

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE PINAR DEL RÍO

POLICLÍNICO UNIVERSITARIO DR. ERNESTO GUEVARA DE LA SERNA

**CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA CON ÉNFASIS EN LA AUDICIÓN,
PREVALENCIA Y ATENCIÓN INTEGRAL DEL SÍNDROME DE WAARDENBURG**

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

Fidel Castro Pérez

Pinar del Río 2017

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE

PINAR DEL RÍO.



Policlínico Universitario Dr. Ernesto Guevara de la Serna

Sandino

Título: Caracterización fenotípica con énfasis en la audición, