996C>T c.4475C>T
Protein	p.Leu4Aspfs*39 p.Gln706*	p.His133Profs*7 p.Thr2144Met	p.His133Profs*7 p.Thr2144Met	p.Arg666* p.Ala1492Val
Study Group	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective
Familiar History/Antecedents	Yes (Brother)	Yes (Brother)	Yes (Sister)	No
Gender	Female	Female	Male	Male
Age at diagnosis/ Onset	Screening Prelingual	Screening Prelingual	1 year Prelingual	3 years Prelingual
Audioprofile	Bilat. P-SNHL	Bilat. P-SNHL	Bilat. P-SNHL	Bilat. P-SNHL
Progression	No	No	No	Yes (24-29y)
Associated Symptoms	No	Psychomotor delay	No	No

Otoscopy	Normal	Normal	OME	Normal
Radiology	Normal	Normal	Normal	SCDS LE
Treatment	Bilateral CI	Unilateral CI (RE)	Bilateral CI	Unilateral CI (RE)
Outcomes /Current Age	CAP CAP-8 / 21y	CAP-6 / 17y	CAP-8 14y	CAP-8 35y

Se trata de una población de dos varones y dos mujeres. Todos fueron detectados en el grupo retrospectivo. Uno de los casos presentó retraso psicomotor y el otro no presentaba otros síntomas además de la hipoacusia.

Se puede destacar que son niños que sufren una hipoacusia que aparece en el periodo prelocutivo entre 0 y 2 años de edad. La pérdida de audición es bilateral de tipo neurosensorial de grado severo-profundo, pantonal o más acentuada en las frecuencias agudas (Figura 10).

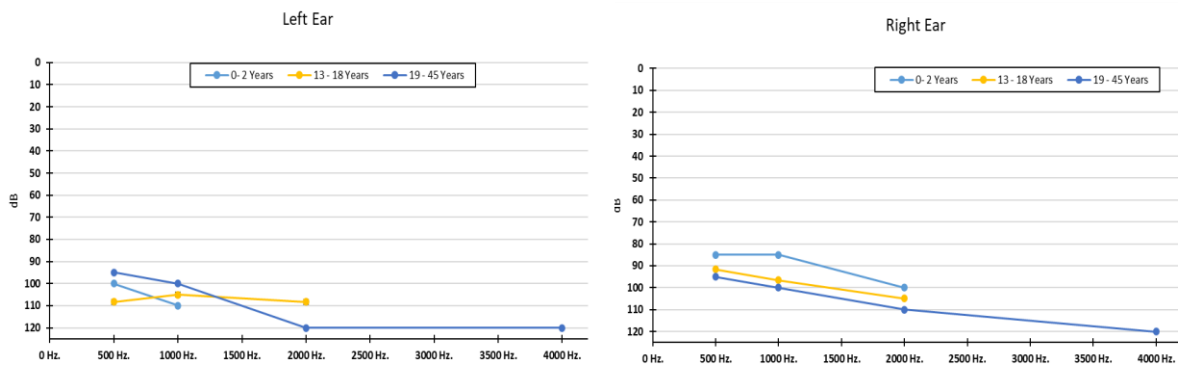


Figura 10. Audiogramas de los pacientes afectados de gen MYO7A.

En ninguno de los niños afectados del gen MYO7A se observó progresión de la hipoacusia, ni se identificaron otros síntomas óticos, como acufenos o vértigo. La exploración otoscópica fue normal y en las exploraciones radiológicas no se apreciaron malformaciones en los oídos. El tratamiento seleccionado fue el implante coclear bilateral en dos de los cuatro pacientes e implante coclear unilateral en los otros dos. Los resultados alcanzados con IC fueron excelentes en los pacientes tratados con implante bilateral y en uno de los implantado unilateralmente, presentando todos ellos niveles máximos en la escala de CAP. Un paciente con implante coclear unilateral, realizado en otro centro, obtuvo resultados más pobres en la discriminación de la palabra hablada, como se puede apreciar en la escala CAP, donde alcanzó el nivel 6.

Bibliografía

1. Hildebrand MS, Thorne NP, Bromhead CJ, Kahrizi K, Webster JA, Fattahi Z, et al. Variable hearing impairment in a DFNB2 family with a novel MYO7A missense mutation. *Clin Genet [Internet]*. 2010 Jun [cited 2020 Jul 3];77(6):563–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20132242/>

3.2.5. GEN MYO15A

El gen de la miosina 15A (*MYO15A*) se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 17 y codifica una proteína de fusión de la familia de las miosinas. Esta miosina difiere del resto de la familia en su morfología molecular. Es una proteína necesaria para la organización y el mantenimiento de los haces de actina de las células ciliadas de la cóclea. La aparición de dos mutaciones en el gen *MYO15A* causa una hipoacusia neurosensorial congénita profunda o moderada-severa prelocutiva. La hipoacusia suele ser estable.¹

En nuestro estudio se han sido identificado 3 casos de *MYO15A*, lo que supone un 6% de este grupo de 50 pacientes con diagnóstico de certeza y un 1,9%% con respecto al total de 153 pacientes.

Los rasgos genéticos y clínicos encontrados en los pacientes diagnosticados de una alteración en el gen *MYO15A* se detallan en la Tabla 5.

Tabla 5: Resumen de los rasgos demográficos y clínicos de los casos afectados de una alteración en el gen MYO15A (las mutaciones han sido anotadas en el transcrito NM_016239).

Case	1	2	3
Mutations	c.8050T>C c.6004delG	c.3385C>T c.9303+2T>G	c.6004delG c.6004delG
Protein	p.Tyr2684His p.Glu2002Argfs*27	p.Arg1129* p.?	p.Glu2002Argfs*27 p.Glu2002Argfs*27
Study Group	Retrospective	Retrospective	Retrospective
Familiar History/Antecedents	No	No	No
Gender	Male	Male	Female
Age at diagnosis/Onset	1y Prelingual	Screening Prelingual	1y Prelingual
Audioprofile	Bilat. P-SNHL	P (RE) S (LE)-SNHL	Bilat. P-SNHL

Progression	No	No	Yes (0-21m)
Associated Symptoms	No	No	No
Otoscopy	Normal	OME	OME
Radiology	Mild Bilateral EVA	Normal	Normal
Treatment	Bilateral CI	Unilateral CI (RE)	Unilateral CI (LE)
Outcomes CAP /Current Age	CAP-8 / 28y	CAP-8 / 11y	CAP-8 / 14y

Se trata de una población de 2 varones y 1 mujer. Ambos fueron detectados en el grupo retrospectivo. Ninguno presentaba antecedentes familiares de hipoacusia. Dos de los casos habían presentado una otitis con efusión y el otro no presentaba antecedentes, pero en las pruebas radiológicas se detectó una leve dilatación de acueducto vestibular.

Los niños sufrían una hipoacusia que apareció en el periodo prelocutivo. La pérdida de audición fue bilateral, de tipo neurosensorial y de grado severo-profundo, pantonal (Figura 11).

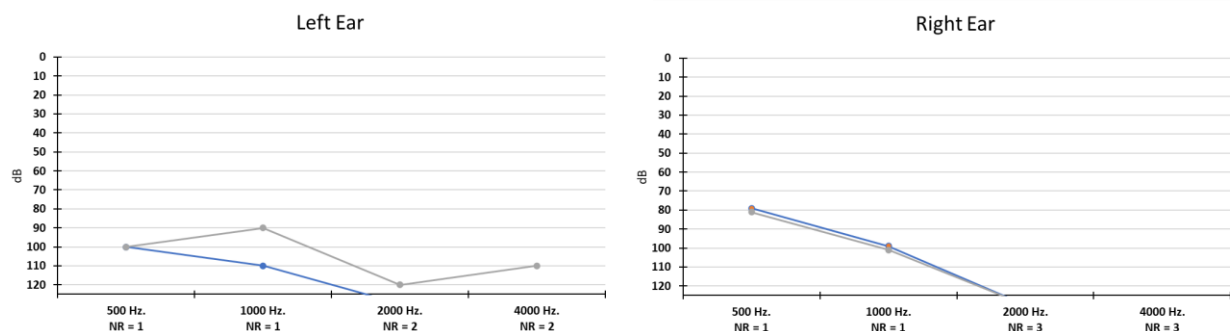


Figura 11. Audiogramas de los pacientes con alteraciones en el gen MYO15A. Uno de ellos presentaba una anacusia y sus umbrales se representan como NR (No respuesta).

Los tres niños fueron tratados con IC alcanzando unos resultados excelentes con niveles máximos en la escala CAP de Nottingham.

Bibliografía

1. Joint Committee on Infant Hearing, American Academy of Audiology, American Academy of Pediatrics, American Speech-Language-Hearing Association, Directors of Speech and Hearing Programs in State Health and Welfare Agencies. Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. Joint Committee on Infant Hearing, American Academy of Audiology,

American Academy of Pediatrics, American Speech-Language-Hearing Association, . Pediatrics [Internet]. 2000 [cited 2020 Jul 3];106(4):798–817. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11015525/>

3.2.6. GEN *SLC26A4*

El gen Solute Carrier Family 26 Member 4 (*SLC26A4*) se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7 y codifica la proteína pendrina, que es un intercambiador aniónico presente en el tejido tiroideo y en el oído interno. Dos variantes patogénicas en este gen producen el síndrome de Pendred que se caracteriza por hipoacusia neurosensorial, bocio o alteraciones tiroideas y malformaciones en estructurales en el oído interno, consistentes en una dilatación del acueducto vestibular.

En nuestro estudio han sido identificados 3 casos de *SLC26A4*, lo que supone un 6% de este grupo de 50 pacientes con diagnóstico de certeza y un 1,9% con respecto al total de 153 pacientes.

Los rasgos genéticos y clínicos encontrados en los pacientes diagnosticados de *SLC26A4* se detallan en la Tabla 6.

Tabla 6: Resumen de los rasgos demográficos y clínicos de los casos afectados del gen SLC26A4 (las variantes han sido anotadas sobre el transcrito NM_000441.2).

Case	1	2	3
Mutations	c.416-1G>A c.1342-1G>A	c.1198delT c.1198delT	c.1963A>G c.1963A>G
Protein	p.? p.?	p.Cys400Valfs*32 p.Cys400Valfs*32	p.Ile655Val p.Ile655Val
Study Group	Retrospective	Retrospective	Prospective
Familiar History/Antecedents	Yes (Father's family)	No	No
Gender	Male	Female	Male
Age at diagnosis/ Onset	2 y Perilingual	1y Prelingual	Screening Prelingual
Audioprofile	Bilat P-SNHL	Bilat P-SNHL	P (RE) S(LE)-SNHL
Progression	Yes (2y-4y)	No	No
Associated Symptoms	No	No	No

Otoscopy		OME	Normal	Normal
Radiology		Bilateral EVA	Bilateral EVA	Bilateral EVA
Treatment		Bilateral CI	Unilateral CI (RE)	Unilateral CI (RE) (2)
Outcomes /Current Age	CAP	CAP-8 10y	CAP-6 39y	CAP-7 2y

Se trata de una población de 2 varones y una mujer. Un caso en el grupo prospectivo y dos en el retrospectivo. Uno presentaba antecedentes familiares de hipoacusia y otros dos no. Uno de los casos presentó otitis media con efusión y los otros no mostraban ningún antecedente asociado. En todos los casos, las pérdidas de audición aparecieron en el periodo prelocutivo.

La pérdida de audición fue bilateral, de tipo neurosensorial, de grado severo-profundo, pantonal o con ligera caída en frecuencias agudas (Figura 12). En un caso, se apreció progresión de la hipoacusia y en otros dos no.

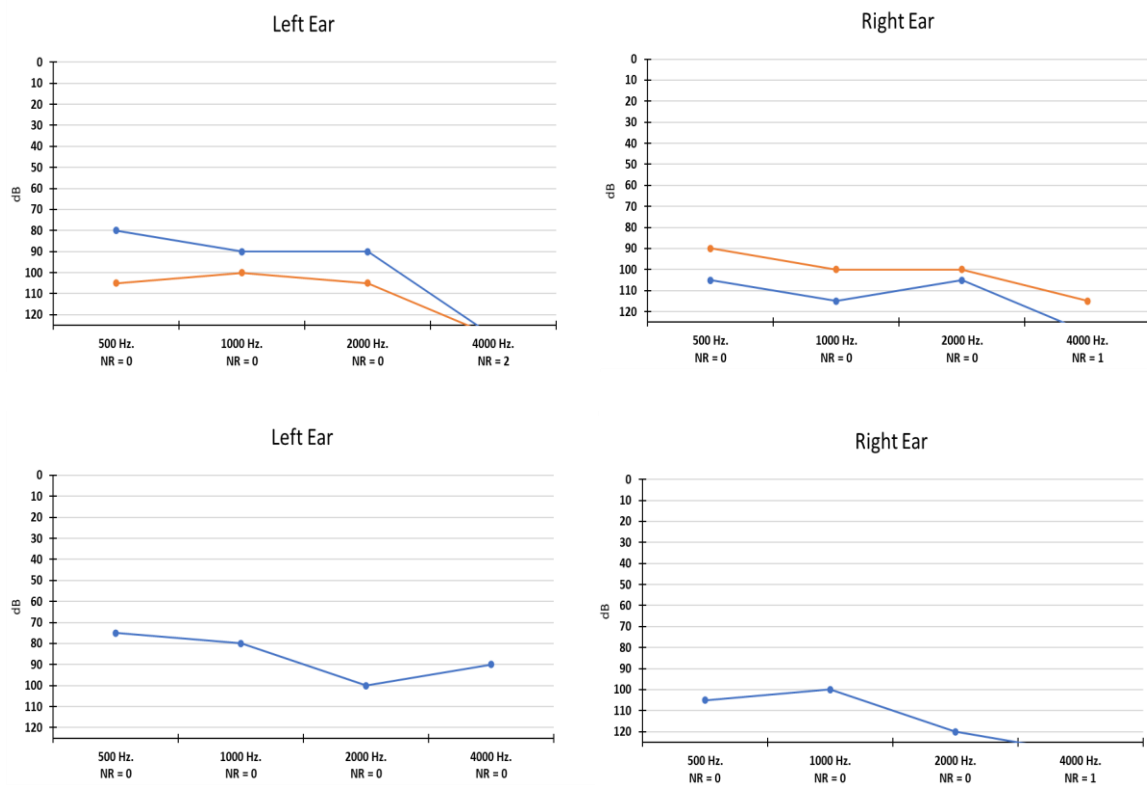


Figura 12. Audiogramas de los pacientes afectados de gen SLC26A4. Arriba se muestran los resultados de la audiometría tonal en los dos niños pertenecientes al grupo retrospectivo y abajo

los resultados de ASSR en un niño del grupo prospectivo. Se indica como NR aquellos pacientes que no mostraron respuesta a dicha frecuencia a intensidades inferiores a 120 dB.

En los tres niños se constató una de dilatación bilateral del acueducto vestibular en las pruebas de imagen. Todos los niños fueron tratados con IC obteniendo buenos resultados en la escala CAP.

3.2.7. GEN *TMPRSS3*

El gen *TMPRSS3* se encuentra en el brazo largo del cromosoma 21 y codifica la proteasa transmembrana serina 3. Esta familia de proteínas se encarga de una gran variedad de procesos biológicos. *TMPRSS3* se expresa en la cóclea fetal y se encarga del desarrollo y el mantenimiento del oído interno, así como del control y la regulación del contenido de distintos elementos en la endolinfa y perilinfa. Dos variantes patogénicas en este gen producen una hipoacusia neurosensorial profunda bilateral desarrollada en edades dentro del periodo postlocutivo.

En nuestro estudio se han identificado 2 casos de *TMPRSS3* dentro de la misma familia, lo que supone un 6,5% de este grupo de 31 pacientes con diagnóstico de certeza y un 2,3%% con respecto al total de 87 pacientes.

Los rasgos genéticos y clínicos encontrados en los pacientes diagnosticados de *TMPRSS3* se detallan en la Tabla 7.

*Tabla 7: Resumen de los rasgos demográficos y clínicos de los casos afectos del gen *TMPRSS3* (las variantes han sido anotadas sobre el transcrito NM_024022.3)*

Case	1	2
Mutations	c.413C>A / c.717C>A	c.413C>A / c.717C>A
Protein	p.Ala138Glu / p.Tyr239*	p.Ala138Glu / p.Tyr239*
Study Group	Retrospective	Retrospective
Familiar History/Antecedents	Yes (Brother)	Yes (Sister)
Gender	Female	Male
Age at diagnosis/ Onset	7y Postlingual	8y Postlingual
Audioprofile	Bilat P-SNHL	Bilat P-SNHL
Progression	Yes (7y-10y) Quick	Yes (8y-10y) Quick

	Progression	Progression
Associated Symptoms	No	No
Otoscopy	Normal	Normal
Radiology	Normal	Normal
Treatment	Bilateral HA → Bilateral CI Recommended	Bilateral HA → Bilateral CI Recommended
Outcomes CAP / Current Age	CAP-7 / 24y	CAP-7 / 21y

Se trata de una población de 1 varón y 1 mujer, que son hermanos y están incluidos en el estudio retrospectivo. Ninguno de los casos presentó otros síntomas otológicos además de la hipoacusia.

La pérdida de audición fue bilateral de tipo neurosensorial, de grado severo-profundo, pantonal (Figura 13). En ambos casos se apreció progresión de la hipoacusia. Ninguno presentaba malformaciones del oído interno. Los dos niños fueron tratados en un inicio con audífonos con resultados insuficientes. Posteriormente se indicó la colocación de IC. En el momento actual, ninguno de los niños se ha implantado y están a la espera de cirugía de IC.

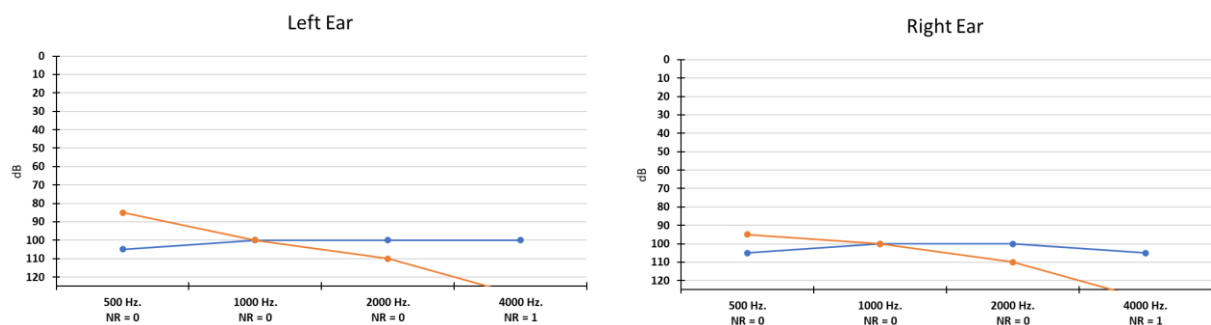


Figura 13. Audiogramas de los pacientes afectados de gen *TMPRSS3*. Se enumera como NR los pacientes que no mostraron respuesta a dicha frecuencia.

3.2.8. OTROS GENES CON SOLO UN CASO DIAGNOSTICADO

En los siguientes genes, únicamente se ha encontrado un caso diagnosticado. Se expone en las distintas tablas los rasgos genéticos y clínicos de cada paciente.

GEN *LOXHD1* (18q21.1)

El gen *LOXHD1* (*DFNB77*) se encuentra en el brazo largo del cromosoma 18 y codifica la

lipooxigenasa con homología dominio 1. Esta familia de proteínas se encarga de una gran variedad de procesos biológicos. La proteína que codifica es una proteína evolucionada conservadora de los estereocilios se expresa en la cóclea fetal. Esta proteína junto con MYO3A y PJVK son necesarias para el correcto funcionamiento de las células ciliadas. Cuando existe una mutación en este gen el desarrollo de los estereocilios no suele verse afectado, pero la función de las células ciliadas se altera, pudiendo suponer una degeneración de las células, dando lugar a una hipoacusia progresiva.

Tabla 8: Resumen de los rasgos genéticos y clínicos del caso afecto por mutaciones en el gen LOXHD1

Study	Retrospective Group
Gene	LOXHD1 (NM_144612)
Mutation	c.4480C>T / c.4480C>T
Protein	p.Arg1494* / p.Arg1494*
Familiar History	No
Age at Diagnosis/ Onset	3 years Perilingual
Progression	Yes
HL Type	Bilat Mi-Mo-SNHL
Radiology	Normal
Treatment	Bilateral Hearing Aids
Outcomes CAP	CAP-8

GEN TMC1 (9q21.13)

El gen *TMC1* (DFNB7/11) se encuentra en el brazo largo del cromosoma 9 y codifica la proteína transmembrana ligando de canal 1. *TMC1* es un componente de los canales encargados de la mecano-transducción de señales de las células ciliadas. Se han descrito mutaciones autosómicas dominantes, sin embargo, se presenta con mucha mayor frecuencia como mutaciones autosómicas recesivas. (Kurima et al 2002).

Las variantes patogénicas en este gen producen una hipoacusia neurosensorial bilateral desarrollada en edades dentro del periodo prelocutivo sin alteración vestibular, debido a que la expresión de la proteína e las células vestibulares se mantiene íntegra por normalidad en el gen *TMC-2*. (Kawashima et al. 2011).

Tabla 9: Resumen de los rasgos genéticos y clínicos del caso afecto por mutaciones del gen TMC1

Kurima K et al. TMC1 and TMC2 Localize at the Site of Mechanotransduction in Mammalian Inner Ear Hair Cell Stereocilia. Cell Rep. 2015 Sep 8;12(10):1606-17. doi: 10.1016/j.celrep.2015.07.058.

Kawashima Y et al. Mechanotransduction in mouse inner ear hair cells requires transmembrane channel-like genes. J Clin Invest. 2011 Dec;121(12):4796-809. doi: 10.1172/JCI60405. Epub 2011 Nov 21.

Study	Retrospective Group
Gene	TMC1 (NM_138691)
Mutation	c.352G>T / c.1404+1G>C
Protein	p.Glu118* / p.?
Familiar History	Probable father's family branch
Age at Diagnosis/ Onset	Screening Prelingual
Progression	No
HL Type	Bilat P-SNHL
Radiology	Cochlea Incomplete partition
Treatment	Bilateral Cochlear Implants
Outcomes CAP	CAP-8

GEN FGF3 (11q13)

El gen *FGF3* se encuentra en el brazo largo del cromosoma 11 y codifica el factor de crecimiento fibroblástico 3. *FGF3* es esencial para el correcto desarrollo embriológico cráneo-facial. Las mutaciones en este gen se presentan de manera recesiva con un cuadro clínico que incluye una hipoacusia neurosensorial, microdoncia, microtia, y malformaciones de oído interno, medio o externo. En el oído interno se describe la malformación de Mondini como la más frecuente. Puede dar lugar a otras malformaciones como aplasia laberíntica o cavidad común. (Ramsebner et al. 2010)

Tabla 10: Resumen de los rasgos genéticos y clínicos del caso afecto por mutaciones del gen *FGF3*

Study	Retrospective Group
Gene	<i>FGF3</i> (NM_005247.4)
Mutations	c.283C>T / c.283C>T
Protein	p.Arg95Trp / p.Arg95Trp
Familiar History	Paternal Uncle HL
Age at Diagnosis/ Onset	Screening Prelingual
Progression	No
HL Type	Bilat P-SNHL
Radiology	Bilateral Michel's Aplasia
Treatment	Bilateral ABI
Outcomes CAP/ Current age	CAP 4 / 7 years

Ramsebner et al. A FGF3 mutation associated with differential inner ear malformation, microtia, and microdontia Laryngoscope. 2010 Feb;120(2):359-64. doi: 10.1002/lary.20689.

GEN *MT-RNR1* (COX1)

El gen *MT-RNR1* (*COX1*) se encuentra en el DNA mitocondrial y produce una hipoacusia neurosensorial no sindrómica. Las variantes patogénicas en este gen se asocian con la predisposición para la ototoxicidad por aminoglucósidos y una aparición tardía de la hipoacusia, días o semanas después de la administración de estos antibióticos (gentamicina, tobramicina, amikacina o estreptomycin). Mutaciones en otras regiones de este gen (7445A>G) se relacionan también con queratodermia palmoplantar. (Usami S et al 2018).

Tabla 11: Resumen de los rasgos genéticos y clínicos del caso afecto por mutación del gen MT-RNR1 (COX1)

Study	Prospective Group
Gene	COX1
Mutation	c.1542A>G (100%)
Protein	p.Term514Term
Familiar History	Mother P-SNHL
Age at Diagnosis/ Onset	Screening Prelingual
Progression	No
HL Type	S (RE) P (LE)-SNHL
Radiology	Normal
Treatment	Bilateral Cochlear Implants (2)
Outcomes CAP/ Current age	No Data (Other Hospital) 2 years

Usami Y et al. Divergent synthesis and evaluation of inhibitory activities against cyclooxygenases-1 and -2 of natural withasomnines and analogues. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2012;60(12):1550-60. doi: 10.1248/cpb.c12-00725.

3.3. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DE LA PLATAFORMA GHELP EN UN PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE LA HIPOACUSIA INFANTIL.

La sensibilidad es la capacidad de una determinada prueba para detectar una enfermedad en sujetos enfermos. En los 153 niños estudiados en UN con la plataforma GHELP, incluyendo los grupos retrospectivo y prospectivo, en 50 (33%) se alcanzó un diagnóstico de certeza (variantes 4 y 5), en 30 (19%) se identificaron variantes cuya relación con la hipoacusia no puede ser establecida de forma concluyente (variante 3) y en 73 (48%) no se identificaron variantes patológicas. Si sumamos las variantes 4 y 5 podemos considerar que el grado de sensibilidad del panel GHELP es del 33%, tendríamos un 19% de casos inciertos o VOUS y un 48% de pacientes no diagnosticados (Figura 12).

Nota aclaratoria: Datos UN: Numero de muestras 154. Pacientes 153. Estas cifras no coinciden porque de un paciente se recibieron dos muestras y se mantuvo en el análisis los datos de la muestra de mayor calidad.

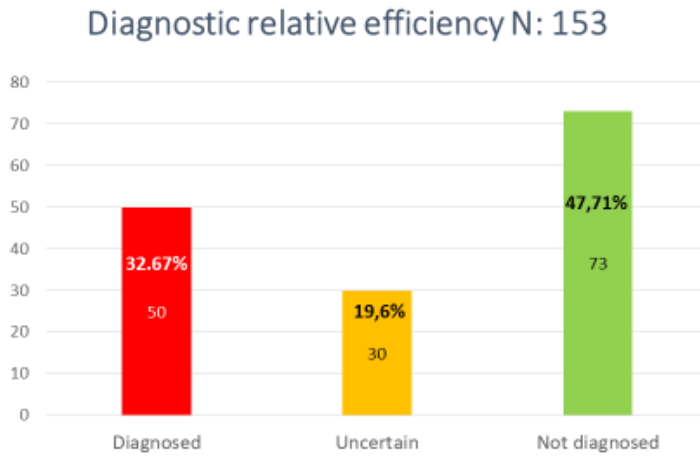
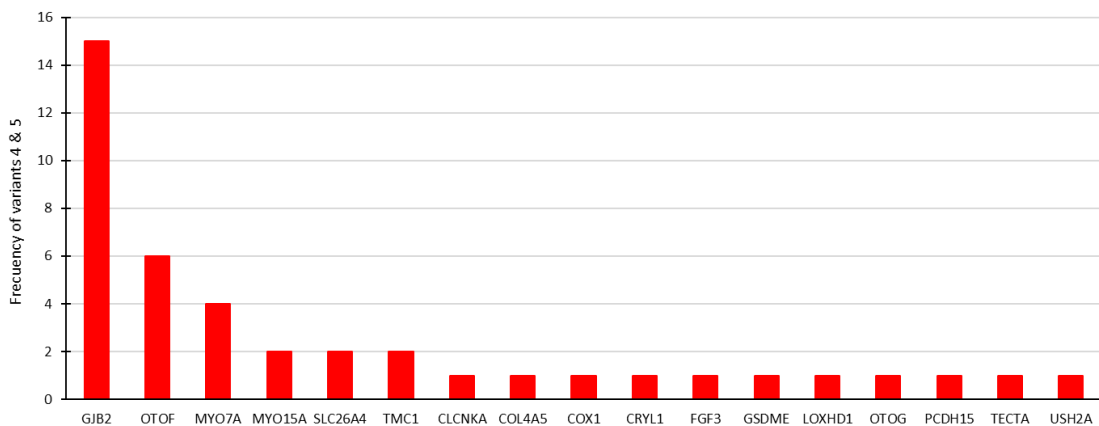


Figura 12. Clasificación de los casos en base al estudio genético con el panel GHELP de los pacientes estudiados en la Universidad de Navarra. Grupo Diagnosticado: Variantes 4 y 5 de significado patológico; Incierto: Variantes 3 de significado incierto; Negativo: Variantes 1 y 2 sin significado patológico.

En la Figura 13 se describen los las variantes tipo 4 y 5 identificadas en el grupo de pacientes diagnosticados y posteriormente las variantes 3,4 y 5 encontradas en el grupo de pacientes con un resultado incierto.



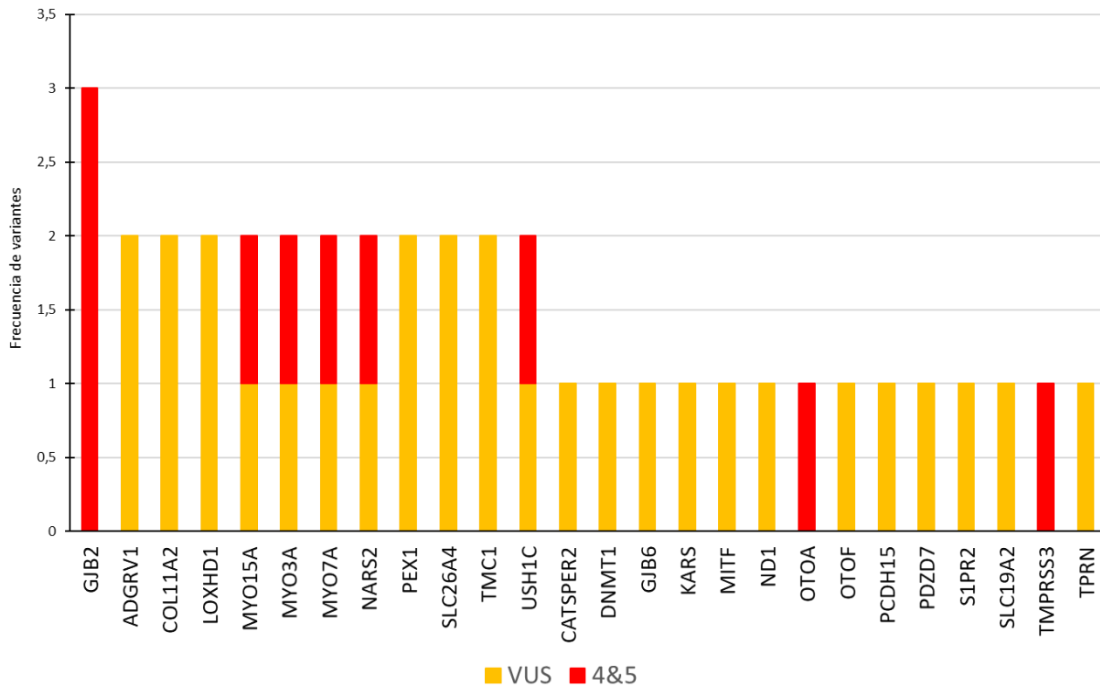


Figura 13. Selección de pacientes con resultado final incierto (hipoacusia no explicable por la genética sin ampliar el estudio). Variantes encontradas clasificadas como 3 (barras en naranja), 4 y 5 (barras en rojo).

Si clasificamos los resultados para los grupos retrospectivo y prospectivo, la sensibilidad del panel GHELP es del 29% y 52% para cada uno de ellos, respectivamente (Figura 14).

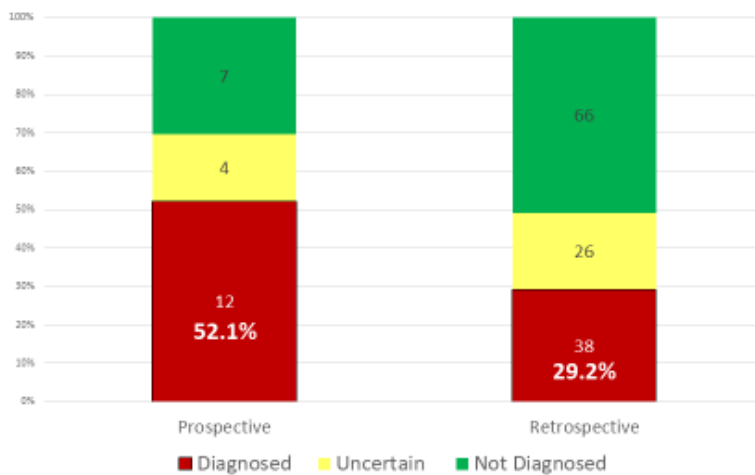


Figura 14. Distribución de pacientes diagnosticados, pacientes con diagnóstico incierto y no diagnosticados dividido según el tipo de estudio: Prospectivo y Retrospectivo.

Resulta especialmente relevante la alta sensibilidad alcanzada en el grupo prospectivo, pues este grupo nos acerca mejor al modelo real de un programa de detección precoz de la hipoacusia en recién nacidos.

Tratando de interpretar esta significativa diferencia entre la sensibilidad detectada entre ambos grupos encontramos dos razones principales. La primera está relacionada con las diferencias intrínsecas entre un estudio prospectivo y retrospectivo, de forma que en este último el tiempo transcurrido hace más difícil la recogida de información precisa. La segunda es el elevado número de causas no detectadas al nacimiento. La infección por CMV es la segunda causa de hipoacusia infantil en nuestro medio. Es probable que un no despreciable porcentaje de niños del grupo retrospectivo presentaran esta etiología, sin que en su día fuera detectada en los estudios neonatales. Ello pudo incrementar el número de hipoacusias de origen desconocido y contribuir a la inclusión de candidatos dentro del grupo retrospectivo de este estudio GHELP reduciendo la sensibilidad del panel GHELP en este grupo de población.

Entregable E.4.2.1

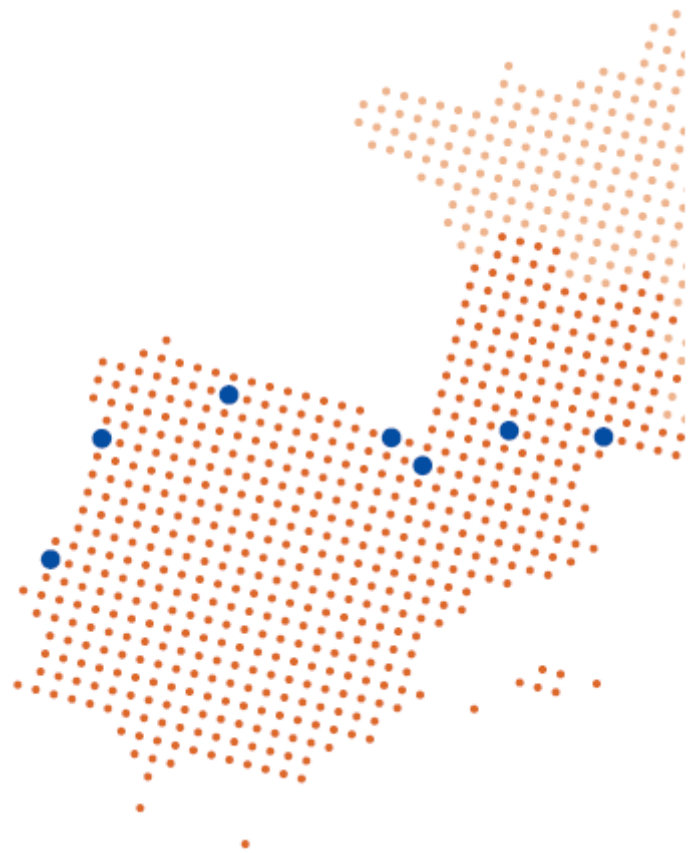
Estudio temporal y económico de la implementación del panel GHELP en el territorio SUDOE dentro de los programas de salud

PROYECTO GHELP

Impulsando la innovación en la detección precoz de la hipoacusia infantil en el espacio SUDOE: Hacia una medicina personalizada basada en herramientas genómicas de diagnóstico
SOE2/P1/E0751



Universidad
de Navarra



Proyecto financiado por el Programa Interreg Sudoe
a través del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)

ÍNDICE

Página

1. Introducción general.....	2
2. Estudio longitudinal y económico sobre la implementación del panel GHELP en el territorio de SUDOE, como parte de los programas de salud.....	5
2.1. Introducción al Entregable 4.2.1.....	5
2.2. Gastos de un programa de screening auditivo y de otros programas de screening neonatal (fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito).....	6
2.3. Estudio longitudinal y económico sobre la implementación de esta herramienta universal en el territorio de Navarra, como parte de los programas de salud.....	17
2.4. Cribado y diagnóstico de la hipoacusia infantil durante el primer año de vida: Evaluación económica de la trayectoria SANITARIA en la región de ex-Midi-Pyrénées.....	36
3. Conclusiones finales del Entregable 4.2.1.....	57

Autores: María Ederra¹, Nieves Ascunce Elizaga¹, Marie Nöelle Calmels², Delphine Dupin-Deguine², Bernard Fraysse², Blandine Baladi², Soumia Taoui², Nadège Costa², Raquel Manrique³, Carlos Prieto³, Ana Patiño³, Teresa Imízcoz⁴, Gorka Alkorta-Aranburu⁴, Manuel Manrique³

¹ Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra, ² CHU Purpan Toulouse, ³ Clínica Universidad de Navarra, ⁴ CIMA LABS Diagnostics

1. Introducción general

Evaluar el coste global de la hipoacusia, y el grado en que se reduciría mediante una mejor intervención habiendo más individuos afectados, cambiaría radicalmente la percepción de coste-efectividad de un programa de cribado de adultos o niños, así como el fundamento para encargar cualquier tipo de intervención a presente.

El coste financiero, a su vez, se separa en dos partes: los costes relacionados con el uso de servicios de salud y sociales y los costes no relacionados con la salud. Cuando pensamos en la carga económica que tiene la hipoacusia para la sociedad, la situación se torna más compleja. Si solo comparamos las cifras sobre el uso de servicios para los que tienen hipoacusia y para la población general, ignoramos el hecho de que aquellos con hipoacusia se pueden dividir en dos grupos: los que tienen intervenciones adecuadas y aquellos cuya hipoacusia no se gestiona correctamente. Por tanto, evaluar la carga económica es algo más complejo.

Los estudios de la carga económica asociada a los trastornos de salud se han popularizado por distintos motivos en el curso de los últimos años. Estos estudios nos ayudan a entender no solo la magnitud del coste, sino también en qué punto bajan los costes. Esto es útil al planificar servicios a futuro, saber cuántas consultas adicionales al médico de familia podrían necesitarse conforme la población envejece y la cantidad de personas afectada por una enfermedad varía. Estos estudios también son útiles en conversaciones sobre la importancia de ofrecer un servicio adecuado con políticos que no están familiarizados con una enfermedad. El valor monetario es un lenguaje que autoridades y políticos entienden bien a la hora de distribuir recursos escasos, y ser capaces de comparar y evaluar el impacto en la salud de distintos planteamientos en general y en el ahorro de gastos para la sociedad.

Una serie de estudios internacionales han estudiado específicamente la hipoacusia y la sordera. El estudio de Kochkin estimó que el impacto de la hipoacusia sin tratar se cuantifica en más de 100 000 millones de dólares al año. También estimaron que, con un tramo fiscal del 15%, el coste para la sociedad estaría muy por encima de los 18 000 millones de dólares, en concepto de impuestos no recaudados (1). Otro estudio de Estados Unidos sugiere que no afrontar los efectos del coste de la hipoacusia supone desde “154 000 millones a 186 000 millones de dólares al año (precios del 2000), lo cual equivale a entre un 2,5% y un 3% del Producto Interior Bruto” (2). Mientras, otro estudio en Estados Unidos estimó el coste a lo largo de la vida de un individuo en 297 000 dólares para la sociedad. El 67% de esta cantidad se debía a una menor productividad, y unos costes de la sordera prelocutiva superiores a 1 millón de dólares (3). Una estimación más reciente concluyó que el impacto económico era de 10 200 millones de dólares en cuanto a los costes médicos directos y 1750 millones de dólares la pérdida de productividad (1.987\$/persona) en 2002. De ahí se proyectó un coste médico directo estimado de 64 200 millones de dólares y una pérdida de productividad de 11 000 millones de dólares

(5.913\$/persona). En total, 12 000 millones de dólares en 2002 y 75 500 millones de dólares en 2030 (4). Un estudio previo también concluyó un coste total para la sociedad de 2.300 millones de dólares en total y 468 000\$/persona, donde los costes indirectos son los más sustanciosos, suponiendo un 69% (5). En Italia, un estudio reciente encontró que el coste medio de por vida para un sujeto afectado de sordera profunda prelocutiva equivalía a 738 000€ en el caso de un hombre y 755 000€ en el de una mujer. A diferencia de otras enfermedades, la sordera tiene un impacto significativamente mayor en los sistemas educativo y social que en el de salud. Los autores concluyeron que “los costes médicos directos, como el diagnóstico audiológico, los audífonos, etc., suponen solo un 3,8% del coste para la sociedad, mientras que la educación, rehabilitación y coste social suponen un 96,2% del total” (6).

Todos estos estudios muestran que independientemente de la cantidad de costes reales identificada, el coste de lidiar con la hipoacusia mediante intervenciones de salud podría suponer grandes ahorros si se reducen los costes de salud y sociales y se aumentan los costes de productividad y los ingresos fiscales.

Las autoridades de salud deben asegurarse de que la estrategia de puesta en funcionamiento es clara y tiene en cuenta el impacto total de no afrontar la hipoacusia. El alto nivel de impacto de la hipoacusia no tratada supone tanto una pérdida de salud y calidad de vida como una mayor dependencia de los servicios públicos y sistemas de ayudas, y el coste de oportunidad de no tener empleo (como coste educativo añadido y productivamente hablando). Para lidiar con esto, debe haber una estrategia general para promover la concienciación respecto a la salud auditiva, el cribado temprano con test genéticos y una vía clínica integral y con fondos que incluya el acceso a tratamientos personalizados para los niños.

En el caso del uso de la prueba genética NGS y su aplicación en los cribados auditivos neonatales, hasta la fecha el coste no se ha explorado, y menos el coste de NO emplear estas tecnologías. El coste de un cribado auditivo neonatal y el proceso diagnóstico posterior están relacionados tanto con los costes directos de una gestión de la hipoacusia adecuada, que son comparativamente bajos, y los costes de lidiar con el impacto en salud y el impacto social de la hipoacusia, que es mucho mayor. Razonablemente, se asume que estos costes en concreto se pueden reducir si se afronta la hipoacusia correctamente en una proporción mayor de la población sorda.

La gran carga social de una hipoacusia no tratada debe tenerse en cuenta a la hora de planificar la financiación de servicios. Las autoridades de salud deben reconocer los ahorros conseguidos en otras áreas a la hora de financiar el coste de ofrecer tecnologías auditivas. Los profesionales y usuarios de servicios de implantes consideran que los principales retos ahora y en el futuro son de naturaleza financiera, y la incertidumbre generada por los cambios políticos en la toma de decisiones.

Referencias

1. Kockin K. The Impact of Untreated Hearing Loss on Household Income. 2007. Better Hearing Institute.
2. Ruben R J. Redefining the survival of the fittest: communication disorders in the 21st century. *The Laryngoscope*, 2000; 110:241-245.
3. Mohr PE1, Feldman JJ, Dunbar JL, McConkey-Robbins A, Niparko JK, Rittenhouse RK, Skinner MW. The societal costs of severe to profound hearing loss in the United States. *Int J Technol Assess Health Care*. 2000;16(4):1120-35.
4. Stucky SR, Wolf KE, Kuo T. The economic impact of age related hearing loss; national, state, and local estimates 2002 and 2030. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2010; 58: 618-619. Bainbridge KE, Wallhagen MI. Hearing Loss in an Aging American Population: Extent, Impact, and Management, *Annual Review of Public Health*. 2014;35:1-139.
5. Honeycutt, A., L. Dunlap, et al. Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment--United States, 2003. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2004;53(3): 57-59.
6. Bubbico L, Bartolucci MA, Broglio D, Boner A. Societal cost of pre-lingual deafness. *Ann Ig*. 2007;19(2):143-52.

2. Estudio longitudinal y económico sobre la implementación del panel GHELP en el territorio de SUDOE, como parte de los programas de salud

2.1. Introducción al entregable 4.2.1.

El objetivo es desarrollar un informe sobre estudio temporal y económico relacionado con la implementación de esta herramienta universal en el territorio del SUDOE, dentro de los programas de salud existentes para la detección temprana de pérdida de audición en niños.

Para ello, se realiza un análisis socio-económico del impacto que la implementación de una herramienta de diagnóstico genético tiene en los programas de detección precoz de la hipoacusia neonatal (DPHN) en dos de las regiones de Europa que participan en el estudio. Para ello, se consideran las infraestructuras y servicios establecidos y el costo económico que estas medidas de implementación tienen en el presupuesto anual de los programas de DPHN de las regiones participantes, dentro del territorio SUDOE. En el caso de este Entregable 4.2.1, se recogen a continuación dos estudios económicos, el primero procedente de la Clínica Universidad de Navarra, ubicada en la Comunidad Foral de Navarra y el segundo redactado por CHU Purpan de Toulouse, ubicado en la región exMidi-Pyrénées. Estos dos centros hospitalarios plantean dos escenarios económico-sanitarios, de medicina privada y pública, dentro del territorio SUDOE, que estimamos puede ser de gran utilidad para el análisis económico en la implementación de herramientas de secuenciación masiva de genes en los programas de DPHN. Como referencia, a modo de introducción, se inicia este Entregable con un análisis de los gastos de un programa de screening auditivo y de otros programas de screening neonatal (fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito).

2.2. Gastos de un programa de screening auditivo y de otros programas de screening neonatal (fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito)*.

*Autores

Dra. María Ederra Sanz: Instituto Salud Pública y Laboral de Navarra.

Dra. Nieves Ascunce Elizaga: Instituto Salud Pública y Laboral de Navarra.

Índice de la sección

2.2.1. Gastos de un programa de cribado auditivo neonatal

- Introducción
- Antecedentes
- Situación actual en España y Europa
- Estimación de costes de los programas poblacionales de cribado
- Conclusiones
- Referencias

2.2.2. Gastos de otros programas de cribado neonatal (fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito)

- Perspectiva histórica
- Situación actual
- Estimación de costes de los programas poblacionales de cribado
- Conclusiones
- Referencias

2.2.1 Gastos de un programa de cribado auditivo neonatal

Introducción

La detección precoz de la hipoacusia neonatal, seguida de una temprana y adecuada adaptación protésica y paralelamente, de la intervención especializada, están considerados los elementos fundamentales para definir el pronóstico educativo y de inclusión del niño con déficit auditivo.

Aunque apenas se cuenta con registros específicos de sordera infantil, los estudios realizados a nivel regional dan una idea aproximada de cuál es la situación en que nos encontramos. Así, se estima que cinco de cada mil niños recién nacidos padece una sordera de distinto grado, siendo severa o profunda en un 20%.

Antecedentes

En España, en 1991 se llevó a cabo el “Estudio Multicéntrico”, promovido por FIAPAS, que aportó los primeros datos sobre epidemiología e incidencia de las deficiencias auditivas infantiles en población de riesgo¹.

En 1995 se constituyó la “Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia” (CODEPEH), que

ha trabajado activamente en el establecimiento de estándares de calidad para la evaluación de los programas de detección precoz de la sordera infantil, y ha publicado diversas recomendaciones en relación a su cribado, diagnóstico y seguimiento ^{2,3,4}

En abril de 2003, el Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, gracias al consenso alcanzado entre el Ministerio de Sanidad, las CC.AA. y diferentes asociaciones como la Confederación Española de Familias de Personas Sordas (FIAPAS) y la CODEPEH, aprobó el Programa de Detección Precoz de la Hipoacusia en Recién Nacidos, recomendando que se pusiera en marcha en todas las CC.AA. y CiA estableciendo sus contenidos mínimos y básicos comunes: detección precoz durante el primer mes de vida mediante cribado poblacional, acceso a la fase de diagnóstico a los tres meses o antes, tratamiento instaurado a los seis meses y seguimiento de todos los casos detectados ⁵.

El Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, incluyó la detección de la hipoacusia dentro de la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud dentro del apartado 6.1 «Servicios de atención a la infancia».

Situación actual en España y Europa

En la actualidad en todas las comunidades autónomas españolas se ofertan programas poblacionales de detección precoz de la hipoacusia neonatal. Al no detallarse en la cartera de servicios los criterios de acceso a esta atención, se pueden estar aplicando criterios distintos en las diferentes CC.AA. y CiA dentro de los programas establecidos por cada servicio de salud en relación con las necesidades de salud de la población a la que atienden.

En la mayoría de las Comunidades el cribado se realiza mediante EOA: en algunas (Andalucía, Aragón, Canarias, Cantabria, Castilla-La Mancha, Extremadura, Valencia y las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla) se hace una segunda prueba de EOA a los que no pasan la primera y, en otras (Asturias, Murcia, Navarra), se hace una tercera prueba a los que no pasan la segunda, antes de remitir a los servicios de otorrinolaringología. De las comunidades que hacen el cribado mediante PEA, en Castilla y León y en Cataluña se hacen dos pruebas secuenciales antes de derivar, mientras que, en Galicia, Madrid y el País Vasco se deriva al recién nacido cuando no pasa la primera prueba.

Para avanzar en la concreción y homogeneización de los programas de cribado de hipoacusia neonatal entre las CC.AA. y CiA, desde la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación del Ministerio de Sanidad, se está trabajando con las Comunidades Autónomas en la documentación necesaria para la incorporación a la cartera de servicios básicos del Sistema Nacional de Salud, de los programas de cribado poblacional de la hipoacusia neonatal.

En cuanto al resto de países de la Unión Europea, los programas de detección de la hipoacusia en recién nacidos se están implementando o se implementarán en breve ⁶. Los niveles de toma

de decisiones sobre políticas y decisiones organizativas son diversos (nacional, regional o combinados). Al igual que ocurre en España, los diseños de los programas (número de pasos antes de la derivación del diagnóstico, protocolo de grupo objetivo simple o doble) también son muy variados. Sin embargo, se observan elementos organizativos comunes: las pruebas de detección de la audición suelen ser realizadas por personal de enfermería, en hospitales y en etapas tempranas de la vida. Este patrón no se aplica cuando se implementa un protocolo de detección específicamente para recién nacidos con factores de riesgo de discapacidad auditiva o de ingreso en unidades de cuidados intensivos neonatales.

En unos casos, como en España, el gobierno regional toma decisiones relacionadas con las políticas sobre cribado auditivo del recién nacido. En otros (por ejemplo, Francia) las decisiones ejecutivas sobre la implementación de la detección ocurren a nivel nacional, pero las regiones están a cargo de implementación.

Estimación de costes de los programas poblacionales de cribado

En la puesta en marcha de un programa de cribado universal es necesario valorar su coste, considerando el de la técnica en sí y la tasa de FP, es decir, el porcentaje de niños que se derivan para estudio audiológico y en los que luego no se confirma la hipoacusia. Estudios detallados sobre la repercusión económica de un cribado auditivo, se han llevado a cabo en diversas Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, tanto en España como en el resto de Europa y Estados Unidos ^{7,8,9,10}

Apoyándonos en estos estudios, y aplicándolos en lo posible a la realidad de nuestro entorno, se puede evaluar el costo de un programa universal de cribado de hipoacusia neonatal, categorizando los costes de la siguiente manera:

- Costes directos: sanitarios (salario de los profesionales, costes de la equipación, materiales y tratamiento) y del paciente (transporte desplazamiento, permisos laborales de los padres...).
- Costes indirectos: pérdidas en la productividad, otros usos del tiempo.
- Costes intangibles: dolor, ansiedad-sufrimiento, reacciones adversas...

Hay estudios que mantienen que los costes generados por los programas de cribado varían dependiendo tanto de la técnica de cribado empleada: otoemisiones acústicas (OEA) o potenciales evocados auditivos automáticos de tronco (PEATCa), como del protocolo utilizado: PEATCa solo, PEATCa en dos fases, OEA en dos fases y OEA seguido de PEATCa ^{6,7}.

En un informe elaborado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía ⁹ se realizó una búsqueda bibliográfica estructurada y posterior síntesis cualitativa de los resultados obtenidos, que se pueden comprobar en la siguiente tabla de síntesis de la evidencia:

Tabla 6. Tablas de síntesis de la evidencia (evaluaciones económicas)^{1,3}

Autor (año) País	Edad (población)	Perspectiva. Horizonte temporal. Modelo	Intervenciones comparadas	Medida de resultados. Fuente de información	Medida de coste (año) Fuente de información	Análisis de sensibilidad. Descuento	Resultados	Recomendación del artículo. Dominancia. Financiación
Vorh et al. (2001) EEUU	Recién nacidos (12.178)	Hospital 1 año Análisis de decisiones	OEA PEATC OEA-PEATC	Coste por niño explorado Coste por caso detectado. Estudio propio	Costes directos (\$USA, 1998). Tarifas	Sí No	Coste por niño explorado: - OEA: 28,69 - PEATC: 31,81 - OEA-PEATC: 33 Coste por caso detectado: - OEA: 14.347 - PEATC: 16.405 - OEA-PEATC: 16.528	PEATC Sí No
Boshuizen et al. (2001) Holanda	Recién nacidos	Social No explícito Análisis de decisiones	PEATC en 2 ó 3 fases. OEA en 2 ó 3 fases.	Coste por caso detectado Bibliografía.	Costes directos e indirectos (€). Tarifas	Sí No	PEATC en 2 ó 3 fases: 39.000 OEA en 2 ó 3 fases: 25.000	OEA Sí Sí
Kezirian et al. (2001) EEUU	Recién nacidos (1.000)	Hospital. No explícito. Análisis de decisiones	PEATC en 2 fases. PEATC, OEA en 2 fases. OEA-PEATC.	Coste por niño explorado. Bibliografía.	Costes directos (\$USA, 1999) Tarifas	Sí No	PEATC en 2 fases: 20,48 PEATC: 25,17 OEA-PEATC: 20,19	OEA en 2 fases Sí No
Lemons et al. (2002) EEUU	Recién nacidos (2942)	Hospital. 1 año Análisis de decisiones	PEATC OEA	Coste por niño explorado. Bibliografía	Costes directos (\$USA, 1999). Tarifas	No No	PEATC: 45,85 OEA: 58,07	PEATC Sí No
Uus et al. (2006) Reino Unido.	Recién nacidos (1.000)	Social. 10 años. No explícito	OEA-PEATC Test distracción (IDTS)	Coste por caso detectado. Bibliografía	Costes directos e indirectos (£, 2003). Tarifas	Sí Sí	OEA-PEATC: 34.826 IDTS: 117.942	OEA-PEATC Sí Sí
Lin et al. (2007) Taiwán	Recién nacidos (25.588)	Hospital No explícito. No explícito	PEATC OEA-PEATC OEA	Coste por niño explorado. Estudio propio	Costes directos (\$USA, no explícito)	No No	PEATC: 7,32 OEA-PEATC: 10,04 OEA: 8,46	PEATC en 2 fases No No
Granell et al. (2008) España	Recién nacidos (3.162)	Sistema sanitario. 2 años. No explícito	OEA en 2 fases. PEATC en 2 fases	Coste por niño explorado. Estudio propio retrospectivo	Costes directos (\$USA, no explícito) Tarifas	No No	OEA en 2 fases: 10\$ PEATC en 2 fases: 15\$	OEA en 2 fases Sí No
Olusanya et al. (2009) Nigeria	Recién nacidos (3.333)	Sistema sanitario. 1 año. No explícito	OEA y PEATC en hospital. OEA y PEATC comunitario	Coste por niño explorado. Coste por caso detectado. Estudio propio	Costes directos (\$USA, no explícito). Tarifas	No No	Coste por niño explorado: OEA y PEATC en hospital: 7,62 — 12,27 OEA y PEATC comunitario: 13,3 — 73,24 Coste por caso detectado: OEA y PEATC en hospital: 602 — 714 OEA y PEATC comunitario: 2.764 — 4.631	OEA y PEATC comunitario. Sí Sí
Uilenburg et al. (2009) Holanda	Recién nacidos (3.137)	Sistema sanitario. 1 año. No explícito	OEA en 3 fases en clínica. OEA en 3 fases en casa — combinación enfermedades metabólicas. OEA en 3 fases en casa	Coste por caso detectado. Estudio propio	Costes directos (€). Bibliografía	No No	Coste por caso detectado: OEA en 3 fases en clínica: 35.000 OEA en 3 fases en casa — combinación enfermedades metabólicas: 41.500 OEA en 3 fases en casa: 61.800	OEA en 3 fases en casa — combinación enfermedades metabólicas. No Sí
Chiou et al. (2017) Taiwán	Recién nacidos	Social. No explícito. Modelo de Markov	OEA. PEATC No cribar	Coste por caso explorado. Bibliografía y datos propios	Costes directos (\$, no explícito) Tarifas	Sí Sí (3%)	OEA: 1.130 PEATC: 1.131,9 No cribar: 1.145,9	PEATC Sí No explícita

Conclusiones y recomendaciones

- Las OEA en dos fases es el procedimiento más eficiente desde el punto de vista del sistema sanitario. Pero desde el punto de vista social, la técnica de cribado más coste-efectiva es la técnica de PEATC.
- El coste que produce cada niño sordo detectado por el programa es ligeramente superior con PEATC debido al material desechable que precisa el equipo.
- El cribado en tres etapas es más caro que en dos, pero a la larga reduce el gasto en pruebas diagnósticas, siendo las OEA la prueba más barata, pero con menor valor predictivo positivo.

- Los programas que solo constan de una fase tienen un menor coste directo en lo que a cribado se refiere, aunque supone un aumento de FP que puede tener consecuencias negativas (costes intangibles), además de la posibilidad de sobrecargar el seguimiento y saturación de los servicios diagnósticos.
- Los protocolos de múltiples etapas presentan como ventaja tasas de derivación más bajas y tasas de FP muy bajas, y como inconveniente, un aumento del coste directo.

Teniendo en cuenta el coste que supone la puesta en marcha y el mantenimiento de un programa de cribado poblacional, cuyo objetivo es la participación en el mismo de una cifra cercana al 100% de la población diana, resulta imprescindible conocer su efectividad y eficiencia para adecuar los recursos y evitar citas innecesarias a las familias.

Aunque la recomendación del cribado en España se hizo desde un organismo estatal como es el Consejo Interterritorial de Salud, en el que están representadas todas las comunidades autónomas, la implementación y evaluación de los programas depende de cada comunidad autónoma y no hay un sistema centralizado de registro de datos que permita hacer estimaciones sobre su efectividad a nivel nacional. En general es llamativa la falta de datos que permitan evaluar la efectividad y los resultados de los programas existentes. En este sentido, es primordial que todas las comunidades autónomas hagan públicos los datos anuales de los registros sobre el cribado auditivo, que deben contener información sobre los criterios de calidad establecidos por el Consejo Interterritorial y por la CODEPEH. Y también sería deseable que, como ocurre en otros países, hubiera un registro centralizado que permita obtener datos de efectividad a nivel nacional.

Referencias

1. Manrique M, Morera C, Moro M. Detección precoz de la hipoacusia infantil en recién nacidos de alto riesgo. Estudio multicéntrico. *An Esp Pediatr* 1994; **40** (Sup 59): 11-45.
2. 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.
3. Trinidad-Ramos G, et al. Recomendaciones de la Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia (CODEPEH) para 2010. *Acta Otorrinolaringol Blanco Esp*. 2009. Doi:10.1016/j.otorri.2009.09.008.
4. CODEPEH (Núñez el ál.) (2014): "Recomendaciones CODEPEH 2014". Revista FIAPAS, octubre-diciembre 2014, nº 151, Separata.
5. Libro Blanco sobre Hipoacusia. Detección precoz de la Hipoacusia en recién nacidos. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2003
6. Vos B, Senterre C, Lagasse R, Tognola G, Levêque A. Organisation of newborn hearing screening programmes in the European Union: widely implemented, differently performed. *Eur J Public Health*. 2016 Jun; 26(3):505-10.
7. Headley GM, Campbell DE, Gravel JS. Effect of neonatal test environment on recording transient-evoked otoacoustic emissions. *Pediatrics* 2000; 105 (6): 1279-1285.78.
8. Gorga MP, Preissler K, Simmons J, Walker L, Hoover B. Some issues relevant to establishing a universal newborn hearing screening program. *J Am Acad Audiol* 2001; 12: 101-112.79. Centers

for Disease Control and P

9. Baños Álvarez E, Rosario Lozano MP. Cribado neonatal de hipoacusia: informe de respuesta breve [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2017. URL: http://www.aetsa.org/download/publicaciones/AETSA-Respuesta-Breve-Hipoacusia_DEF.pdf.

10. Bayón Yusta JC, Gutiérrez Iglesias A, Reviriego Rodrigo E, Galnares-Cordero L. Programa de cribado de hipoacusia neonatal: revisión sistemática de estudios de evaluación económica y análisis descriptivo de los programas de las CC.AA. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2020. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.

2.2.2. Gastos de otros programas de cribado neonatal (fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito)

Perspectiva histórica

Los programas de cribado neonatal (PCN) son programas de salud pública que tienen como objetivo detectar en los neonatos determinadas enfermedades congénitas graves, para tratarlas antes de la aparición de síntomas. El cribado neonatal tuvo su inicio a mediados del siglo xx, basándose en los trabajos de Guthrie y Susi (1,2), quienes desarrollaron una prueba sencilla, económica y eficaz para determinar si los neonatos padecían fenilcetonuria (PKU).

Desde los años 60-70 del siglo pasado, muchas regiones implementaron programas de cribado neonatal que hoy en día, al menos en los países desarrollados, son universales, bien establecidos y con excelentes resultados. Con el objetivo de definir los criterios para la introducción de nuevas enfermedades en los programas de cribado, la Organización Mundial de la Salud publicó en 1968 “Principles and practice of screening for disease”, con los principios de Wilson y Jungner (3). Estos criterios, definidos ante aquella realidad existente, pretendían ser una garantía para que el objetivo principal de este tipo de programas se cumpla: «el máximo beneficio con el mínimo coste».

Con el paso del tiempo se desarrollaron más pruebas de laboratorio para la detección de nuevas enfermedades, destacando especialmente el hipotiroidismo congénito (HC). La PKU y el HC son las enfermedades más habitualmente cribadas, observándose una gran heterogeneidad en cuanto a la introducción de las otras en los paneles de enfermedades a cribar. Después de algunos años de evolución lenta de los PCN, con la inclusión de nuevas enfermedades al ritmo del desarrollo técnico, los programas sufrieron una revolución a principio de los años noventa con la introducción en los laboratorios de cribado de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS)(4). La MS/MS está enfocada fundamentalmente hacia el cribado de aminoacidopatías, acidurias orgánicas y déficits de la β -oxidación mitocondrial. Es una tecnología multianálisis, que posibilita la detección y cuantificación simultánea de más de 50 metabolitos, lográndose cribar más de 40 errores congénitos del metabolismo a partir de una única muestra de sangre en papel. Esta tecnología representa un cambio de paradigma, pues teníamos «un test > un

metabolito > una enfermedad», y con la MS/MS tenemos «un test > múltiples metabolitos > múltiples enfermedades». Se ha convertido en una tecnología de extrema importancia para la detección de alteraciones metabólicas hereditarias.

Este nuevo abordaje obliga a reconsiderar la aplicación de los criterios clásicos establecidos por Wilson y Jungner, definidos a partir de otra realidad, y que hace necesaria su adaptación. Trastornos potencialmente tratables y con un alto grado de morbimortalidad podrían ser candidatos a su inclusión dentro de un cribado neonatal ampliado, a pesar de una muy escasa prevalencia. Por otro lado, aunque el coste marginal de ampliar el programa pueda ser relativamente pequeño, el uso de esta nueva tecnología no implica necesariamente la inclusión de todos los posibles trastornos detectables.

En algunos países europeos, incluida España, la uniformidad entre los paneles de cribado de las diferentes regiones continúa siendo un reto, pues es fuente de desigualdades en materia de salud.

Situación actual

La inclusión de enfermedades en los programas de cribado debe realizarse de manera progresiva, racional y eficiente para aquellos cribados de los que se disponga de suficiente evidencia científica sobre los beneficios en salud y de estudios de coste efectividad que avalen su inclusión en la cartera de servicios. Para su inclusión en cartera común básica de servicios asistenciales se tienen en cuenta: los criterios imprescindibles de cada enfermedad, su inclusión en programas implantados en las CCAA, los informes de eficacia clínica del cribado, los informes de coste-efectividad (en los casos en que se dispone de ellos), el grado de recomendación en base a la evidencia científica y el acuerdo del grupo de trabajo.

Todos los PCN tanto del mundo desarrollado como de los países en desarrollo, si tienen PCN, incluyen la detección de la PKU y del HC, o por lo menos la de uno de ellos. Además, en los últimos años el alcance de la evaluación de los recién nacidos mediante la prueba del talón sigue avanzando y se están incluyendo en estos programas otras enfermedades que pueden causar la muerte prematura, como infecciones severas y anemias importantes (5). Aunque los avances en este campo son vertiginosos, la situación a nivel internacional y nacional que se está dando en estos momentos es de una gran heterogeneidad en cuanto a los modelos organizativos y las enfermedades incluidas en el cribado.

Estimación de costes de los programas poblacionales de cribado neonatal.

Este documento pretende estimar los costes generales de mantenimiento de los programas de cribado neonatal, tomando como referencia el cribado de 2 enfermedades: hipotiroidismo congénito (HC) y fenilcetonuria (PKU), que son las dos enfermedades al menos incluidas en todos los programas de cribado neonatal existentes en la actualidad.

Para la estimación de costes se ha tomado como referencia una población de 20.000 recién nacidos vivos/año ya que es el orden de magnitud en el que se encuentran un mayor número de laboratorios de cribado neonatal en España.

Se han considerado los siguientes costes:

1. Costes directos del programa

1.1 Costes generales de la detección: son los costes básicos de mantenimiento anual del programa, independientemente del número de enfermedades que se incluyan en el mismo y de si se realiza cribado ampliado o no. A estos costes básicos hay que añadir los costes directamente relacionados con los procesos de cribado de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. Incluyen los costes dependientes de la realización de las pruebas, el envío de muestras, laboratorio, coordinación y administración, papelería, teléfono, etc., además de los costes de la repetición de pruebas para los casos positivos.

Tipo de coste	Por cada RN	Por 20.000RN
Costes básicos		
Materiales divulgativos para información a padres sobre prueba del talón.	1€/folleto	20.000 €
Lancetas utilizadas para realizar la punción	1,10€/lanceta	22.000 €
Tarjetas de toma de muestra de sangre de talón	1,5€/tarjeta	30.000 €
Repetición recogida de muestra por muestra no válida: 0,5-1 % del total de muestras hospitalarias	1,6€/muestra	160-320 €
Costes del envío del resultado a los padres desde el laboratorio	0,1 €/ informe	2.000 €
Mantenimiento del Sistema Informático del laboratorio de cribado neonatal		20.000 €
Mensajería para el transporte de las muestras al laboratorio de cribado. Depende de las características del territorio y del número de puntos (centros) de toma de muestra		80.000 €
Mantenimiento anual del cortador de muestras (puncher)		700 €
Recursos humanos básicos del programa, incluyen al menos	Titulado Superior (TSE): 42.000€ Técnico Espec. Labor (TEL): 26.000€ Auxiliar Administrativo: 18.000€	
Total		286.000 €

Cribado de Hipotiroidismo Congénito (Reactivo TSH Por cada RN		Por 20.000RN
Mantenimiento anual del equipo auto Delfia		5.900 €
Reactivo TSH (incluidos 1ª muestra y 2ª muestra). Pruebas diagnósticas realizadas en la unidad de seguimiento clínico	2 €	40.000 €
		ND*
Cribado de Fenilcetonuria (Fluorimetría o MS/MS)		
Reactivo Phe (incluidas 1ª muestra y 2ª muestra) Fluorimetría	1,00 €	20.000 €
Reactivo Phe (incluidas 1ª muestra y 2ª muestra) MS/MS	1,53 €	110.495 €

De los costes anteriormente reflejados más de un 30% corresponden a costes fijos que no dependen del número de muestras, como son los costes de mantenimiento de equipos y los de transporte de muestras (que dependen de las características del territorio y del número de puntos de toma de muestra), por lo que será mucho más coste efectivo cuantos más niños sean analizados en el centro. Los costes de recursos humanos no son proporcionales al número de niños analizados, con carácter general se recomienda un técnico especialista de laboratorio para cada una de las técnicas empleadas independientemente del número de niños analizados. Asimismo, es necesario considerar el coste de desarrollo/implantación del sistema informático, en caso de que no exista.

En los casos que dan positivo en el cribado, consideramos que se toma una nueva muestra y se repite el análisis, por lo que se incurre en un gasto por la extracción de sangre. El coste de la extracción de sangre tanto para la repetición de la prueba de cribado como para las pruebas confirmatorias se calcula en base a los materiales utilizados, así como el coste del tiempo requerido por un Diplomado Universitario en Enfermería (DUE) para realizarla. El detalle de estos costes se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 5. Recursos requeridos para la extracción de sangre del test confirmatorio			
Material	Unidades		Precio unitario
Tubo de suero	1		0,19 €
Tubo de PCR	1		0,12 €
Palomilla	1		0,52 €
Tarea	Tipo de recurso necesario	Tiempo medio (minutos)	Coste
Tiempo para la extracción de sangre para la prueba confirmatoria	DUE	8,5	3,10 €
Total			3,93 €

Visto lo anterior, los gastos generales básicos anuales de un programa de cribado metabólico neonatal de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria ascenderían a 396.495 euros, para una población de 20.000 recién nacidos, lo que supone un gasto de 19,82 euros por niño cribado. A esto habría que añadir 3,93 euros por cada prueba repetida.

1.2 Costes generales del diagnóstico etiológico: las confirmaciones diagnósticas de ambas enfermedades se realizan en las Unidades Clínicas correspondientes (Endocrinología Pediátrica en el caso del hipotiroidismo, y Metabólicas, en el caso de la Fenilcetonuria).

El diagnóstico de HT se realiza mediante la determinación sérica de T4 total, T4 libre, TSH y Tiroglobulina. Además, son necesarias, para filiar la etiología, pruebas de imagen tiroidea: ecografía y gammagrafía tiroidea.

En cuanto a la fenilcetonuria, su confirmación diagnóstica se realiza mediante cuantificación de aminoácidos en plasma, que revelaría la presencia de hiperPhe, hipoTyr y normalidad del resto de aminoácidos. También se debe realizar una cuantificación de ácidos orgánicos en orina: elevación de los metabolitos de la Phe (ácido mandélico, OH-fenilacético, OH-fenil láctico, OH-fenilpirúvico), así como un análisis molecular de mutaciones en el gen PAH.

Si bien el coste de la realización de las pruebas de confirmación diagnóstica puede ser elevado, para el propósito de este informe quedaría contrarrestado, ya que a los niños no diagnosticados mediante el cribado igualmente habría que efectuárselas, y en peores condiciones, dado el retraso diagnóstico que con toda probabilidad ocurriría.

1.3. Costes generales del tratamiento: En él se deberían incluir tanto los costes del tratamiento dietético para fenilcetonuria y los de la hormona tiroidea para el hipotiroidismo, como los derivados del seguimiento que necesariamente deben tener estos niños, consistentes en los controles analíticos para monitorizar los niveles de fenilalanina y de T3, T4 y TSH y controles clínicos de vigilancia (visitas médicas, pruebas de imagen, pruebas electrofisiológicas, entre otras.)

También ocurriría igual que en el punto anterior, ya que el mismo tratamiento habría que prescribirlo a los niños diagnosticados tardíamente.

2. Costes indirectos:

En este apartado deberíamos reflejar el tiempo de trabajo productivo perdido por los padres en actividades relacionadas con el programa. Dada la sistemática de los programas, habría que tener en cuenta el tiempo perdido con la extracción de la muestra en el hospital o en el lugar donde se realice la prueba. Además, habría que incluir el tiempo dedicado por los padres en asistir a cada una de las visitas de control médico durante el tratamiento y todas las visitas de seguimiento de la enfermedad.

3. Costes intangibles:

Son aquellos que no pueden ser valorados a través de los mecanismos del mercado y se representan desde el punto de vista del paciente en el sufrimiento, dolor, miedo, malestar, incomodidad, insatisfacción con la atención recibida o la pérdida de ocio. En el tema que nos ocupa, hacen referencia a la preocupación generada a los padres por las pruebas realizadas a sus hijos con resultado positivo, y que esperan una 2ª prueba confirmatoria.

Existe un amplio acuerdo acerca de identificar los costes intangibles asociados a una enfermedad, pero no intentar su valoración en términos monetarios debido a la dificultad de traducir estos conceptos relacionados con grados de dolor y ansiedad en dichas unidades, problema que no existe en relación a los llamados costes directos

Conclusiones

En conclusión, valoramos que la carga económica atribuible a un programa de cribado neonatal de enfermedades metabólicas, proviene en su mayor parte de los costes generales de mantenimiento del mismo. En nuestro caso, a estos costes básicos se añadirían los costes directamente relacionados con los procesos de cribado del hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria, además de los costes de la repetición de pruebas para los casos positivos.

No se incluyen los gastos derivados del diagnóstico.

Así, para una población de 20.000 recién nacidos al año, el gasto ocasionado para cada niño cribado se estima en 19,82 euros (23,75 euros en caso de tener que repetir la prueba de cribado).

Referencias

1. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*. 1963;32:338-43.
2. Vicente E, Casas L, Ardanaz E. Origen de los programas de cribado neonatal y sus inicios en España. *An. Sist. Sanit. Navar* 2017; 40 (1); 131-140.
3. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Ginebra: WHO; 1968.
4. Millington DS, Kodo N, Norwood DL, Roe CR. Tandem mass spectrometry: A new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis*. 1990;13:321-4.
5. Castiñeras DM, Couce ML, Marín JL, González, Lamulo D y Rocha H. Situación actual del cribado neonatal de enfermedades metabólicas en España y en el mundo. *An Pediatr (Barc)*. 2019; 91 (2): 128.e2-128.e14.

2.3. Estudio longitudinal y económico sobre la implementación de esta herramienta universal en el territorio de Navarra, como parte de los programas de salud.

Índice de la sección

- Autores
- Objetivos
- Material y métodos
- Resultados
 - A. Gastos médicos directos del screening auditivo y del diagnóstico genético por persona.
 - A.1. Detección Precoz de la Hipoacusia Neonatal (DPHN) SIN pruebas genéticas.
 - a.1.1. Descripción del proceso de detección y diagnóstico auditivo de la hipoacusia neonatal, en el niño que NO pasa el programa de DPHN.
 - a.1.2. Costes directos del proceso de diagnóstico en el niño que NO pasa el programa de DPHN.
 - A.2. DPHN CON pruebas genéticas
 - a.2.1. Descripción del proceso de diagnóstico genético de la hipoacusia en el periodo neonatal INCLUYENDO pruebas genéticas, en el niño que NO pasa el programa de DPHN.
 - a.2.2. Costes directos del proceso de diagnóstico en el niño que NO pasa el programa de DPHN y se realizan pruebas genéticas.
 - B. Comparación de gastos directos en un programa de DPHN sin y con el empleo de pruebas genéticas.
 - C. Gastos relacionados con la enfermedad: enfermedad no tratada o ineficientemente tratada.
 - C.1. Proceso de diagnóstico del niño que NO pasa el programa de DPHN.
 - C.2. Proceso de diagnóstico del niño que PASA el programa de DPHN.
 - c.2.1. Falso negativo en el programa de DPHN.
 - c.2.2. Hipoacusia de comienzo retardado o instauración progresiva fuera del periodo neonatal.
- Conclusiones y discusión
- Referencias

Autores

Dr. Manuel Manrique: Especialista en Otorrinolaringología, Clínica Universidad de Navarra
Dr. Raquel Manrique: Especialista en Otorrinolaringología, Clínica Universidad de Navarra
Dr. Carlos Prieto: Especialista en Otorrinolaringología, Clínica Universidad de Navarra
Dr. Ana Patiño: Genetista, Clínica Universidad de Navarra
Teresa Imízcoz: Graduada en Bioquímica y MSc (MedSci) en Genética Médica y Genómica. CIMA LAB Diagnostics
Gorka Alkorta-Aranburu: Licenciado en Bioquímica y PhD en Genética Humana. CIMA LAB Diagnostics

Objetivos

El objetivo que se pretende es sensibilizar a las administraciones de salud sobre el beneficio/coste derivado de la implantación de la herramienta de diagnóstico genético en los programas actuales de detección precoz de la hipoacusia neonatal (DPHN).

Material y métodos

El diseño metodológico se ha dirigido a conocer los costes que corresponden al total de gastos en los que incurre un determinado sistema sanitario. En este caso, se considera los gastos en los que incurre la atención en la Clínica Universidad de Navarra, ubicado en la Comunidad Foral de Navarra, región SUDOE. La Clínica Universidad de Navarra es uno de los centros privados, sin ánimo de lucro, líder entre las instituciones sanitarias de España. Cuenta con más de 500 médicos y más de 700 enfermeras, ofreciendo todas las especialidades médicas y quirúrgicas. Ha atendido a más de 900.000 pacientes desde 1962, de acuerdo lo estándares médicos y técnicos. El análisis económico incluye:

- *Gastos médicos directos.* Se refieren a los derivados del Programa de DPHN y del proceso de diagnóstico genético por persona. Es importante considerar que detección y diagnóstico están íntimamente ligados, de forma que las características metodológicas de la detección influirán poderosamente sobre el diagnóstico e incluso en el tratamiento. La inclusión o no de pruebas genéticas al final de la fase de detección es el factor que se analizará con especial atención en orden a conocer las repercusiones económicas de su empleo o no. Fundamentalmente, ello se realizará en un grupo poblacional de niños afectados de hipoacusia, sin entrar en consideraciones específicas sobre tipos de hipos de hipoacusia como neurosensorial, mixta o conductiva, bilateral o unilateral. Sí se realizan algunas aproximaciones en aquellos niños con hipoacusias sindrómicas.

- *Consideraciones económicas sobre la enfermedad: enfermedad no tratada o ineficientemente tratada.* Hacen referencia a los gastos derivados por el retraso en el diagnóstico de hipoacusia, gastos de otras pruebas diagnósticas y visitas médicas innecesarias, con los consiguientes gastos de traslados y jornadas de trabajo perdidas por los acompañantes.

Resultados:

A. Gastos médicos directos del screening auditivo y del diagnóstico genético por persona

Se muestran por separado los resultados de los gastos generados siguiendo el protocolo de diagnóstico, incluyendo o no pruebas genéticas basadas en tecnología NGS, al final del programa de DPHN.

A.1. DPHN SIN pruebas genéticas

Este supuesto corresponde a la práctica habitualmente mantenida por la mayor parte de programas de NHS, los cuales basan sus actuaciones en pruebas audiométricas sin el uso de estudios genéticos.

a.1.1. Descripción del proceso de detección y diagnóstico auditivo de la hipoacusia neonatal, en el niño que NO pasa el programa de DPHN

En la Figura 1 se representa un algoritmo sobre el proceso habitual de detección y diagnóstico seguido en el supuesto de que un niño NO haya pasado las pruebas de DPHN. La secuencia de pasos y pruebas está basada en la práctica clínica habitual llevada a cabo en la Clínica

Universidad de Navarra (Spain). Sin duda, este protocolo puede sufrir algunas variaciones en otros centros y países.

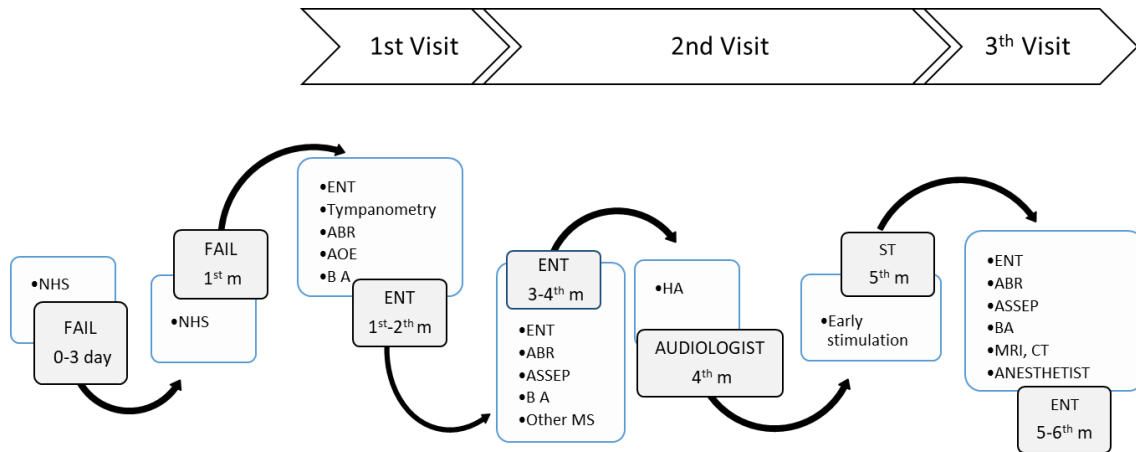


Figura 1. Algoritmo de diagnóstico después de la etapa de screening auditivo neonatal en niños que NO hayan pasado las pruebas auditivas de screening. Abbreviators: NHS, Neonatal Hearing Screening; ENT, Specialized Consultation in ENT; ABR, Auditory Brainstem Responses; ASSEP, Auditory Steady State Evoked Potentials, BA, Behavior Audiometry; Other MS, Other consultations from Medical Specialists; AOE, Acoustic Otoemissions; m, Month; HA, Hearing Aid; ST, Speech Therapist; MRI, Magnetic Resonance Image; CT, Computer Tomography.

El niño que NO pasa las pruebas de DPHN va a ser derivado para diagnóstico a la consulta de Otorrinolaringología. Este diagnóstico es un proceso que puede tener una o varias visitas. Las describimos a continuación.

- En la primera visita, que en condiciones ideales tiene lugar entre el primer y segundo mes de vida, el especialista en Otorrinolaringología solicita una serie de pruebas audiométricas: Timpanometría, AOE, ABR y BA. Como resultado de dicha consulta pueden darse dos tipos de situaciones: 1) El niño muestra una hipoacusia y precisará continuar en el proceso de diagnóstico; 2) Los resultados de la consulta ENT determinan la existencia de una audición normal en los dos oídos, lo que constituye un falso positivo del programa de DPHN (se analizará más adelante).

- En la segunda visita, que en condiciones ideales tiene lugar en el tercer y cuarto mes de vida, el especialista en Otorrinolaringología vuelve a solicitar una serie de pruebas audiométricas: ABR, ASSEP y BA. Además, ante la sospecha de que la hipoacusia se encuadre en un síndrome, solicitará la colaboración de otros especialistas. Normalmente contará con la ayuda de Cardiólogo, Oftalmólogo y Pediatra, pero puede incluir otras especialidades médicas en función de los rasgos fenotípicos o los resultados de la valoración de estos especialistas. Estas consultas especializadas es muy posible que generen múltiples exploraciones y pruebas: ECG, Ecografías, Fondo de ojo, etc.

En cualquier caso, de demostrarse una hipoacusia se procederá a la adaptación de audífonos por parte del Audiólogo-Audioprotesista y se comienza con estimulación precoz por parte de Logopedas.

- En la tercera visita, que en condiciones ideales tiene lugar hacia el 5º-6º mes de vida, el especialista en Otorrinaringología vuelve a solicitar una serie de pruebas audiométricas: ABR, ASSEP y BA. Esta redundancia de exploraciones asegura alcanzar un diagnóstico fiable. Además, pone en marcha la realización de estudios de imagen: MRI y/o CT, para los cuales suele ser precisa la colaboración del Anestesista ante la necesidad de practicar estas pruebas bajo sedación.

Con ello concluye el proceso de diagnóstico hacia el 6º mes de vida, a partir del cual se está en disposición de abordar el tratamiento definitivo. La estimulación temprana del sistema auditivo, especialmente en el caso de niños con una hipoacusia congénita o acaecida en el periodo prelocutivo, es ampliamente reconocida y documentada como decisiva en la obtención de óptimos resultados, cualquiera que sea el tipo de tratamiento empleado (1-5). Ello tiene una directa repercusión sobre la calidad de vida del niño, pero también influye sobre la rentabilidad económica de aquellos gastos que la sociedad libera en pago a los tratamientos médicos, rehabilitadores, educativos y sociales utilizados (6-9).

a.1.2. Costes directos del proceso de diagnóstico en el niño que NO pasa el programa de DPHN

En la Tabla 1, que se muestra a continuación, se detalla el coste de las actuaciones llevadas a cabo en el proceso de diagnóstico del niño que NO pasa el programa de DPHN. No se contabiliza el coste propiamente dicho del programa de DPHN pues será el mismo se realicen pruebas genéticas o no. En la tabla, en la primera columna se detallan las actuaciones y pruebas, en la segunda columna se señalan los costes de estas en el caso de un programa de DPHN convencional sin pruebas genéticas, en la tercera columna se detallan los costes cuando se trata de un programa de DPHN que incorpora pruebas genéticas y en la cuarta columna se expresan los costes correspondientes a niños en los que la hipoacusia se encuadra en un síndrome y requiere de la atención de otros especialistas.

Test	Standard NHS	NHS and Genetic	* MS Syndromic cases
Consult ENT (Visit 1)	115	115	Pediatrician
ABR (1)	116	116	
Tympanometry (Visit 1)	48	48	Ophthalmologist
AOE (1)	41	41	
BA (1)	137	137	Nephrologist
ENT check-up consultation (V2)	80		
ABR (Visit 2)	116		Cardiologist
ASSEP (Visit 2)	277		
BA (2)	137		Geneticist
Other MS (Visit 2)	*	*	
HA (2)	3000 (x2)		Neuropediatrician
Early Stimulation (Visit 2)	492 (x6)		
ENT check-up consultation (Visit 3)	80		Endocrinologist
ABR (Visit 3)	116	116	
ASSEP (Visit 3)	277	277	Dermatologist
BA (Visit 3)	137	137	
MRI (Visit 3)	523	523	Maxillofacial surgeon
CT (Visit 3)	198	198	
Genetic GHELP (Visit 0)		900	
TOTAL	5890 €	2567 €	4129 €

Tabla 1. Costes directos del proceso de diagnóstico sin y con el empleo de pruebas genéticas

El coste total es de 5.890 euros, cantidad que puede verse incrementada en aquellos niños con hipoacusias sindrómicas que requieren el estudio de diferentes especialidades médicas (Ver más adelante).

A.2. DPHN CON pruebas genéticas

Este supuesto expone los gastos que se derivarían en el caso de implementar pruebas de secuenciación masiva de genes para el estudio de una hipoacusia dentro de un programa de DPHN.

a.2.1. Descripción del proceso de detección y diagnóstico de la hipoacusia neonatal, INCLUYENDO pruebas genéticas, en el niño que NO pasa el programa de DPHN.

En la Figura 2 se representa un algoritmo sobre el proceso seguido en el supuesto de que un niño NO haya pasado las pruebas de DPHN y se aplican pruebas de diagnóstico genético utilizando pruebas de secuenciación masiva NSG. La secuencia de pasos y pruebas está basada en la práctica clínica habitual llevada a cabo en la Clínica Universidad de Navarra (Spain), y en este caso con el empleo de la plataforma de diagnóstico genético desarrollada en el proyecto GHELP. Como en el supuesto anterior, este protocolo puede sufrir algunas variaciones en otros centros y países.

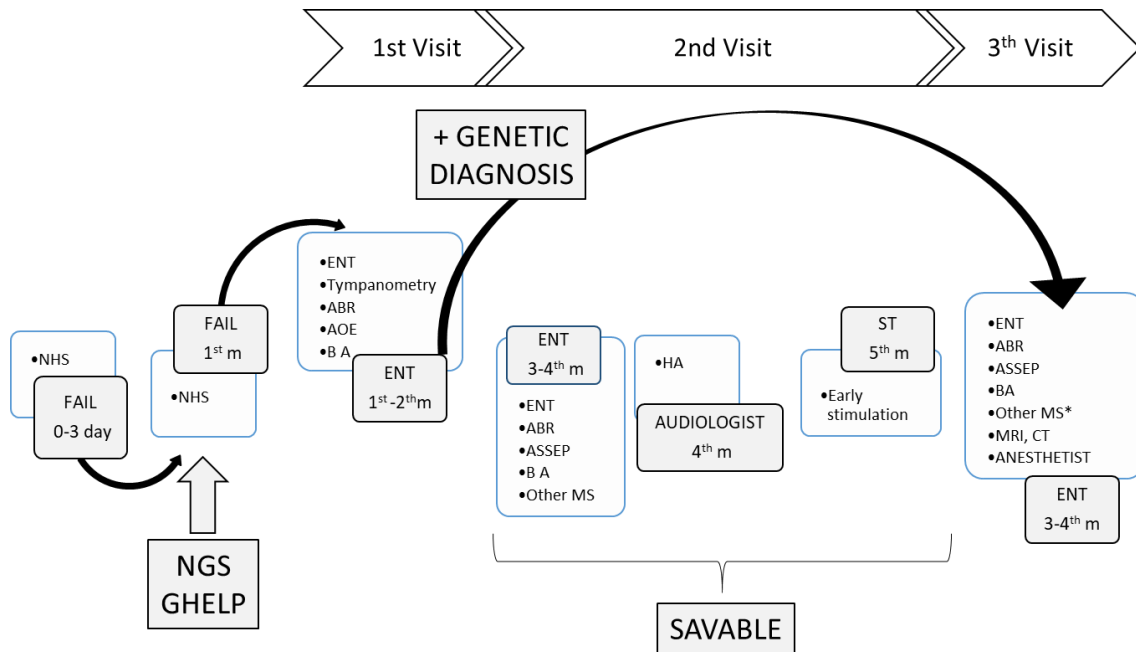


Figura 2. Algoritmo de diagnóstico después de la etapa de screening auditivo neonatal en niños que NO hayan pasado las pruebas auditivas de screening y que son sometidos a pruebas genéticas NSG GHELP. Se señalan las pruebas que serían ahorrables. Abbreviators: NHS, Neonatal Hearing Screening; ENT, Specialized Consultation in ENT; ABR, Auditory Brainstem Responses; ASSEP, Auditory Steady State Evoked Potentials, BA, Behavior Audiometry; Other MS, Other consultations from Medical Specialists; AOE, Acoustic Otoemissions; m, Month; HA, Hearing Aid; MRI, Magnetic Resonance Image; CT, Computer Tomography; NGS, Next Generation Sequencing; Other MS*, Other consultations from Medical Specialists, just in case of syndromic hearing losses.

La realización de pruebas genéticas de hipoacusia siguiendo técnicas de NGS, como la desarrollada en el Proyecto GHELP, se llevarán a cabo dentro del propio NHS en el momento en el que el neonato no pasa las pruebas de la segunda fase del NHS.

Al igual que en el apartado anterior, el niño que NO pasa las pruebas de NHS va a ser derivado para diagnóstico a la consulta de Otorrinolaringología. Este diagnóstico es un proceso que puede tener una o varias etapas. Las describimos a continuación.

- En la primera visita, que en condiciones ideales tiene lugar entre el primer y segundo mes de vida, el especialista en Otorrinolaringología solicita una serie de pruebas audiométricas: Timpanometría, AOE, ABR y BA. En esa consulta dispondrá de los resultados del estudio genético. Como resultado de dicha consulta pueden darse tres tipos de situaciones: 1) El niño muestra una hipoacusia y se obtiene un diagnóstico etiológico genético y precisa continuar con el proceso de diagnóstico para completar el conocimiento de algunos rasgos de su fenotipo; 2) El niño muestra una hipoacusia y no se obtiene un diagnóstico concluyente de naturaleza genética y precisa continuar con el proceso de diagnóstico (se analizará más adelante); 3) Los resultados de la consulta de Otorrinolaringología determinan la existencia de una audición normal en los dos oídos, lo que constituye un falso positivo del programa de DPHN (se analizará más adelante).

- En el caso de obtener un diagnóstico genético se pasará a una segunda y última visita, que podrá llevarse a cabo entre los 3 y 4 meses de vida, lo cual supone un considerable adelanto. El especialista en Otorrinolaringología vuelve a solicitar una serie de pruebas audiométricas: ABR, ASSEP y BA. Esta redundancia de exploraciones asegura alcanzar un diagnóstico auditivo fiable. Además, pone en marcha la realización de estudios de imagen: MRI y/o CT, para los cuales suele ser precisa la colaboración del Anestesiista ante la necesidad de practicar estas pruebas bajo sedación. Se solicitará la colaboración de otras especialidades médicas en aquellos casos en los que el resultado de las pruebas genéticas no indique una hipoacusia aislada.

Con ello concluye el proceso de diagnóstico antes del 6º mes de vida, a partir del cual se está en disposición de abordar el tratamiento definitivo. Como antes se ha mencionado, tal precocidad en la estimulación del sistema auditivo contribuye de manera decisiva a la obtención de excelentes resultados con un balance costo-beneficio muy positivo para los pacientes, las familias y la sociedad, en general, y los sistemas sanitario, educativo y laboral, en particular.

a.2.2. Costes directos del proceso de diagnóstico en el niño que NO pasa el programa de DPHN y se realizan pruebas genéticas

En la Tabla 1 se detalla el coste de las actuaciones llevadas a cabo en el proceso de diagnóstico del niño que NO pasa el programa de DPHN y se alcanza un diagnóstico genético a través del uso del panel GHELP.

El coste total es de 2.567 euros, cantidad que puede verse incrementada en aquellos niños con hipoacusias sindrómicas que requieren el estudio de diferentes especialidades médicas (Ver más adelante). Sin embargo, este coste se verá reducido al poder concretar con anterioridad cuáles serán las especialidades médicas implicadas, de acuerdo al resultado del estudio genético que permite conocer las variantes de su fenotipo.

B. Comparación de gastos directos en un programa de DPHN sin y con el empleo de pruebas genéticas

En la Figura 3 se muestran las diferencias entre un programa de DPHN en el cual se emplean o no pruebas genéticas.

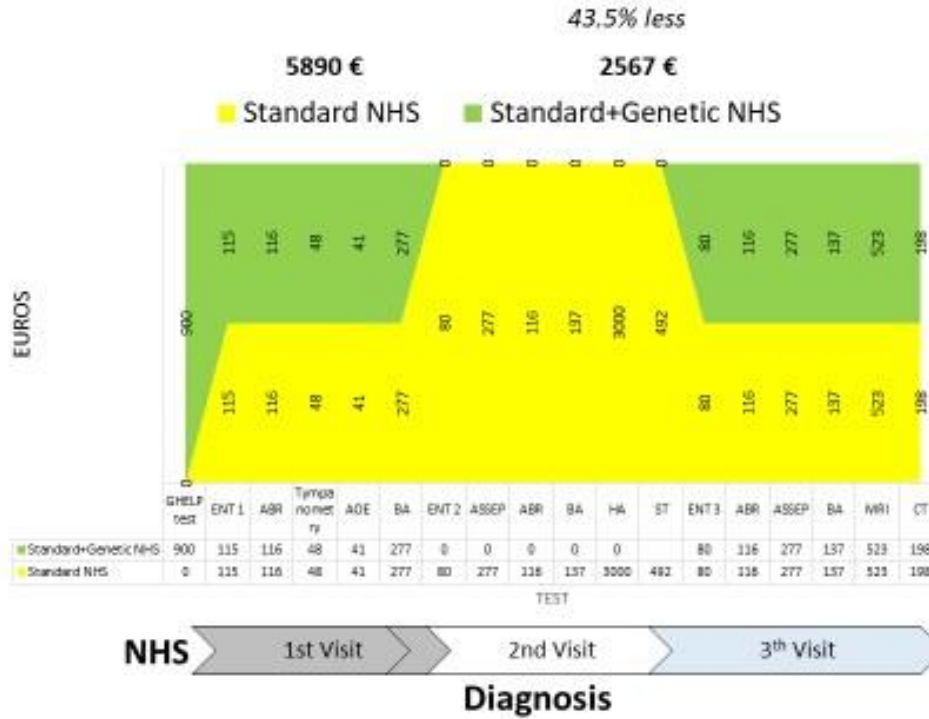


Figura 3. Se muestran las diferencias en gasto directo, entre un programa de DPHN en el cual se emplean o no pruebas genéticas. Se indican los precios de cada prueba y actuación

Como se puede apreciar el gasto directo de un programa standard, sin utilizar pruebas genéticas asciende a 5.890 €, reduciéndose a 2.567 € cuando se introduce el uso del panel de estudio genético GHELP en la segunda fase de un programa de DPHN. Ello supone un ahorro de 3.323 € por cada niño, lo que implica una reducción del 56,41 %. Las diferencias se centran especialmente en los gastos de las pruebas y acciones recibidas durante la segunda visita. No se considera en estos datos los costes derivados de casos sindrómicos (Ver más adelante).

Este ahorro del 56,41% corresponde a aquellos casos en los que se concluyó que la causa de la hipoacusia era de origen genético. Como se muestra en la Figura 4, en nuestras regiones se estima que el 30-40% de las hipoacusias en recién nacidos se deben a una causa adquirida (citomegalovirus, rubeola, meningitis, etc) y el 60-70% de origen genético. El uso de la plataforma GHELP solo estaría indicado ante la ausencia de factores adquiridos que explicarían la etiología de la hipoacusia. Atendiendo a los datos de sensibilidad de la plataforma GHELP en el grupo de población prospectiva (Ver Entregable 2.4.1), se demostró una causa genética en el 52,1% de los casos, lo cual rebaja el beneficio a esta proporción en ese 60-70% de las hipoacusias de origen genético.

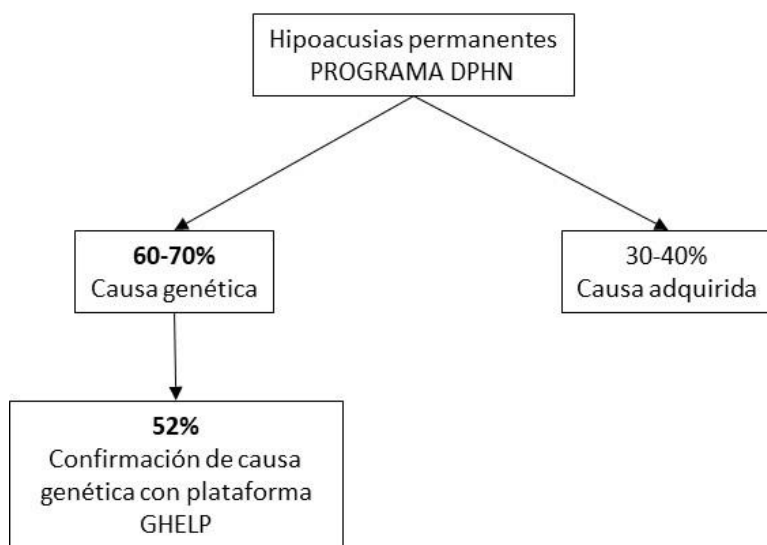


Figura 4. Distribución de causas de hipoacusia y porcentaje de casos diagnosticados con la plataforma GHELP, según datos del grupo prospectivo en el grupo de muestras de UN. Abreviaturas: UN Universidad de Navarra; DPHN Detección Precoz de Hipoacusia Neonatal.

C. Gastos relacionados con la enfermedad: enfermedad no tratada o ineficientemente tratada

A continuación, se analizan diferentes situaciones que incrementarían los gastos ante el NO empleo de pruebas genéticas en el proceso de DPHN.

C.1. Proceso de diagnóstico del niño que NO pasa el programa de DPHN

En aquellos niños que NO pasan el programa de DPHN pueden darse cinco tipos de situaciones:

- 1.- ***El niño finalmente es diagnosticado de una hipoacusia*** y sigue el proceso que se ha descrito en el apartado anterior 1.1.
- 2.- ***Se trata de un falso positivo***, de forma que el niño NO pasa las pruebas de DPHN, pero después de iniciar el proceso de diagnóstico se concluye que la audición es normal. Esta es la situación que vamos a analizar y que es representada en la Figura 5.

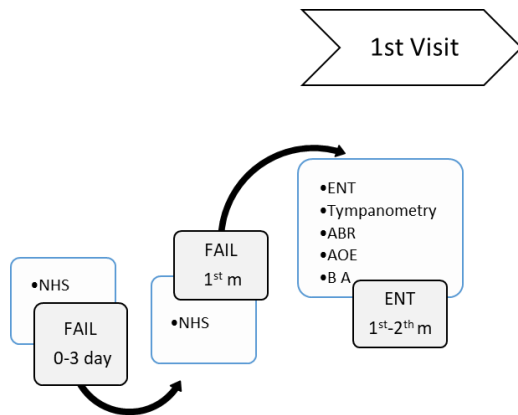


Figura 5. Algoritmo de diagnóstico después de la etapa de screening auditivo neonatal en niños que NO hayan pasado las pruebas auditivas de screening y que son sometidos a las pruebas diagnósticas de la primera visita, demostrándose que en ellas el niño es normooyente (Falso positivo). Estas pruebas de la primera visita son ahorrables si las pruebas genéticas NSG GHELP son positivas. Abbreviators: NHS, Neonatal Hearing Screening; ENT, Specialized Consultation in ENT; ABR, Auditory Brainstem Responses; BA, Behavior Audiometry; AOE, Acoustic Otoemissions; m, Month.

Esta situación incurre en los gastos derivados de las actuaciones que se lleven a cabo en la primera visita, los cuales, dado el alto número de falsos positivos pueden dar lugar a sustanciales pérdidas de dinero. La tasa de falsos positivos es del 10,2% cuando en el programa de DPHN se basa en una sola fase y 2% cuando la DPHN consta de dos fases (10).

La realización de pruebas genéticas va a reducir de manera escasa los gastos derivados de estos falsos positivos. El hecho de que en las pruebas genéticas no se detecte ninguna mutación asociada a hipoacusia, no asegura un diagnóstico de normalidad, pues no excluye otras posibles mutaciones no incluidas en el panel GHELP u otras causas de hipoacusia de origen no genético. Sin embargo, considerando que, en Europa, la incidencia de hipoacusias de etiología genética es del 60% y que con la tecnología NGS, como la plataforma GHELP, se es capaz de llegar a un diagnóstico de aproximadamente un 50% de las mutaciones, ello reduciría el número de falsos positivos aproximadamente en un 5 o 1 % dependiendo de que se trate de un programa de DPHN de una o dos fases, respectivamente, lo cual evitaría los gastos derivados por su derivación a diagnóstico.

3.- Retrasos en el proceso de diagnóstico (Figura 6). En la descripción del proceso diagnóstico se han expresado unos tiempos para la realización de la primera, segunda y tercera visita y las pruebas de cada visita, en unos tiempos y cadencias ideales, que hacen que todo el proceso de diagnóstico finalice a los 6 meses de edad. Otra causa de retraso en el diagnóstico son las pérdidas de seguimiento durante las diferentes fases de un programa de DPHN. En función de los diferentes sistemas sanitarios estas pérdidas pueden oscilar entre 4,50 % y 50% (11,12). Las altas tasas de pérdidas reducen la eficiencia de la detección y del diagnóstico y tratamiento temprano de la hipoacusia. La realización de una única prueba genética durante los primeros

días de vida del neonato, coincidiendo con el ingreso hospitalario del parto, contribuiría a reducir dichas pérdidas de seguimiento.

Cuando ello no es así, por las causas que sean, el retraso generado va a producir varias consecuencias:

- *Incremento del número de visitas al hospital*, con el detrimento laboral para las familias que han de acompañar a los niños.
- *Incremento del estrés o la angustia de los padres* al pasar el tiempo sin conocer cuál será el diagnóstico definitivo.
- *Retraso en el tratamiento* debido a un retraso en el diagnóstico, al cual se puede sumar una larga lista de espera para ser tratado con audífonos, implantes cocleares u otro tipo de procedimiento. Ello, además de generar un estrés crónico para las familias (13), puede llegar a comprometer los resultados y por lo tanto incrementará el grado de discapacidad y empeorará los niveles de calidad de vida de pacientes y familias. Todo ello finalmente inducirá mayores costes a la sociedad para mitigar el impacto de su parcial integración socio-laboral. Todos estos aspectos, sin duda alguna, dan lugar a consecuencias económicas negativas para el estado y las familias.

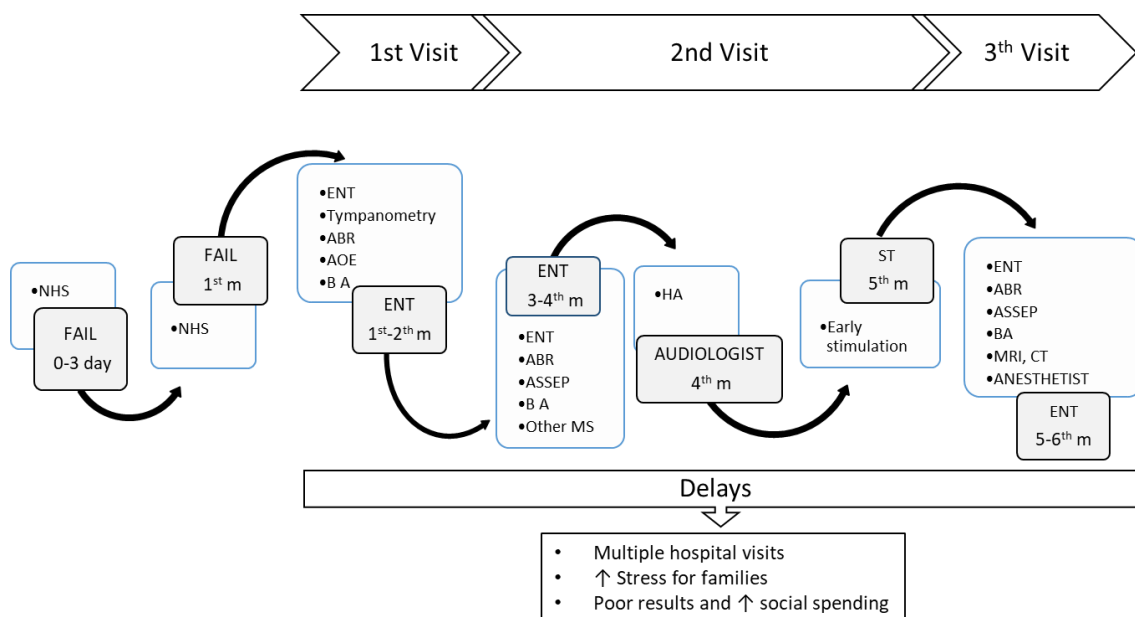


Figura 6. Se expresan las consecuencias generadas por retrasos en el algoritmo de diagnóstico después de la etapa de screening auditivo neonatal en niños que NO hayan pasado las pruebas auditivas de screening. Se remarcan las consecuencias derivadas de retrasos en cada una de las visitas o la realización de las pruebas de cada visita. Abbreviators: NHS, Neonatal Hearing Screening; ENT, Specialized Consultation in ENT; ABR, Auditory Brainstem Responses; ASSEP, Auditory Steady State Evoked Potentials, BA, Behavior Audiometry; Other MS, Other consultations from Medical Specialists; AOE, Acoustic Otoemissions; m, Month; HA, Hearing Aid; ST, Speech Therapist; MRI, Magnetic Resonance Image; CT, Computer Tomography.

Los gastos generados por los retrasos son difíciles de calcular con exactitud, pues dependen de la magnitud del retraso, circunstancia que puede presentar una elevada variación entre sujetos y modelos de atención sanitaria. En todo caso, extrapolando los datos expresados por otros autores, que cifran los gastos indirectos en porcentajes comprendidos entre 69% para adultos (14) y el 96,2 % para niños (15) del coste total, podríamos estimar que los costes indirectos en un adulto y en un niño inadecuadamente atendidos suponen para la sociedad un gasto añadido de 322.920 \$ y 709.956 € (niños)-726.310 € (niñas), respectivamente.

Por otra parte, un estudio de Ear Foundation (16) analiza la pérdida de ingresos. El impacto en los ingresos que tiene la hipoacusia se estimó con un análisis de regresión, según el cual el impacto en los ingresos se aislaba de otros factores, como el género y la educación. Aquí, el análisis se limitaba a quienes tuvieran más de 21 años y hubieran trabajado la semana anterior. La restricción edad/empleo se usó para excluir a aquellos que aún no habían terminado sus estudios (es decir, aquellos cursando estudios universitarios) y la posibilidad de que los individuos se retiraran a los 65 años o antes, o no estuvieran disfrutando de un empleo remunerado. La estimación de la población se basó en el coeficiente de la variable de discapacidad auditiva multiplicado por la proporción de la población en edad de trabajar con discapacidad auditiva. Concluyen que aquellos con una discapacidad auditiva ganan menos que aquellos sin ella, una vez se controlan otros factores, inclusive la edad, la educación y el género. La magnitud de los ingresos no generados se estima en 2.136 £ por persona y año. El porcentaje de la muestra con hipoacusia que trabajaba la semana pasada fue aproximadamente de un 5%. Con aproximadamente 37,7 millones de personas en la horquilla de edad 22 a 65 años, esto se traduce en una pérdida de ingresos total de 4000 millones de libras al año. En cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud, el mismo estudio de Ear Foundation (16) menciona que un estudio de *Australian Access Economics* (AE) estimaba, conservadoramente, la carga neta de la enfermedad en términos de menor calidad de vida asociada a la hipoacusia en 11 300 millones de dólares australianos en 2005. La estimación se hacía para unos 2,5 millones de personas, o 4600 \$/persona aproximadamente. Si se ajusta a la inflación en un 25% aproximadamente entre 2005 y 2013, con una paridad de poder adquisitivo de 1£ = 2,19\$, y una población de aproximadamente 10 millones de personas con déficit auditivo en Reino Unido, la carga de la enfermedad supone aproximadamente 26 000 millones de libras en 2013. De este análisis, se estima el coste financiero de la hipoacusia para la sociedad en 136 millones de libras al año (76 millones de libras asociadas con un mayor uso de los servicios del médico de cabecera y 60 millones de libras asociadas a un mayor uso de los servicios sociales) en 2013. Es una estimación bastante conservadora, ya que excluye servicios clasificados en el Panel de Encuesta del Hogar Británico como “otros”, habiéndose hallado que aquellas personas con discapacidad auditiva mostraban una ligerísima significancia respecto al uso de servicios adicionales. La heterogeneidad de estos servicios y la falta de detalle sobre ellos en los datos publicados de la encuesta impide su cuantificación económica. Hay elementos de los costes de salud que quedan excluidos de los costes financieros, como aquellos asociados con la provisión y mantenimiento de audífonos o implantes cocleares, con fondos públicos o privados, costes asociados con el

tratamiento de comorbilidades relacionadas con la hipoacusia como la depresión o el deterioro cognitivo y los costes asociados con la provisión de cuidados informales que podrían darse como resultado de la hipoacusia.

Estimamos que estas cantidades podrían reducirse significativamente en aquellos niños con un diagnóstico etológico de hipoacusia genética favorecido por el empleo de pruebas genéticas, como el panel GHELP, implementado a un programa de DPHN. El uso de esta herramienta aceleraría el proceso de diagnóstico, permitiendo un tratamiento precoz y personalizado con resultados significativamente mejores.

4.- Hipoacusia en un contexto sindrómico (Figura 7). En las hipoacusias asociadas a otras alteraciones, que comprende el 25% de las hipoacusias neonatales, plantea dos importantes vías para el incremento de gastos. La primera está vinculada al retraso en el diagnóstico de las diferentes manifestaciones sindrómicas. La otra es el incremento directo de gastos por la multiplicación de visitas en diferentes especialistas, con las consiguientes exploraciones realizadas por cada uno de ellos.

Disponer de un diagnóstico genético, desde un inicio permite conocer los rasgos de su fenotipo y por lo tanto acelerar el diagnóstico de todas sus manifestaciones clínicas. Ello, impide que inadvertidamente dejemos sin apreciar alguna de ellas y, por otra parte, facilita centrar el diagnóstico solicitando la colaboración de los especialistas médicos dedicados a los rasgos del síndrome y solicitar de forma personalizada las pruebas necesarias.

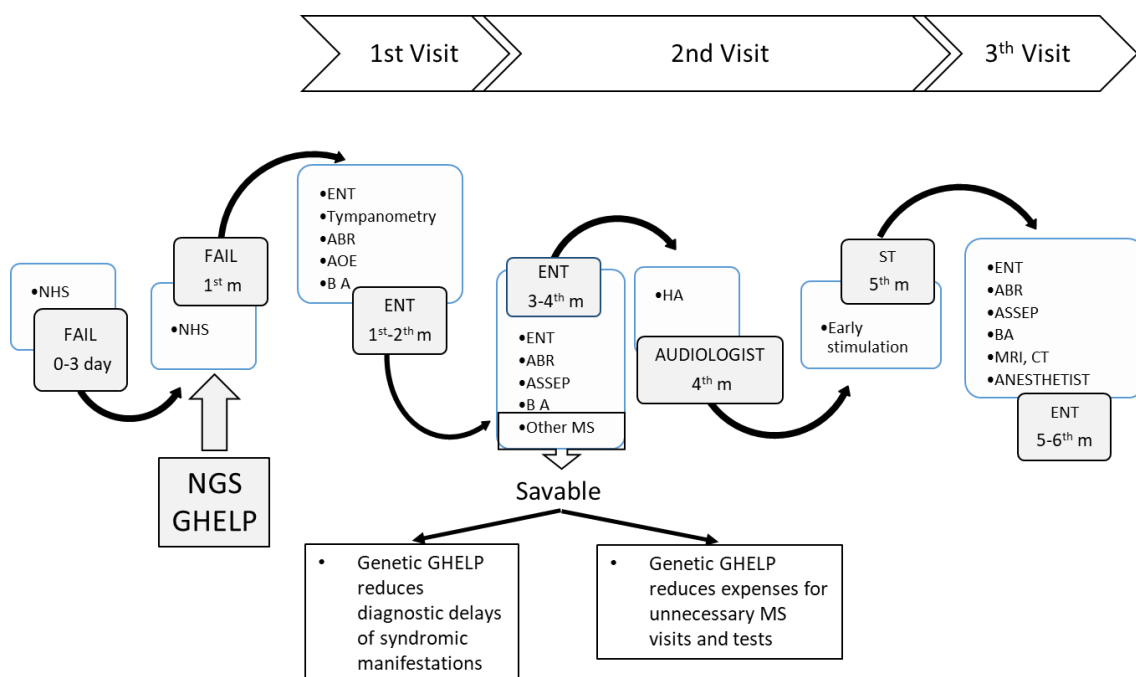


Figura 7. Se expresan las consecuencias generadas por no personalizado algoritmo en el diagnóstico después de la etapa de screening auditivo neonatal en niños con hipoacusias sindrómicas. Se remarcan las consecuencias derivadas

por un abordaje diagnóstico ineficiente de las manifestaciones del síndrome. Abreviados: NHS, Neonatal Hearing Screening; ENT, Specialized Consultation in ENT; ABR, Auditory Brainstem Responses; ASSEP, Auditory Steady State Evoked Potentials, BA, Behavior Audiometry; Other MS, Other consultations from Medical Specialists; AOE, Acoustic Otoemissions; m, Month; HA, Hearing Aid; ST, Speech Therapist; MRI, Magnetic Resonance Image; CT, Computer Tomography.

El coste económico puede variar de manera muy amplia en función de la complejidad del síndrome y de los recursos necesarios para completar el diagnóstico. Tomando como referencia los datos de los gastos directos mostrados en la Tabla I, en la columna de la derecha se muestran las especialidades más frecuentemente implicadas en el proceso de diagnóstico en niños con hipoacusias sindrómicas. En una estimación de gastos, estos podrían oscilar entre 917,54 y 1.835,08 €. La primera estimación considera la actuación del pediatra y de otra especialidad y la segunda considera la actuación del pediatra y de otras tres especialidades. Al gasto de las actuaciones médicas y las exploraciones que estos realizan por sí mismos, se suma el gasto de las pruebas más frecuentemente solicitadas por estos especialistas en este tipo de patología: Analítica, Screening del CMV, Potenciales evocados visuales de corteza occipital, Ecografía abdominal y de cuello, Cistouretrografía miccional, ECG, Ecocardiografía por vía torácica, Electroencefalograma, Polisomnografía, Potenciales evocados somatosensoriales, Radiografía mano. El coste total, que asciende a 4.129 € se divide por el número de especialistas implicados y de esa manera se calcula un valor unidad de actuación por especialidad, el cual es de 458,77 €. Este gasto debería ser sumado a los costes de las valoraciones auditivas del proceso diagnóstico anteriormente definidas.

5. Errores y pobre análisis de expectativas. Contar con información sobre la etiología de la hipoacusia contribuye a la selección de un tratamiento personalizado, con menores riesgos de error en su elección. Por otra parte, uno de los aspectos más complejos en el manejo de la hipoacusia en niños es la información que se proporciona a los padres. Dentro de este proceso de orientación, resulta clave poder transmitir con claridad y seguridad cual es el pronóstico que un determinado tratamiento puede aportar. Así, por ejemplo, cuando contamos con el diagnóstico de una de las alteraciones más frecuentes en nuestro medio, como es la mutación en el gen *GJB2*, que suele cursar con una hipoacusia de grado severo-profundo, es posible predecir un resultado óptimo con la temprana aplicación de un implante coclear (17). *GJB2* codifica una proteína de unión gap conocida como conexina 26 (Cx26), una proteína transmembrana que se oligomeriza con otras cinco moléculas de conexina para formar una conexión. Las conexiones en las células adyacentes se fusionan para formar uniones brechas, grandes 'poros' que permiten el intercambio citoplasmático de electrolitos, segundos mensajeros y metabolitos (18,19). Ahora hay evidencia de que hasta el 50% de la pérdida auditiva recesiva no sindrómica puede explicarse por mutaciones en el *GJB2* gen en poblaciones caucásica y europea (DFNB1).

C.2. Proceso de diagnóstico del niño que PASA el programa de DPHN

En aquellos niños que pasan el programa de DPHN pueden darse tres tipos de situaciones:

- El niño no presenta ninguna patología auditiva y corresponde a un niño normal.
- Se trata de un falso negativo, de forma que las pruebas de DPHN ofrecen resultados normales existiendo en la realidad una hipoacusia ya presente al nacimiento.
- Los resultados del programa de DPHN son normales, pero el niño desarrollará una hipoacusia fuera del periodo neonatal, de forma súbita o progresiva a lo largo de su vida.

C.2.1. Falso negativo en el programa de DPHN

El falso negativo queda negativo queda definido por aquel que pasa las pruebas de NHS existiendo en la realidad una hipoacusia ya presente al nacimiento. Un ejemplo típico sería el de un niño con una neuropatía auditiva no detectada en un programa de DPHN que utiliza como prueba otoemisiones acústicas. Se estima que el 8,44% de las hipoacusias neurosensoriales profundas se corresponden a una neuropatía auditiva (20).

Un claro ejemplo es la detección de mutación en el gen *OTOF*, que codifica la proteína otoferlina, y que da lugar a un cuadro clínico de hipoacusia que se enmarca dentro de las neuropatías auditivas (8). En este grupo de enfermedades, las pruebas genéticas evitan falsos negativos en el programa de DPHN, cuando éste se fundamenta en el empleo de otoemisiones acústicas. Por lo tanto, son clave en el diagnóstico diferencial de esta entidad y orientan, en caso de positividad *OTOF*, hacia el tratamiento con implantes cocleares. El gen *OTOF*, locus DFNB9 (*Deafness* del inglés: sordera, B: herencia recesiva y *locus* No: 9), codifica para otoferlina, proteína de unión a calcio intracitosólico que, anclada en la membrana plasmática, participa en la exocitosis de las vesículas sinápticas en las células ciliadas internas de la cóclea (21). Las mutaciones en el gen *OTOF* son responsables de un fenotipo muy homogéneo de sordera neurosensorial no sindrómica, prelingual y profunda, sin malformaciones asociadas al oído interno. Además, los pacientes afectados de sordera del tipo DFNB9 presentan neuropatía auditiva, siendo este un signo clínico distintivo en estos sujetos (22). Por lo tanto, es lógico esperar un resultado positivo con la estimulación post-sináptica que provee el IC. Así, son numerosos los estudios que demuestran como el IC aporta resultados clínicos positivos en el restablecimiento de la percepción auditiva de los pacientes que padecen esta alteración genética (23-24).

El resultado de un falso negativo es el retraso en el diagnóstico con las consecuencias que se han expresado anteriormente.

C.2.2. Hipoacusia de comienzo retardado o instauración progresiva fuera del periodo neonatal.

Se tratan de aquellas hipoacusias de origen genético que se instauraran más tarde del primer mes cuando se llevan a cabo las pruebas del programa de DPHN.

Uno de los ejemplos de diagnóstico de hipoacusias fuera del nacimiento, que además puede

suponer un ejemplo de tratamiento preventivo personalizado, sería la detección de mutaciones del gen mitocondrial *MT-RNR1*, en aquellas personas que pueden ser tratados con antibióticos aminoglucósidos, como es el caso de la gentamicina y la estreptomina, entre otros. Estos pacientes pueden desarrollar una hipoacusia neurosensorial (25). En un estudio realizado por un grupo español fueron explorados 55 pacientes, de los cuales 17 casos habían tenido una exposición previa a medicamentos ototóxicos, desarrollando una pérdida severa de audición en casi todos ellos, uno de los cuales era sordomudo. La mayor parte de los pacientes desarrollaron hipoacusia bilateral y simétrica, lentamente progresiva, sobre todo para altas frecuencias. Los portadores de la mutación A1555G del ADN mitocondrial presentan generalmente una hipoacusia neurosensorial bilateral y simétrica, de grado ligero o moderado, con predominio en altas frecuencias, lentamente progresiva y de comienzo a partir de la segunda década, que se ve agravada de manera importante por el efecto ototóxico de los aminoglucósidos (25).

Conclusiones y discusión

El análisis realizado parte de la asunción que un programa de DPHN debe estar integrado dentro de una vía clínica que incluye detección-diagnóstico y tratamiento dentro de los primeros seis meses de vida. Solamente un abordaje integral, como el descrito, garantiza una atención de calidad con un coste-beneficio favorable.

Teniendo en cuenta el concepto arriba mencionado, se ha establecido un estudio que compara los gastos directos derivados de dos supuestos: Uno, los gastos de un programa de DPHN convencional, sin realización de pruebas de secuenciación masiva de genes (plataforma GHELP) y dos, los gastos de un programa de DPHN que incluye el uso de la plataforma GHELP, como herramienta para el diagnóstico de hipoacusia de origen genético.

Los gastos derivados del uso de la plataforma GHELP en el segundo de los supuestos ofreció una sustancial reducción de los costes, pasando de 5.890 € en un programa convencional a 2.567 € cuando se introduce el uso del panel de estudio genético GHELP, en la segunda fase de un programa de DPHN. Ello supone un ahorro de 3.323 € por cada niño, lo que implica una reducción del 56,41 % de costes directos.

La reducción de costes directos principalmente se debe al ahorro en la realización de pruebas y actuaciones de la segunda visita, que se lleva a cabo entre los 3 y 4 meses de vida. Resaltar que ello reduciría, en un alto porcentaje de casos, uno de los gastos más elevados, como es la adaptación bilateral de audífonos.

En la población con hipoacusias sindrómicas, la reducción de gastos aún es más relevante. La información proporcionada por el resultado genético impide que inadvertidamente dejemos sin apreciar alguna de ellas y facilita centrar el proceso de diagnóstico, solicitando la colaboración de los especialistas médicos dedicados a los rasgos clínicos del síndrome, permitiendo un estudio personalizado sin incurrir en gastos de pruebas y consultas no necesarias.

En este proyecto, la solicitud y extracción de la muestra de sangre, necesaria para el estudio genético, se realizó al no pasar la segunda fase del programa de DPHN. El hacerlo en dicho momento aporta, entre otras ventajas, una reducción en las pérdidas en el seguimiento y acelera el proceso de diagnóstico y de tratamiento. Sin embargo, por otra parte, puede hacer que un porcentaje de niños normales reciban este estudio genético. Ello, especialmente puede ocurrir en aquellos niños que no pasan la segunda fase del programa de DPHN, a causa de procesos inflamatorios transitorios del oído medio. Es por ello, que se podría plantear llevar a cabo la prueba genética dentro de la primera visita del diagnóstico, coincidiendo con la primera valoración del especialista en Otorrinolaringología, una vez que este ha descartado la existencia de una otitis media y confirmada la existencia de una hipoacusia permanente descartando causas adquiridas.

En todo caso, se realice la valoración genética al mes de vida, al finalizar el programa de DPHN, o durante el segundo mes de vida, coincidiendo con la primera visita diagnóstica, es crucial el tiempo transcurrido en la obtención de los resultados genéticos, incluyendo su interpretación médica. En nuestro caso, dicho periodo de tiempo ha oscilado entre uno y dos meses, tiempo que no ha generado retrasos en las otras fases del diagnóstico o del tratamiento. Este periodo de diagnóstico puede extenderse en algunos casos de significado incierto, variantes 3, que precisan ser complementados con pruebas de segregación genética.

La sensibilidad en el empleo del panel GHELP en la UN fue de un 52% en el grupo prospectivo, lo cual aporta un elevado porcentaje de diagnósticos definitivos y reduce sensiblemente los gastos en los que se incurriría en ellos por las razones mencionadas en este documento.

Además, el NO empleo de pruebas genéticas en el proceso de DPHN, potencialmente puede incrementar los gastos por los siguientes motivos:

- Mayor tasa de falsos positivos, que a su vez aumenta la tasa de derivaciones para diagnóstico, con el consiguiente aumento de gastos.
- Retrasos en la obtención del diagnóstico, lo cual incrementa el número de visitas al hospital, con el detrimento laboral para las familias que han de acompañar a los niños, aumenta el estrés o la angustia de los padres al pasar el tiempo sin conocer cuál será el diagnóstico definitivo, y retrasa el tratamiento, reduciendo con ello su efectividad. De manera especial, en este apartado se deben incluir los retrasos en el diagnóstico provocados por falsos positivos o hipoacusias de instauración progresiva.

Concluir el proceso de diagnóstico antes del sexto mes de vida, permite establecer un tratamiento precoz y personalizado, lo que contribuye de manera decisiva a la obtención de excelentes resultados, con un balance costo-beneficio muy positivo para los pacientes, las familias y la sociedad, en general, y los sistemas sanitario, educativo y laboral, en particular.

Referencias

1. Manrique M, Cervera-Paz FJ, Huarte A, Pérez N, Molina M, García-Tapia R. Cerebral auditory plasticity and cochlear implants. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 1999; 49 (Suppl): 193-197.
2. Manrique M, Cervera-Paz F. Javier, Huarte A, Molina M. Prospective Long-term Auditory Results of Cochlear Implantation in Prelinguistically Deafened Children: the Importance of Early Implantation. *Acta Otolaryngol (Stockholm)*, 2004; Suppl 552: 55-63
3. Manrique M, Cervera-Paz F. Javier, Huarte A, Molina M. Advantages of Cochlear Implantation in Prelingual Deaf Children before 2 years of age when compared with later implantation. *The Laryngoscope*, 2004; 114:1462-1469.
4. Sharma, S. D., Cushing, S. L., Papsin, B. C., & Gordon, K. A. (2020). Hearing and speech benefits of cochlear implantation in children: A review of the literature. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 133, 109984. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.109984>
5. Kral A, O'Donoghue GM. Profound deafness in childhood. *N Engl J Med*. 2010;363:1438-1450.
6. Sharma S, Bhatia K, Singh S, Lahiri AK, Aggarwal A. Impact of socioeconomic factors on paediatric cochlear implant outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;102:90-97.
7. McKinnon BJ. Cost effectiveness of cochlear implants. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014;22:344-8.
8. Bond M, Mealing RA, Elston J, Weiner G, Taylor S, Hoyle M, Liu Z, Price A, Stein K. The effectiveness and cost-effectiveness of cochlear implants for severe to profound deafness in children and adults: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*, 2009;13:1-330.
9. Huarte, A., Martínez-López, M., Manrique-Huarte, R., Erviti, S., Calavia, D., Alonso, C., & Manrique, M. (2017). Actividad laboral en pacientes tratados con implantes cocleares. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 68(2), 92–97. doi:10.1016/j.otorri.2016.05.003.
10. Benito –Orejas JI. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008 ;72(8):1193-201.
11. Borkoski B S, Falcón G JC, Corujo S C, Osorio A Á, Ramos M Á. Detección temprana de la hipoacusia con emisiones acústicas. *Rev Otorrinolaringol y cirugía cabeza y cuello [Internet]*. 2017 Jun [cited 2020 Jul 3];77(2):135–43. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071848162017000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
12. Al N et. Recomendaciones CODEPEH 2018 | Biblioteca Virtual FIAPAS. [cited 2020 Jul 3]; Available from: <https://bibliotecafiapas.es/publicacion/recomendacionescodepeh2018/>
13. Sue Archbold PhD, Brian Lamb OBE, Ciaran O'Neill PhD, John Atkins MBA. The Real Cost of Adult Hearing Loss: reducing its impact by increasing access to the latest hearing technologies. Published by The Ear Foundation, 2013.
14. Honeycutt, A., L. Dunlap, et al. Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment--United States, 2003. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2004;53(3): 57-59.
15. Bubbico L, Bartolucci MA, Broglio D, Boner A. Societal cost of pre-lingual deafness. *Ann Ig*. 2007;19(2):143-52.

16. The real cost of adult hearing loss: reducing its impact by increasing access to the latest hearing technology. Sue Archbold PhD, Brian Lamb OBE, Ciaran O'Neill PhD, John Atkins MBA. Report of The Ear Foundation. Nottingham, 2016.
17. Guitar K, Giles E, Raymond B, Welch D. Health effects of cochlear implants. *N Z Med J.* 2013 May 31;126(1375): 9-26.
18. Sinnathuray AR, Toner JG, Clarke-Lyttle J, Geddis A, Patterson CC, Hughes AE. Connexin 26 (GJB2) gene-related deafness and speech intelligibility after cochlear implantation. *Otol Neurotol* [Internet]. 2004 Nov [cited 2020 Jul 3];25(6):935–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15547423/>
19. Bruzzone R, White TW, Paul DL. Connections with connexins: The molecular basis of direct intercellular signaling [Internet]. Vol. 238, *European Journal of Biochemistry*. Blackwell Publishing Ltd; 1996 [cited 2020 Jul 3]. p. 1–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8665925/>
20. Foerst A, Beutner D, Lang-Roth R, Huttenbrink KB, von Wedel H, Walger M. Prevalence of auditory neuropathy-synaptopathy in a population of children with profound hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2006; 70:1415-22.
21. Varga R, Avenarius MR, Kelley PM, Keats BJ, Berlin CI, Hood LJ, et al. OTOF mutations revealed by genetic analysis of hearing loss families including a potential temperature sensitive auditory neuropathy allele. *J Med Genet* [Internet]. 2006 Jul [cited 2020 Jul 3];43(7):576–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16371502/>
22. Collin RWJ, Kalay E, Oostrik J, Çaylan R, Wollnik B, Arslan S, et al. Involvement of DFNB59 mutations in autosomal recessive nonsyndromic hearing impairment. *Hum Mutat* [Internet]. 2007 Jul [cited 2020 Jul 3];28(7):718–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17373699/>
23. Teagle HFB, Roush PA, Woodard JS, Hatch DR, Zdanski CJ, Buss E, et al. Cochlear implantation in children with auditory neuropathy spectrum disorder. *Ear Hear* [Internet]. 2010 Jun [cited 2020 Jul 3];31(3):325–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20090530/>
24. Algarra.J, Morera.C, Collado D CL. El implante coclear en la neuropatía auditiva por mutación en el gen OTOF - Dialnet. [cited 2020 Jul 3]; Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1387878>
25. Morales Angulo C, Gallo Teran J, del Castillo I, Moreno Pelayo MA, Garcia-Mantilla J, Moreno Herrero F. [Audiometric features of familial hearing impairment transmitted by mitochondrial inheritance (A1555G)]. *Acta Otorrinolaringol Esp* [Internet]. 2002 [cited 2020 Jul 3];53(9):641–8. Available from: <https://europepmc.org/article/med/12584878>

2.4. Cribado y diagnóstico de la hipoacusia infantil durante el primer año de vida: Evaluación económica de la trayectoria SANITARIA en la región de ex-Midi-Pyrénées

Glosario

PEATC: Potencial Evocado Auditivo del Tronco Cerebral
PEAee: Potencial Evocado Auditivo en Estado Estable
PEATCa: Potencial Evocado Auditivo del Tronco Cerebral Automático
AC: Audiometría Conductual
GRD: Grupo de Diagnóstico Relacionado
ORL: Otorrinolaringología
SSF: Seguro de Salud Francés
IRM: Imagen por Resonancia Magnética
NGS: Secuenciación Masiva
CAN: Cribado Auditivo en Neonatos
OHC: Cohorte de Otra Hipoacusia Conductiva
COS: Cohorte de Otitis Serosa
TVT: Tubo de Ventilación Transtimpánico
EV: Evaluación Vestibular
OMS: Organización Mundial de la Salud

Índice

Glosario
Autores
Introducción y objetivo
Material y métodos
 Descripción de las pautas de atención sanitaria y datos sobre incidencia
 Análisis de costes
 Coste del cribado neonatal por niño
 Precio de los actos médicos
 Precios de visitas paramédicas y médicas
 Precios de dispositivos médicos y medicación
 Instalación de un tubo de ventilación transtimpánico
 Secuenciación masiva (NGS) y segregación
 Evaluaciones de órganos
Resultados
 Trayectoria de salud general y elaboración de las cohortes
 Pautas de atención sanitaria para la cohorte con enfermedades sindrómicas
 Pautas de atención sanitaria para la cohorte con hipoacusia neurosensorial
 Pautas de atención sanitaria para la cohorte con hipoacusia conductiva
 Pautas de atención sanitaria para la cohorte (no-sindrómica) con sordera unilateral
 Análisis de las pautas de atención sanitaria
Discusión y conclusión

Índice de figuras

Figura 1. Vías de atención sanitaria desde el nacimiento hasta el mes de vida.....	45
Figura 2. Pautas de atención sanitaria para la cohorte sindrómica	47
Figura 3. Pautas de atención sanitaria para la cohorte con hipoacusia neurosensorial	48
Figura 4. Pautas de atención sanitaria para la cohorte con hipoacusia conductiva.....	50
Figura 5. Pautas de atención sanitaria para la cohorte (no-sindrómica) con sordera unilateral	52
Figura 6. Media de costes totales por paciente durante un año desde ambas perspectivas	53

Índice de tablas

Tabla 1. Coste del cribado neonatal por niño en los centros de maternidad	40
Tabla 2. Tarifas de actos médicos e imágenes.....	41
Tabla 3. Costes de visitas médicas y actos paramédicos	42
Tabla 4. Coste de la medicación	42
Tabla 5. Tarifas GDR de la instalación de un tubo de ventilación transtimpánico	43
Tabla 6. Tarifas de los test de NGS y segregación	44
Tabla 7. Tarifas para las evaluaciones de órganos.....	44
Tabla 8. Costes de la atención durante un año para la cohorte sindrómica	47
Tabla 9. Costes de la atención durante un año para la cohorte con hipoacusia neurosensorial	48
Tabla 10. Costes de la atención durante un año para la cohorte con hipoacusia conductiva	50
Tabla 11. Costes de la atención durante un año para la cohorte no-sindrómica unilateral.	52

Autores

Dr. Marie Noelle Calmels: Cirujana ORL, Hospital Universitario de Toulouse

Dr. Delphine Dupin-Deguine: genetista clínica, Hospital Universitario de Toulouse

Dr. Bernard Fraysse: Cirujano ORL

Dr. Blandine Baladi: Cirujana ORL, Hospital Universitario de Toulouse

Soumia Taoui: Gestora de proyectos ORL

Nadège Costa: Economista sobre salud, jefe de la unidad de economía y salud del Hospital Universitario de Toulouse

Introducción y objetivo

Las discapacidades auditivas son comunes en niños, y pueden interferir en su desarrollo, sobre todo en el área del habla, lenguaje y capacidad de comunicación, dificultades emocionales y conductuales en el aprendizaje y la escuela. El coste a lo largo de toda una vida para un niño diagnosticado en la infancia puede superar 1 millón de dólares por persona. La carga económica de la hipoacusia infantil se puede reducir substancialmente si el deterioro auditivo se diagnostica y maneja precozmente².

De acuerdo con la OMS, identificar la hipoacusia precozmente con el cribado de neonatos, niños en edad escolar y adultos mayores de 50 años es costo-efectivo.³ En países muy desarrollados, se halló que los resultados en niños detectados de forma precoz a través de los programas de cribado universal de la audición en neonatos (CAN) eran significativamente mejores. Un desarrollo precoz del lenguaje predice la alfabetización y desarrollo del lenguaje posteriores.⁴ Además, la estrategia de cribado universal ofrece un retorno económico bueno a largo plazo.

En Francia, el programa nacional de cribado de la sordera neonatal permanente se estableció en diciembre de 2014. Busca identificar a los niños afectados de forma temprana, para poder ofrecer el tratamiento y seguimiento adecuados⁵.

El objetivo del estudio era evaluar el coste de la detección precoz de la hipoacusia y las vías diagnósticas desde el nacimiento hasta el año de edad. Hemos hablado del papel y la importancia de la evaluación genética en el diagrama de flujos dentro del marco del proyecto GHELP.

Material y métodos

Descripción de las pautas de atención sanitaria y datos sobre incidencia

La descripción de las pautas de atención sanitaria se ha hecho con la opinión de expertos. La fase de cribado de la hipoacusia en neonatos está en línea con la recomendación de las autoridades sanitarias desde que se generalizó. Para evaluar el impacto médico-económico del manejo precoz de niños en los que se sospecha sordera y el papel de las pruebas genéticas, la Dra. Marie-Noelle Calmeis y la Dra. Delphine Dupin Deguine bosquejaron cuatro trayectorias principales desde el nacimiento hasta el año de edad para los siguientes grupos de población:

² Graydon K, Waterworth C, Miller H, Gunasekera H. Global burden of hearing impairment and ear disease. *J Laryngol Otol.* 2019 Jan;133(1):18-25. doi: 10.1017/S0022215118001275. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30047343.

³ Organización Mundial de la Salud. (2017). Global costs of unaddressed hearing loss and cost-effectiveness of interventions: a WHO report, 2017. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254659>. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

⁴ Yoshinaga-Itano C, Manchaiah V, Hunnicutt C. Outcomes of Universal Newborn Screening Programs: Systematic Review. *J Clin Med.* 2021 Jun 24;10(13):2784. doi: 10.3390/jcm10132784. PMID: 34202909; PMCID: PMC8268039.

⁵ Acuerdo del 3 de noviembre de 2014 sobre el listado de cargos tarifas nacionales en el programa de cribado de la sordera permanente neonatal. NOR: SFSP1412396A. JORF n°0263 du 14 novembre 2014

- Niño con una afectación sindrómica evidente,
- Niño con hipoacusia conductiva bilateral,
- Niño con hipoacusia neurosensorial bilateral,
- Niño con hipoacusia no-sindrómica unilateral.

Los datos sobre incidencia se han recabado de la presentación de Blandine Baladi⁶ en el congreso interregional SUDOE, y son los datos oficiales sobre el cribado auditivo neonatal en la región de Mediodía-Pirineos.

Análisis de costes

Respecto a la descripción de las vías de atención sanitaria a lo largo de un año, hemos tenido en cuenta las tarifas económicas del año 2019. Se tomaron en cuenta tanto la perspectiva del seguro de salud francés (SSF) como la global (paciente y SSF). Solo se incluyeron en los análisis los costes médicos directos del cribado y diagnóstico de niños. Los costes directos no médicos, como el cuidado de niños o el transporte, así como los costes indirectos, como las pérdidas de productividad que conlleva traer al niño a los exámenes médicos, no se han incluido en los análisis. Se emplearon las tarifas francesas de actos médicos y paramédicos, visitas médicas, medicación, dispositivos médicos y hospitalización.

Coste del cribado neonatal por niño

En Francia, la Agencia Regional de Salud financia el cribado neonatal en los centros de maternidad. Esta Agencia Regional de Salud da todos los años una tarifa plana a los centros de maternidad para hacer los cribados. ALCIMED calculó el coste del cribado neonatal en los centros de maternidad para un informe entregado a la Dirección General de Salud en 2010⁷. Los costes se ajustaron a la inflación del euro en Francia en 2019. El coste de 24€ por test de cribado se empleó en la perspectiva del SSF y en la global. El desglose de los costes empleados para establecer el precio del cribado neonatal en centros de maternidad se muestra en la Tabla 1 a continuación.

⁶ Baladi B, Martin MF. Cribado auditivo en neonatos en la región de Occitania Occidental. Interreg SUDOE GHELP. Junio 2020

⁷ ALCIMED. Estudio médico-económico del cribado sistemático de la sordera neonatal. Informe final preparado para la Dirección General de Salud. Junio 2010

Tabla 1. Coste del cribado neonatal por niño en los centros de maternidad

Tipo de costes	Tarifa
Coste medio del uso de la herramienta	1,38 €
Coste medio de la dedicación administrativa	1,69 €
Coste medio de consumibles	8,33 €
Coste medio del personal paramédico	6,87 €
Coste medio de la coordinación	2,14 €
Coste medio de la calibración	0,45 €
Coste medio del seguro	0,33 €
Coste total en 2010	21,19 €
Coste total con inflación para 2019	24,00 €

Precio de los actos médicos

Los actos médicos e imágenes se valoraron con la Clasificación Común de Actos Médicos (CCAM). La CCAM es una nomenclatura de la seguridad social francesa, consistente en códigos de actos llevados a cabo por médicos, dentistas y matronas. El código CCAM está compuesto de 7 dígitos (4 letras y 3 números). La clasificación se usa para establecer:

- Las tarifas de los procedimientos técnicos llevados a cabo durante las consultas;
- Los umbrales de exención de las tasas de usuario y la contribución de tarifa plana de 18 euros (que pagan los pacientes) en actos costosos, que en 2011 subieron de 91 a 120 euros.

La tasa de reembolso para los actos de la CCAM es un 70% en Francia, excepto para pacientes con enfermedades crónicas, para quienes el reembolso es del 100%. Para este estudio, hemos empleado la tasa de reembolso del 70% porque el cribado y diagnóstico de la sordera en niños no se considera una enfermedad crónica. En la Tabla 2 más abajo se muestra la tasa base y la tasa de reembolso de cada acto de la CCAM incluido en las trayectorias de atención sanitaria estudiadas.

Tabla 2. Tarifas de actos médicos e imágenes

Tipo de acto	Código CCAM	Tasa base (2019€)	Tasa de reembolso	Cantidad reembolsada (2019€)
PEATCa: Potencial Evocado Auditivo del Tronco Cerebral automático	CDRP002	48,51 €	70%	33,96 €
Potenciales Auditivos de Tronco Cerebral/Potenciales Auditivos en estado estable (PEATC/PEAee)	CDQP010	26,18 €	70%	18,33 €
Audiometría Conductual (AC)	CDQP007	53,13 €	70%	37,19 €
Imagen Cerebral por Resonancia Magnética (IRM)	ACQN001 o ACQJ002 o LAQN001 o LAQJ002	69,00 €	70%	48,30 €
TAC del hueso temporal	LAQK002 o LAQK011	25,27 €	70%	17,69 €
Evaluación Vestibular	BJQP005	57,60 €	70%	40,32 €
Electrocardiografía (ECG)	DEQP003	14,26 €	70%	9,98 €
Ecocardiografía*	DZQM006	96,49 €	70%	67,54 €
Ecografía abdominal pélvica	ZCQM005	75,60 €	70%	52,92 €
Fondo	BGQP002	28,29 €	70%	19,80 €
Radiografía EOS	PAQK003	159,60 €	70%	111,72 €

Precios de visitas paramédicas y médicas

Las visitas médicas y paramédicas se valoraron con la Nomenclatura General de Actos Profesionales (NGAP). Cada tipo de atención se cotiza con una letra clave. En el contexto de este estudio, hemos empleado el término visita con el especialista (VE) en las visitas al ORL, psicólogo, genetista y otros médicos especialistas.

El manejo de la sordera requiere el trabajo con logopedas, que desempeñan un papel central en la gestión de la sordera infantil en concreto. En el marco de la pauta de atención a los niños con hipoacusia durante el primer año de vida, se propone siempre a los padres una Sesión en Familia (SF). El objetivo es reajustar las interacciones padre-hijo de acuerdo con las necesidades específicas de cada familia. El quid de la SF es involucrar a los padres en todas las fases de la vida del niño hasta la edad adulta. Combina escuchar, hablar, pensar y entrevistar para facilitar la adaptación conductual y emocional de los padres. La SF se practica en las sesiones de logopedia. En la tabla 3 a continuación se resumen las tarifas de las visitas médicas y paramédicas.

Tabla 3. Costes de visitas médicas y actos paramédicos

	Códigos NGAP	Tasa base (2019€)	Tasa de reembolso	Cantidad de reembolso (2019€)
Cirujano otorrinolaringólogo (SV_ENT)	CE	46 €	70%	32 €
Psicólogo (SV_PSY)	CE	46 €	70%	32 €
Genetista (SV_GEN)	CE	46 €	70%	32 €
Otras visitas a especialistas (SV_OTH)	CE	46 €	70%	32 €
Sesión en Familia (SF): Desmutización, rehabilitación o conservación de la comunicación, el lenguaje y el habla en la sordera, se adapte o no un audífono, inclusive la implantación coclear, por sesión	AMO15.4	38,5	60%	23,1

Precios de dispositivos médicos y medicación

Dentro de ciertas pautas, se prescribe tratamiento farmacológico antes de plantear un dispositivo o cirugía para instalar un tubo de timpanostomía. La tabla 4 a continuación muestra el coste de la prescripción médica.

Tabla 4. Coste de la medicación

Receta médica	Tasa base (2019€)	Tasa de reembolso	Cantidad de reembolso (2019€)
Aerosol	17,08 €	65%	11,10 €
Alquiler de máquina de aerosoles	36,28 €	65%	23,58 €
Antibióticos	2,92 €	65%	1,90 €
Cortisona	2,89 €	65%	1,88 €
Suero fisiológico	3,00 €	0%	0,00 €
Coste total de la medicación	59,00 €		38,00 €

Las tarifas de los audífonos las ha dado el equipo de audiometrías del Hospital Universitario de Toulouse. Normalmente, los audífonos antes del año de edad suelen ser audífonos de conducción aérea u ósea. Desde el 1^º de enero de 2019, un programa nuevo francés denominado "100% Salud" facilita el reintegro total de algunos dispositivos médicos a través del SSF, como es el caso de los audífonos. Por eso, hemos tenido en cuenta el mismo precio desde una perspectiva tanto global como del SSF. Un audífono de conducción aérea se ha estimado en 1,300€ y un audífono de conducción ósea en 3,500€. Excepto para la cohorte de sordera unilateral, hemos supuesto que todos los niños tenían un audífono en cada oído.

Instalación de un tubo de ventilación transtimpánico

En general, la instalación de un tubo de ventilación transtimpánico (TVT) en niños requiere hospitalización y anestesia general. En Francia, las hospitalizaciones están financiadas en el marco de Precios de Actividad. Cada hospitalización entra en un grupo denominado Grupo de Diagnóstico Relacionado (GDR), que se corresponde con una tarifa específica⁸. Para todos los tipos de estancias hospitalarias, el GDR se basa en 5 niveles de gravedad, dependiendo de las características del paciente, como edad, comorbilidades y otras discapacidades. De acuerdo con las opiniones de expertos, hemos supuesto que la operación para instalar TVT en niños se lleva a cabo en un ingreso ambulatorio. Cada GDR se reembolsa al 100% por el SSF, pero hay una tarifa plana del hospital de 20€/día que es responsabilidad del paciente. En la Tabla 5 a continuación se resumen las tarifas GDR para instalar un TVT con los distintos niveles de gravedad.

Tabla 5. Tarifas GDR de la instalación de un tubo de ventilación transtimpánico

	Código GDR	Tarifa GDR	Tarifa plana hospitalaria	Tarifa global
Hospitalizaciones: Tubos de ventilación transtimpánicos, edad menor de 18 años, en un ingreso ambulatorio.	03C14J	608,74	20€/ día	628,74 €
Hospitalizaciones: Tubos de ventilación transtimpánicos, edad menor de 18 años, nivel 1	03C141	608,74	20€/ día	Según la duración de la estancia
Hospitalizaciones: Tubos de ventilación transtimpánicos, edad menor de 18 años, nivel 2	03C142	2.929,99	20€/ día	Según la duración de la estancia
Hospitalizaciones: Tubos de ventilación transtimpánicos, edad menor de 18 años, nivel 3	03C143	7.012,09	20€/ día	Según la duración de la estancia
Hospitalizaciones: Tubos de ventilación transtimpánicos, edad menor de 18 años, nivel 3	03C144	12.846,3	20€/ día	Según la duración de la estancia

Secuenciación masiva (NGS) y segregación

La evaluación molecular consiste en un análisis molecular de 214 genes (en el estudio GHELP el panel es de unos 187 genes), relacionados con la sordera sindrómica y no-sindrómica, con secuenciación masiva (NGS), añadido a una consulta genética. Además, al final del primer año de la fase diagnóstica, el genetista podría proponer la segregación a ambos padres, la cual consiste en un test de segregación que describe cómo los pares de variantes genéticas se separan en células reproductivas.

⁸ Boudemaghe T, Belhadj I. Perfil de los datos: La base de datos uniforme, nacional, francesa de datos sobre altas hospitalarias (PMSI por sus siglas en francés). International Journal of Epidemiology 2017 ;46(2) :392-392d.

Como la NGS y las pruebas de segregación son bastante novedosas, se financian cotizando los actos de biología fuera de la nomenclatura, lo cual significa que el test molecular se evalúa antes de su inclusión en la lista de actos médicos. Cuando se llevan a cabo dentro de un establecimiento hospitalario, este tipo de actos se financian al 100% por el SSF, a través de financiación específica para misiones de enseñanza, Investigación, referencia e innovación (MERRI por sus siglas en francés). La Tabla 6 muestra las tarifas de test moleculares.

Hoy por hoy, el panel de 214 genes es el más caro y exhaustivo del país. En este estudio, los test moleculares podrían orientarse directamente por el examen clínico o podrían ser sistemáticos (el estudio del gen de la conexina, por ejemplo).

Tabla 6. Tarifas de los test de NGS y segregación

Tipo de test molecular	Código	Cotización del acto	Precio unitario	Tarifa
Panel de genes mediante secuenciación masiva (NGS)	N352	8170	0,27	2.205,9
Test de segregación	N353	720	0,27	194,4

Evaluaciones de órganos

Las evaluaciones de órganos se llevan a cabo sistemáticamente al mes, en niños con afectación sindrómica, y entre 3 y 6 meses en niños con sordera neurosensorial bilateral o hipoacusia conductiva. Dado que no podemos hacer generalizaciones que nos ayuden a establecer un porcentaje de evaluaciones de órganos llevadas a cabo, utilizamos una tarifa media para todos los tipos de evaluaciones de órganos que se pueden llevar a cabo en el contexto del diagnóstico de sordera. Para ello, hemos tenido en cuenta pruebas de imagen, actos médicos y visitas que se puedan hacer para valoraciones cardiacas, renales, oftalmológicas, neurológicas, medulares y maxilofaciales. La Tabla 7 resume los datos sobre la evaluación de órganos.

Tabla 7. Tarifas para las evaluaciones de órganos

Tipo de evaluación de órganos	Nomenclatura	Código	Tasa base (2019€)	Tasa de reembolso	Cantidad reembolsada (2019€)
Valoración cardiaca			156,75		109,72
ECG	CCAM	DEQP003	14,26	70%	9,98
Ecocardiografía (media)	CCAM	DZQM006	96,49	70%	67,54
Visita al cardiólogo	NGAP	CE	46,00	70%	32,20
Valoración renal			121,60		85,12
Ecografía abdominal y pélvica	CCAM	ZCQM005	75,60	70%	52,92
Visita al nefrólogo	NGAP	CE	46,00	70%	32,20
Valoración oftalmológica			74,29		52,003
Fondo	CCAM	BGQP002	28,29	70%	19,803

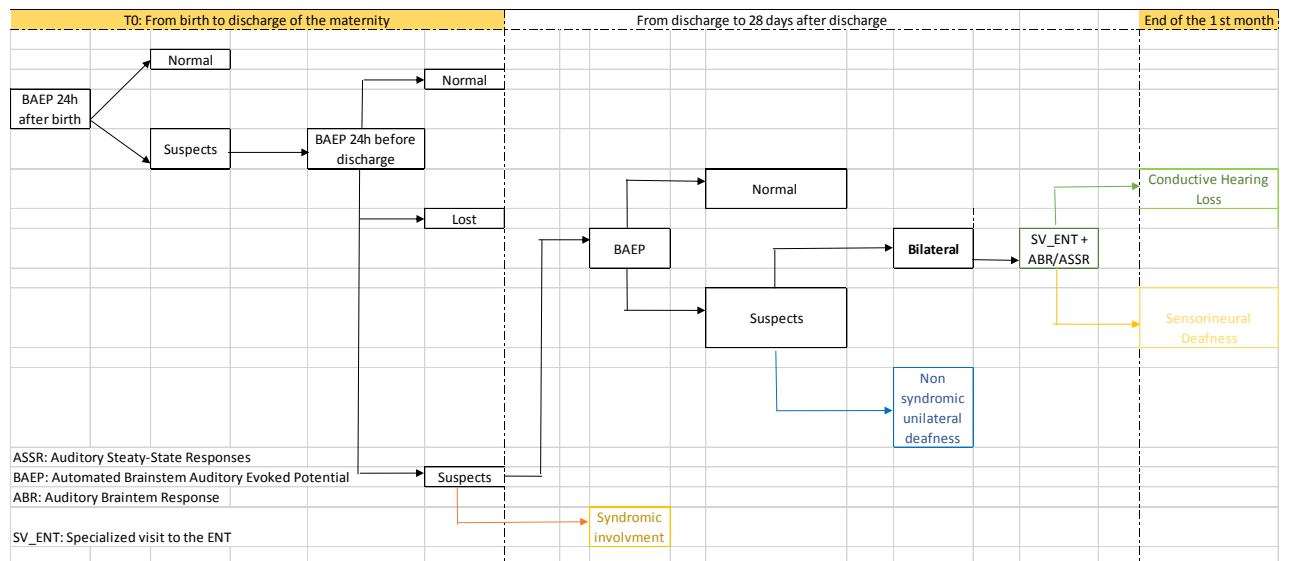
Visita al oftalmólogo	NGAP	CE	46,00	70%	32,20
Evaluación de la columna			205,60		143,92
Radiografía EOS	CCAM	PAQK003	159,60	70%	111,72
Visita al ortopeda	NGAP	CE	46,00	70%	32,20
Valoración neurológica			115,00		80,50
Visita al neurólogo	NGAP	CE	46,00	70%	32,20
RM del cerebro	CCAM	ACQN001 o ACQJ002 o LAQN001 o LAQJ002	69,00	70%	48,30
Visita al cirujano maxilofacial	NGAP	CE	46,00	70%	32,20
Tarifas medias para las evaluaciones de órganos			119,87		83,91

Resultados

Trayectoria de salud general y elaboración de las cohortes

Durante la estancia en el centro de maternidad, se lleva a cabo sistemáticamente los Potenciales Evocados Auditivos del Tronco Cerebral automatizados (PEATCa) a todos los niños. Antes de recibir el alta del centro de maternidad, se hace un segundo PEATC a los niños cuyo primer PEATC daba lugar a sospecha. La prueba se lleva a cabo una tercera vez, si es necesario, en una visita ambulatoria. La figura 1 a continuación resume la trayectoria inicial antes de definir las cohortes.

Figura 1. Vías de atención sanitaria desde el nacimiento hasta el mes de vida



Pautas de atención sanitaria para la cohorte con enfermedades sindrómicas

La fase de cribado de esta cohorte sindrómica en particular termina al final de la estancia en el centro de maternidad, y la fase de diagnóstico se inicia al darse de alta del centro de maternidad. Las pautas de atención sanitaria se representan en la figura 2, y los costes de la atención se resumen en la tabla 8.

Desde el alta hasta el mes de vida, los niños se beneficiaron de visitas al ORL y **al genetista**, evaluaciones de órganos, potenciales evocados auditivos del tronco cerebral/potenciales evocados auditivos en estado estable (PEATC/PEAee), 4 visitas con la Sesión en Familia y una visita con el psicólogo especializado. **Los test NGS también se llevan a cabo en esta fase.** El coste medio por paciente fue 2.644€ y 2.497€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente.

Entre el 2º y el 3º mes de vida, los niños se beneficiaron de una visita con el especialista de ORL, una audiometría conductual (AC) y 4 visitas con la Sesión en Familia. El coste medio por paciente fue 249€ y 162€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente.

Entre el 4º y el 6º mes de vida, los niños se beneficiaron de un TAC del hueso temporal y una visita con el especialista de ORL. El ochenta por ciento de los pacientes sacan beneficio de los audífonos (conducción aérea u ósea) así como la RM del cerebro. El veinte por ciento de los pacientes aprovecharon el TVT. El coste medio por paciente fue 3.967€ y 3.930€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente.

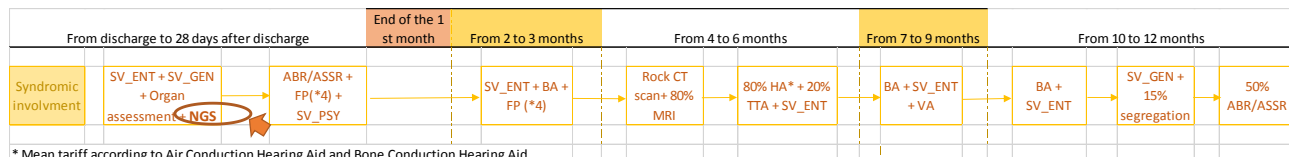
Entre el 7º y el 9º mes de vida, los niños se beneficiaron de una AC, una visita con el especialista de ORL y EV. El coste medio por paciente fue 157€ y 110€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente.

Entre el 10º y el 12º mes de vida, los niños se beneficiaron de una AC y visitas especializadas al ORL y al genetista. Además, el 50% de los niños se han beneficiado de pruebas PEATC/PEAee y el 15% de los padres se han beneficiado de un test de segregación. El coste medio por paciente fue 187€ y 140€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente.

Por último, el coste medio por paciente fue 7.253€ y 6.886€ desde la perspectiva global y de SSF, respectivamente.

El grueso de los costes de las pautas de atención sanitaria para la cohorte sindrómica tuvo lugar entre la 1ª y la 3ª fase, que se corresponden con un 36% y 55% de los costes totales respectivamente.

Figura 2. Pautas de atención sanitaria para la cohorte sindrómica



* Mean tariff according to Air Conduction Hearing Aid and Bone Conduction Hearing Aid

SV_ENT: Visita con el especialista_ORL; SV_PSY: Visita con el especialista_Psicología; SV_GEN: Visita con el especialista_Genetista; NGS: Secuenciación masiva; AC: Audiometría conductual, A audífonos; PEAA: Potenciales evocados auditivos en estado estable; PEATC: Potenciales evocados auditivos del tronco cerebral; SF: Sesión en Familia; EV: Evaluación vestibular

Tabla 8. Costes de la atención durante un año para la cohorte sindrómica

Fase	Duración	Coste medio (Persp_G)	Coste medio (Persp_SSF)
Fase 0	Fase diagnóstica (del nacimiento al alta)	48,00 €	48,00 €
Fase 1	Del alta al mes	2.643,95 €	2.497,14 €
Fase 2	De los 2 a los 3 meses	249,13 €	161,79 €
Fase 3	De los 4 a los 6 meses	3.967,72 €	3.929,75 €
Fase 5	De los 7 a los 9 meses	156,73 €	109,71 €
Fase 6	De los 10 a los 12 meses	187,38 €	139,92 €
Coste total	Del nacimiento al año	7.252,91 €	6.886,30 €

Pautas de atención sanitaria para la cohorte con hipoacusia neurosensorial

La fase de cribado de esta cohorte en particular termina al final del primer mes, y la fase de diagnóstico se inicia en el 2º mes de vida. Las pautas de atención sanitaria se representan en la figura 3, y los costes de la atención se resumen en la tabla 9.

Entre el segundo y tercer mes, la cohorte de la hipoacusia neurosensorial se divide en dos cohortes. El quince por ciento de los niños se han beneficiado de tratamiento farmacológico y de una visita con el especialista de ORL. El ochenta y cinco por ciento se han beneficiado de una AC, una visita con el especialista en psicología, 4 visitas de la sesión en familia, y audífonos de conducción aérea. El coste medio por paciente fue 2.441€ y 2.358€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente.

Del 4º al 6º mes de vida, en torno al 20% de los pacientes en la cohorte de medicación se han beneficiado de un TVT, además de la atención recibida también por el resto de los niños incluidos en la cohorte (80%) y se unen al 85% de la población inicial. Por tanto, el 100% de los niños se han beneficiado de **visitas especializadas al ORL y al genetista**, evaluación de órganos, AC, RM del cerebro y **secuenciación masiva (NGS)**. El coste medio por paciente fue 2.559€ y 2.458€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente.

Entre el 7º y el 9º mes de vida, los niños se beneficiaron de una AC, EV y PEATC/PEAA automatizadas. El coste medio por paciente fue 137€ y 96€ desde la perspectiva global y del SSF,

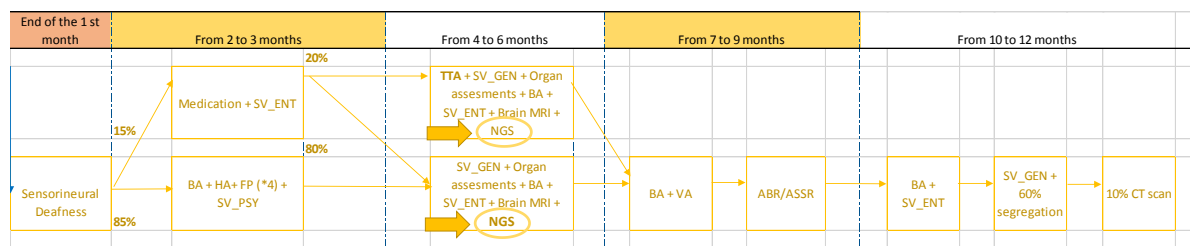
respectivamente.

Entre el 10^º y el 12^º mes de vida, todos los niños se beneficiaron de una AC y visitas especializadas al ORL y al genetista. Además, el 10% de los niños se han beneficiado de un TAC (sobre todo previo a la implantación coclear) y el 60% de los padres se han beneficiado de un test de segregación. El coste medio por paciente fue 264€ y 220€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente. En esta cohorte no hemos tenido en cuenta el precio del implante coclear, que normalmente se aplica entre los 6 y 12 meses de edad a niños con sordera bilateral de grave a profunda.

Por último, el coste medio por paciente fue 5.547€ y 5.249€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente.

El grueso de los costes de las pautas de atención sanitaria para la cohorte de sordera neurosensorial tuvo lugar entre la 2^a y la 3^a fase, que se corresponden con un 46% de los costes totales respectivamente.

Figura 3. Pautas de atención sanitaria para la cohorte con hipoacusia neurosensorial



SV_ENT: Visita con el especialista_ORL; SV_GEN: Visita con el especialista_Psicología; SV_GEN: Visita con el especialista_Genetista; AC: Audiometría conductual; A: Audífono; PEAE: Potencial Evocado Auditivo en estado estable; PEATC: Potencial evocado auditivo del tronco cerebral; SF: Sesión en Familia; A: Audífono; TVT: Tubo de ventilación transtimpánico

Tabla 9. Costes de la atención durante un año para la cohorte con hipoacusia neurosensorial

Fase	Duración	Coste medio (Persp_G)	Coste medio (Persp_SSF)
Fase 0	Fase diagnóstica (del nacimiento al alta)	48,00 €	48,00 €
Fase 1	Del alta al mes	98,36 €	68,80 €
Fase 2	De los 2 a los 3 meses de vida	2.440,91 €	2.358,05 €
Fase 3	De los 4 a los 6 meses de vida	2.558,76 €	2.457,96 €
Fase 5	De los 7 a los 9 meses de vida	136,91 €	95,84 €
Fase 6	De los 10 a los 12 meses de vida	264,30 €	220,00 €
Coste total	Del nacimiento al año	5.547,24 €	5.248,65 €

Pautas de atención sanitaria para la cohorte con hipoacusia conductiva

La fase de cribado de esta cohorte en particular termina al final del primer mes, y la fase de diagnóstico se inicia en el 2º mes de vida. Al final de los 3 meses de seguimiento, la cohorte se divide en dos sub-grupos: Otitis serosa (70% de los niños) y la cohorte con otras hipoacusias conductivas (30% de los niños). Las pautas de atención sanitaria se ven en la figura 4 y los costes de la atención se presentan en la tabla 10.

Del 2º al 3º mes, todos los niños en esta cohorte de hipoacusia conductiva se han beneficiado de una AC y una visita con el especialista en ORL. Los niños que sufrían de otitis serosa se han beneficiado de un tratamiento farmacológico específico. Para la Cohorte de Otitis Serosa (COS), el coste medio por paciente fue 158€ y 107€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente. Para la Cohorte de Otra Hipoacusia Conductiva (OHC), el coste medio por paciente fue de 99€ y 69€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente. Para la cohorte de hipoacusia conductiva en general, el coste medio por paciente fue de 140€ y 96€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente.

Entre los 4 y 6 meses de edad, la parte de la cohorte COS se benefició de la instalación del tubo de ventilación transtimpánica, y en la otra parte de la cohorte, se llevó a cabo una AC y un test PEATC/PEAee. Para la Cohorte de Otitis Serosa (COS), el coste medio por paciente fue 354€ y 322€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente. Los niños en la cohorte OHC se han beneficiado de un PEATC/PEAee, visitas especializadas con el psicólogo y el ORL, y 4 visitas de la sesión en familia. Además, el 50% de la cohorte OHC se ha beneficiado de la adaptación de audífonos bilaterales. Para la cohorte COS, el coste medio por paciente fue 354€ y 322€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente. Para la cohorte OHC, el coste medio por paciente fue 1.572€ y 1.475€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente. Para la cohorte de hipoacusia conductiva en general, el coste medio por paciente fue 719€ y 675€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente.

Del 7º al 9º mes, los niños que se beneficiaron de un tubo de ventilación transtimpánica en la cohorte COS en la fase anterior, se beneficiaron ahora de una AC y una visita con el especialista de ORL, en la fase 5. La otra mitad de la cohorte COS se han beneficiado de visitas al ORL y al psicólogo, un TAC, 4 visitas de la sesión en familia y audífonos bilaterales. **Además, en esta fase, se beneficiaron de los test NGS y de la visita al genetista.** Los niños en la cohorte OHC se beneficiaron de una visita con el especialista de ORL y un escáner TAC. También recibieron el test NGS y la visita del genetista. Para la cohorte COS, el coste medio por paciente fue de 2.611€ y 2.541€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente. Para la cohorte OHC, el coste medio por paciente fue de 2.323€ y 2.288€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente. Para la cohorte de hipoacusia conductiva en general, el coste medio por paciente fue de 2.525€ y 2.464€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente.

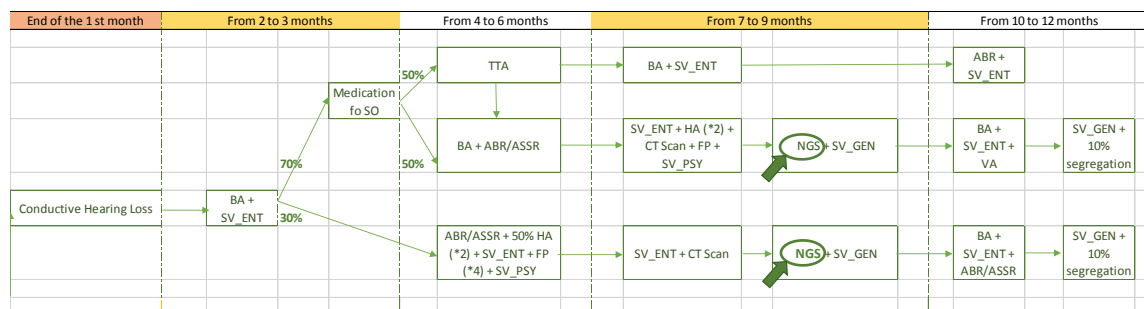
Entre el 10º y el 12º mes de vida, los niños que se habían beneficiado de un tubo de ventilación

transtimpánica en la fase 3, se beneficiaron ahora de un PEATC y una visita con el especialista de ORL. La otra mitad de la COS se benefició de una AC, una EV y una visita con el especialista de ORL. También recibieron una visita con el especialista en genética, y el 10% de los padres en esta mitad de la cohorte COS se beneficiaron de los test de segregación. Los niños en la cohorte OHC se beneficiaron de una AC, una visita con el especialista en ORL y un PEATC/PEAee. También recibieron una visita con el especialista en genética, y el 10% de los padres en esta mitad de la cohorte OHC se beneficiaron de los test de segregación. Para la cohorte COS, el coste medio por paciente fue 157€ y 116€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente. Para la cohorte OHC, el coste medio por paciente fue 210€ y 159€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente. Para la cohorte de hipoacusia conductiva en general, el coste medio por paciente fue 173€ y 129€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente.

Por último, el coste medio anual por paciente para la cohorte COS fue 3.427€ y 3.213€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente. Para la cohorte OHC, el coste medio anual por paciente fue 4.351€ y 4.108€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente. Para la cohorte de hipoacusia conductiva en general, el coste medio anual por paciente fue 3.704€ y 3.482€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente.

La otra cohorte de hipoacusia conductiva tiene costes de atención sanitaria más altos de media que la cohorte de otitis serosa por la adaptación de audifonos bilaterales en la fase 3. Para la COS, solo la mitad de la cohorte recibió audifonos bilaterales durante la fase 4. **Es más, el grueso de los costes medios de las pautas de atención sanitaria para la cohorte de hipoacusia conductiva tuvo lugar durante la 5ª fase, que representa entre un 53% y 76% de los costes totales de media, según sea la cohorte de otitis serosa o la de otras hipoacusias conductivas.**

Figura 4. Pautas de atención sanitaria para la cohorte con hipoacusia conductiva



OS: Otitis serosa; SV_ENT: Visita con el especialista_ORL; SV_GEN: Visita con el especialista_Genetista; AC: Audiometría conductual; PEAee: Potencial Evocado Auditivo en estado estable; PEATC: Potencial evocado auditivo del tronco cerebral; TTT: Tubo de ventilación transtimpánico; A: Audifono; SF: Sesión en Familia; EV: Evaluación vestibular; NGS: Secuenciación masiva

Tabla 10. Costes de la atención durante un año para la cohorte con hipoacusia conductiva

Fase	Duración	Coste medio (Persp_G)	Coste medio (Persp_SSF)
------	----------	-----------------------	-------------------------

Fase 0	Fase diagn3stica (del nacimiento al alta)	48,00 €	48,00 €
Fase 1	Del alta al mes	98,36 €	68,80 €
Fase 2	De los 2 a los 3 meses	140,43 €	95,99 €
<i>Cohorte de otitis serosa</i>		<i>158,13 €</i>	<i>107,39 €</i>
<i>Cohorte de otras hipoacusias conductivas</i>		<i>99,13 €</i>	<i>69,39 €</i>
Fase 3	De los 4 a los 6 meses	719,47 €	675,03 €
<i>Cohorte de Otitis Serosa</i>		<i>354,03 €</i>	<i>332,13 €</i>
<i>Cohorte de otras hipoacusias conductivas</i>		<i>1.572,18 €</i>	<i>1.475,13 €</i>
Fase 4	De los 7 a los 9 meses	2.524,76 €	2.465,09 €
<i>Cohorte de Otitis Serosa</i>		<i>2.611,15 €</i>	<i>2.540,99 €</i>
<i>Cohorte de Otras Hipoacusias Conductivas</i>		<i>2.323,17 €</i>	<i>2.287,99 €</i>
Fase 5	De los 10 a los 12 meses	172,88 €	128,60 €
<i>Cohorte de Otitis Serosa</i>		<i>156,90 €</i>	<i>115,66 €</i>
<i>Cohorte de Otras Hipoacusias Conductivas</i>		<i>210,19 €</i>	<i>158,80 €</i>
Coste total	Del nacimiento al a1o	3.703,90 €	3.481,51 €
<i>Cohorte de Otitis Serosa</i>		<i>3.426,56 €</i>	<i>3.212,97 €</i>
<i>Cohorte de Otras Hipoacusias Conductivas</i>		<i>4.351,03 €</i>	<i>4.108,11 €</i>

Pautas de atenci3n sanitaria para la cohorte (no-sindr3mica) con sordera unilateral

La fase de cribado de esta cohorte en particular termina al final del primer mes de vida, y la fase de diagn3stico se inicia a los 4 meses de vida. No se consumieron servicios de salud entre el 2^o y el 3^{er} mes de vida. Las pautas de atenci3n sanitaria se representan en la figura 5, y los costes de la atenci3n se resumen en la tabla 11.

Entre el 4^o y el 6^o mes de vida, los ni1os se beneficiaron de una visita con el especialista en ORL, un test PEATC/PEAee y una AC. El coste medio por paciente fue de 125€ y 88€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente.

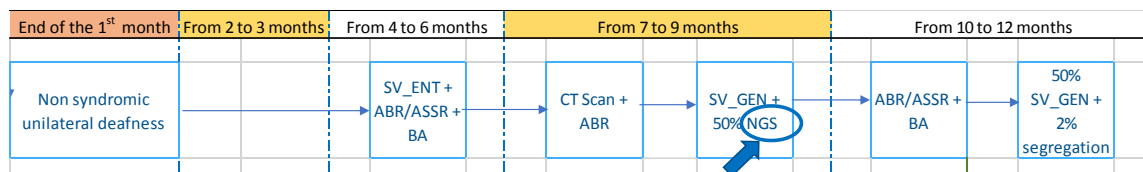
Entre el 7^o y el 9^o mes de vida, los ni1os se beneficiaron de un TAC, un test PEATC y una visita con el especialista en gen3tica. **Adem1s, el 50% de los ni1os se han beneficiado de pruebas NGS.** El coste medio por paciente fue de 1.223€ y 1.187€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente.

Entre el 10^o y el 12^o mes de vida, los ni1os se beneficiaron de un test PEATC/PEAee y una AC. Adem1s, el 50% de los ni1os se han beneficiado de una visita con el especialista en gen3tica, y el 2% de los padres (ambos progenitores) se han beneficiado de un test de segregaci3n. El coste medio por paciente fue de 110€ y 79€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente. Por 1ltimo, el coste medio anual por paciente fue 1.532€ y 1.420€ desde la perspectiva global y

del SSF, respectivamente.

El grueso de los costes de las pautas de atención sanitaria para la cohorte sindrómica tuvo lugar en la 4ª fase, que se corresponde con un 84% de los costes totales.

Figura 5. Pautas de atención sanitaria para la cohorte (no-sindrómica) con sordera unilateral



SV_ENT: Visita con el especialista_ORL; SV_GEN: Visita con el especialista_Genetista; AC: Audiometría conductual; PEATC: Potencial evocado auditivo del tronco cerebral; PEAAe: Potencial Evocado Auditivo en Estado Estable; PEA: Potencial Evocado Automático; NGS: Secuenciación masiva

Tabla 11. Costes de la atención durante un año para la cohorte no-sindrómica unilateral.

Fase	Duración	Coste medio (Persp_G)	Coste medio (Persp_SSF)
Fase 0	Fase diagnóstica (del nacimiento al alta)	48,00 €	48,00 €
Fase 1	Del alta al mes	48,51 €	33,96 €
Fase 2	De los 2 a los 3 meses	0,00 €	0,00 €
Fase 3	De los 4 a los 6 meses	125,31 €	87,72 €
Fase 4	De los 7 a los 9 meses	1.200,40 €	1.171,17 €
Fase 5	De los 10 a los 12 meses	110,09 €	79,40 €
Coste total	Del nacimiento al año	1.532,31 €	1.420,25 €

Análisis de las pautas de atención sanitaria

En general, al final del 1^{er} mes de vida, e independientemente de la cohorte, se criban todos los niños. La fase de diagnóstico empieza temprano, con el alta del centro de maternidad para la cohorte sindrómica, y al final del 1^{er} mes de vida para la cohorte de hipoacusia conductiva y neurosensorial. Esta fase diagnóstica empieza más tarde para la cohorte unilateral, a los 4 meses de edad de media.

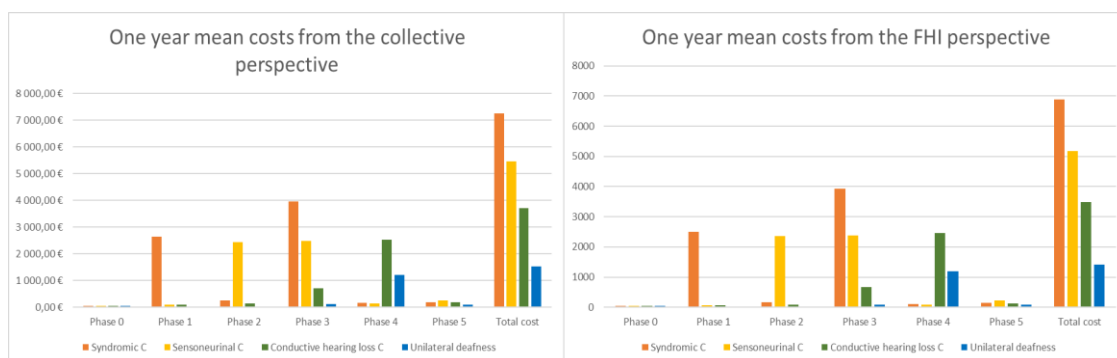
Para la cohorte sindrómica, la media de los costes totales anuales ascendió a 7.253€ y 6.886€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente. Para la cohorte neurosensorial, la media del coste anual total ascendió a 5.547€ y 5.249€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente. Para la cohorte de hipoacusia conductiva, la media de los costes totales anuales ascendió a 3.704€ y 3.482€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente. Para la cohorte unilateral, la media de los costes totales anuales ascendió a 1.532€ y 1.420€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente.

Los costes unitarios más caros fueron el test NGS, que ascendió a 2.205,90€,

independientemente de la perspectiva, y los audífonos, que ascendieron a 1.300€ y 3.500€, según el tipo de audífono tenido en cuenta (conducción aérea u ósea). Para la cohorte sindrómica, las fases 1ª y 3ª fueron las más caras, se corresponden con un 36% y 55% de la media de costes anuales totales respectivamente. Durante la fase 1 (del alta a los 28 días siguientes), se llevó a cabo el test NGS y durante la fase 3 se adaptaron los audífonos. Para la cohorte neurosensorial, las fases 2 y 3 fueron las más caras, representando ambas un 46% de los costes medios anuales totales. Durante la 2ª fase, se adaptaron los audífonos. El test NGS se llevó a cabo durante la fase 3. La cohorte de hipoacusia conductiva se separó en 2 sub-cohortes, la Cohorte de Otitis Serosa (COS) y la cohorte de Otras Hipoacusias Conductivas (OHC). Para la COS, la mayoría de los costes se concentraron en la 4ª fase porque el test NGS se llevó a cabo durante esta fase y los audífonos se adaptaron en esta fase también. Para la cohorte OHC, las fases 3 y 4 fueron las más caras, representando un 36% y un 53% de la media de los costes anuales totales. Esto se debe a que los audífonos se adaptaron durante la 3ª fase, y el test NGS se llevó a cabo durante la fase 4ª. Por último, la fase 4ª fue la más cara para la cohorte unilateral, supone un 84% de la media de los costes anuales totales. Esto se debe a que se hicieron los test NGS para la mitad de los niños de esta cohorte entre el 7º y el 9º mes. No se adaptaron audífonos para esta cohorte.

Si analizamos el coste total medio por paciente al año de edad, los niños en la cohorte sindrómica tienen un mayor coste, y los niños en la cohorte unilateral tienen el menor coste. La figura 6 resume la media de los costes totales por paciente para cada pauta de atención de salud desde ambas perspectivas.

Figura 6. Media de costes totales por paciente durante un año desde ambas perspectivas



Discusión y conclusión

Este estudio médico-económico nos permite evaluar el coste medio por niño cribado, según el tipo de hipoacusia (neurosensorial, pura transmisión, sindrómica o unilateral no-sindrómica). Hemos planteado las hipoacusias moderada, grave y profunda porque los test de cribado que se hacen al nacer no permiten diagnosticar la sordera leve en una amplia mayoría de casos. Las cohortes se hicieron sin tener en cuenta el grado de sordera. **No obstante, es importante tener en cuenta que el tratamiento podría diferir según el grado de hipoacusia.** Las estimaciones del coste de la atención por niño son estimaciones globales, aunque se puede hacer una media de los costes. **El mayor sesgo sigue siendo la heterogeneidad clínica de los casos de niños con**

hipoacusia, para quienes es delicado y difícil establecer generalidades.

En nuestro modelo, los test genéticos con evaluación clínica se llevan a cabo sistemáticamente en casos de hipoacusia moderada, grave o profunda, bilateral o unilateral, de una vez. Se recetan de acuerdo con el fenotipo y el examen médico, sea muy precozmente, en el caso de los trastornos sindrómicos o malformaciones evidentes al nacer, o más adelante, a lo largo de la atención, pero siempre después de un diagnóstico de sordera certero.

Este test puede variar desde la búsqueda de la mutación de la conexina (BHN 570 = 153 euros) cuando la sordera es aislada, a prescribir el estudio de un panel completo de 214 genes (con segregación) (BHN352 = 2205 euros y BHN353 = 194 euros). Otros tipos de pruebas (array CGH, etc....) también pueden llevarse a cabo a demanda.

El tiempo actual de análisis es largo. Se puede hacer un panel completo de forma urgente en menos de 2 meses en casos concretos. En caso de una mutación conocida e investigada, el plazo puede ser 1 semana. Si el panel estudiado se reduce, el plazo se reduce a 3 semanas en el mejor de los casos. Para estudiar el gen de la conexina, el plazo son 4 meses de media. Este retraso tiene un impacto directo en la atención de los niños y más si fuera preciso llevar a cabo exámenes adicionales de segregación, para interpretar ciertas variantes encontradas.

El uso de un test genético sistemático en el contexto del cribado masivo está prohibido en Francia hoy día. En el contexto de la sordera, la amplia variedad fenotípica que se da al encontrar un trastorno genético supone un problema, así como el descubrimiento de variantes de significancia desconocida. **No obstante, incluir el estudio genético en la atención a niños con hipoacusia es fundamental en aquellos casos con diagnóstico audiométrico establecido.**

De acuerdo con los datos y resultados del cribado auditivo neonatal, un muy amplio número de niños con sospecha de hipoacusia en el primer cribado han resultado ser normoyente. En un segundo test en el hospital materno-infantil se reduce el número de falsos positivos entre un 1% y 5% de acuerdo con distintos estudios. El tercer test en el primer mes de vida también reduce el número de falsos positivos. Sin embargo, todavía hay niños que normalizan después del test diagnóstico, espontáneamente o después del tratamiento (de una otitis seromucosa, por ejemplo, o después de la maduración neurológica): representan casi un 15% de los falsos positivos en neonatos de nuestros datos.

Para la cohorte sindrómica, la media de los costes totales anuales ascendió a 7.253€ y 6.886€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente. Para la cohorte neurosensorial, la media del coste anual total al año ascendió a 5.547€ y 5.249€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente. Para la cohorte de hipoacusia conductiva, la media de los costes totales anuales ascendió a 3.704€ y 3.482€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente. Para la cohorte unilateral, la media de los costes totales anuales ascendió a 1.532€ y 1.420€ desde la perspectiva global y del SSF, respectivamente.

A nuestro modo de ver, las pruebas genéticas son apropiadas e indispensables como complemento a un diagnóstico de sordera ya establecido. Este diagnóstico a menudo es difícil en un principio en niños, excepto en el caso de la sordera bilateral profunda. Requiere varias pruebas y controles. Este periodo diagnóstico es además esencial para que los padres acepten el hándicap y se adhieran a los tratamientos del niño.

Si se contempla un panel de estudio después de los test del cribado auditivo neonatal sin un diagnóstico certero, se testará a muchos niños normoyentes, con el consecuente aumento del coste de la atención. Los falsos positivos persisten a pesar de los test, lo cual es un problema. **Este test debe hacerse cuando se confirma la sordera.** Esta confirmación requiere una mezcla de test objetivos y subjetivos, y de media, en Francia solo se suele dar al cabo de 2 a 4 meses. Entonces se refina el diagnóstico. La compensación con prótesis de cualquier tipo no se contempla antes de este periodo, que también se corresponde con el establecimiento de la comunicación niño/padre y la aceptación de la discapacidad por parte de los padres. El acompañamiento o sesiones con la familia es esencial llegados a este punto, y lo ofrecen los logopedas. Esto también se corresponde con el establecimiento de atención médica y social adecuada. Excepto en el caso de un daño por malformación o sindrómico obvio, donde el estudio y la consulta genética es esencial en una fase temprana (en el centro de maternidad), nos parece que es más apropiado hacerlo entre el 2º y el 6º mes de vida en la gran mayoría de los casos. Obviamente, estos tiempos se pueden modificar en cada caso particular, según las expectativas y peticiones de la familia. El plazo de los análisis también debe tenerse en cuenta a efectos de nuestra organización y expectativas.

Si usamos el panel de estudio genético ANTES de las pruebas diagnósticas de la hipoacusia, se pueden definir muchos escenarios:

- Si se hace un diagnóstico certero de una mutación conocida o patogénica (clase 5), ya no hay necesidad de hacer una evaluación completa del órgano ni de consultas a especialistas (aparte de la valoración oftalmológica que sigue siendo esencial). Dada la variabilidad fenotípica, sin embargo, los test de seguimiento (audiometría conductual, test objetivos) se llevarán a cabo y se repetirán. En Francia, el precio del test genético no se compensa a día de hoy con los ahorros conseguidos, pero mejora la calidad de la atención.

Si se encuentra una variante que es probable que lleve a un daño progresivo, hay que monitorearlo estrechamente, lo cual conlleva una mayor preocupación por parte de los padres, pero supone un manejo más adecuado. Sin embargo, los padres suelen ser conscientes en el momento del test de cribado auditivo de la posibilidad de este tipo de daño, y deben volver a consulta con la menor duda, aunque el test les haya tranquilizado.

- Si el estudio genético no permite llegar a un diagnóstico, no se modifica el manejo. Sin embargo, un análisis genético más detallado, adaptado al fenotipo del niño, podría

llevarse a cabo más adelante, en otro momento y adaptado al caso concreto. En estos casos, el coste podría aumentar.

- Si las variantes halladas en el nacimiento son clase 3 o 4, el coste podría aumentar porque el daño no es conocido y la monitorización es más importante. La ansiedad de los padres también debe tenerse en cuenta y puede ser difícil de manejar.

Las pruebas genéticas (estudio de panel NGS) son el test más caro, al mismo tiempo que fundamental dentro de la atención y el apoyo ofrecidos a los niños con hipoacusia.

El análisis del gen de la conexina (26 y 30) sigue siendo el test más demandado, y se lleva a cabo actualmente en casos de hipoacusia bilateral grave a profunda, congénita y no-sindrómica. Las mutaciones patogénicas se dan en un 30% de estos niños. Dado el coste de este test en relación con el estudio de panel completo, nos parece que se podría proponer más sistemáticamente para este tipo de trastorno antes del estudio de panel completo.

3. Conclusiones finales del entregable E.4.2.1

En general se asume que el coste de lidiar con la hipoacusia mediante intervenciones sanitarias adecuadas, supone grandes ahorros si se reducen los costes de salud y sociales y se incrementa la productividad y los ingresos fiscales.

Las autoridades sanitarias deben asegurar una estrategia clara, que considere el impacto negativo de no afrontar un correcto abordaje de la hipoacusia. La hipoacusia no tratada, supone un deterioro para la salud y la calidad de vida de las personas, y su mayor dependencia de los servicios públicos y sistemas de ayudas, así como la pérdida de oportunidad por falta de acceso a un empleo. Para enfocar esto en la población infantil, debe haber una estrategia general que promueva la concienciación social respecto a la salud auditiva, un cribado temprano con una vía clínica integral (detección-diagnóstico-tratamiento) que incluya pruebas genéticas y suficientes fondos para asegurar el acceso a tratamientos personalizados.

Hasta la fecha, no se había explorado el impacto económico del uso de pruebas de secuenciación masiva de genes (NGS), como es el caso de la plataforma GHELP, en los cribados auditivos neonatales (DPHN). La implementación de pruebas genéticas NGS en los programas de DPHN, como se ha demostrado en este proyecto GHELP, reducen los costes directos derivados en el proceso de diagnóstico, el cual está íntimamente ligado a la fase de detección.

Se han llevado a cabo dos estudios médico-económicos, uno en la Universidad de Navarra (UN) y otro en la Región ExMidi-Pirineos por parte de CHU Purpan de Toulouse. Fundamentalmente, ambos estudios hacen referencia a gastos directos de un programa de DPHN.

El realizado en UN por la Clínica Universidad de Navarra, compara los gastos directos derivados de dos supuestos: Uno, los gastos de un programa de DPHN convencional, sin realización de pruebas de secuenciación masiva de genes (plataforma GHELP) y dos, los gastos de un programa de DPHN que incluye el uso de la plataforma GHELP, como herramienta para el diagnóstico de hipoacusia de origen genético.

Los gastos derivados del uso de la plataforma GHELP en el segundo de los supuestos ofreció una sustancial reducción de los costes, pasando de 5.890 € en un programa convencional a 2.567 € cuando se introduce el uso del panel de estudio genético GHELP, en la segunda fase de un programa de DPHN. Ello supone un ahorro de 3.323 € por cada niño al que se llega a un diagnóstico de hipoacusia genética, lo que implica una reducción del 56,41 % de costes directos. La reducción de costes directos principalmente se debe al ahorro en la realización de pruebas y actuaciones de la segunda visita, que se lleva a cabo entre los 3 y 4 meses de vida. Resaltar que ello reduciría, en un alto porcentaje de casos, uno de los gastos más elevados, como es la adaptación bilateral de audífonos.

En la población con hipoacusias sindrómicas, la reducción de gastos aún es más relevante. La

información proporcionada por el resultado genético impide que inadvertidamente dejemos sin atender alguna de sus manifestaciones y facilita centrar el proceso de diagnóstico, solicitando la colaboración de los especialistas médicos dedicados a los rasgos clínicos del síndrome, permitiendo así un estudio personalizado sin incurrir en gastos de pruebas y consultas no necesarias.

En este proyecto, la solicitud y extracción de la muestra de sangre, necesaria para el estudio genético, se realizó al no pasar la segunda fase del programa de DPHN. El hacerlo en dicho momento aporta, entre otras ventajas, una reducción en las pérdidas en el seguimiento y acelera el proceso de diagnóstico y de tratamiento. Sin embargo, por otra parte, puede hacer que un porcentaje de niños normales reciban este estudio genético. Ello, especialmente puede ocurrir en aquellos niños que no pasan la segunda fase del programa de DPHN, a causa de procesos inflamatorios transitorios del oído medio. Es por ello, que se podría plantear llevar a cabo la prueba genética dentro de la primera visita del diagnóstico, coincidiendo con la primera valoración del especialista en Otorrinolaringología, una vez que este ha descartado la existencia de una otitis media y confirmada la existencia de una hipoacusia permanente, descartando causas adquiridas.

En todo caso, se realice la valoración genética al mes de vida, al finalizar el programa de DPHN, o durante el segundo mes de vida, coincidiendo con la primera visita diagnóstica, es crucial el tiempo transcurrido en la obtención de los resultados genéticos, incluyendo su interpretación médica. En nuestro caso, dicho periodo de tiempo ha oscilado entre uno y dos meses, tiempo que no ha generado retrasos en las otras fases del diagnóstico o del tratamiento. Este periodo de diagnóstico puede extenderse en algunos casos de significado incierto, variantes 3, que precisan ser complementados con pruebas de segregación genética.

La sensibilidad en el empleo del panel GHELP en la UN fue de un 52% en el grupo prospectivo, lo cual aporta un elevado porcentaje de diagnósticos definitivos y reduce sensiblemente los gastos en los que se incurriría en ellos por las razones mencionadas en este documento.

El estudio médico-económico realizado por CHU Purpan de Toulouse evalúa el coste medio del screening auditivo en función del tipo de hipoacusia (neurosensorial, conducción, sindrómica o hipoacusia unilateral), con las limitaciones que plantea la heterogeneidad clínica entre casos y las diferencias del tratamiento elegido en función del tipo de hipoacusia.

El estudio realizado por este grupo fue llevado a cabo solamente en casos con diagnóstico de certeza de hipoacusia cuando esta alcanzaba un grado de moderado a severo, bien uni o bilateral.

Para la cohorte sindrómica, la media de gastos generados durante el primer año de vida osciló entre 6.886€ y 7.253€. Para la cohorte de hipoacusias neurosensoriales entre 5.249€ y 5.547€.

Para la cohorte de hipoacusias conductivas puras entre 3.482€ y 3.704€ y para la cohorte de hipoacusias unilaterales entre 1.420€ y 1.532€.

El uso sistemático de pruebas genéticas en el contexto de un screening está por lo general prohibido en Francia. A pesar de ello, los autores de este estudio estiman que es fundamental la inclusión de pruebas genéticas en el estudio de una hipoacusia en niños solo cuando el diagnóstico de hipoacusia está confirmado.

El precio de las pruebas genéticas de hipoacusia en Francia puede variar de 153€, para la investigación de la mutación del gen de la Conexina, cuando la hipoacusia cursa de forma aislada, a 2.205€ cuando se prescribe, a la demanda, la utilización de un panel de 214 genes basado en técnicas NSG. Ello hace que el análisis del gen de la Conexina (26 y 30) sea actualmente el más utilizado en la práctica clínica habitual en Francia, en aquellos casos de hipoacusias congénitas aisladas de grado severo-profundo. En un 30% de estos niños se determinan mutaciones patogénicas. Solo en casos de negatividad para Conexina se procede a solicitar el empleo de paneles NSG.

En la opinión de sus autores, el empleo de paneles NGS plantea varios retos que deben ser afrontados antes de su uso sistematizado en programas de DPHN: 1) reducir el tiempo de análisis por debajo de 2 meses, 2) discriminar los casos de otitis medias seromucosas que están presentes en el 15% de los recién nacidos para evitar el encarecimiento del proceso, 3) elegir el adecuado momento para su realización, una vez que se confirma la existencia de una hipoacusia de carácter permanente, lo cual suele ocurrir en Francia entre los 2 y 4 meses, 4) optimizar el proceso de diagnóstico en aquellos casos de significado incierto como es el caso de la variante 3, 5) reducir el precio de las técnicas de NGS en el diagnóstico de la hipoacusia en Francia, para así obtener una relación coste/beneficio favorable, 6) establecer procedimientos que permitan reestudiar en un futuro aquellos casos con un fenotipo sugerente de etiología genética, 7) implementar estructuras de acompañamiento de las familias, especialmente en aquellas hipoacusias de perfil progresivo o ante variantes de significado incierto.

Costes indirectos. El coste de un programa de DPHN y el proceso diagnóstico posterior ligado a él, está relacionado con los costes directos de una adecuada gestión de la hipoacusia, que son comparativamente bajos, y los costes de lidiar con el impacto en salud y el impacto social de la hipoacusia, que es mucho mayor. El NO empleo de pruebas genéticas en un programa de DPHN, potencialmente puede incrementar los gastos por los siguientes motivos:

- Mayor tasa de falsos positivos, que a su vez aumenta la tasa de derivaciones para diagnóstico, con el consiguiente aumento de gastos.
- Retrasos en la obtención del diagnóstico, lo cual incrementa el número de visitas al hospital, con el detrimento laboral para las familias que han de acompañar a los niños, aumenta el estrés o la angustia de los padres al pasar el tiempo sin conocer cuál será el diagnóstico definitivo, y retrasa el tratamiento, reduciendo con ello su efectividad. De manera especial, en este apartado

se deben incluir los retrasos en el diagnóstico provocados por falsos negativos o hipoacusias de instauración progresiva.

Concluir el proceso de diagnóstico antes del sexto mes de vida, permite establecer un tratamiento precoz y personalizado, lo que contribuye de manera decisiva a la obtención de excelentes resultados, con un balance costo-beneficio muy positivo para los pacientes, las familias y la sociedad, en general, y los sistemas sanitario, educativo y laboral, en particular.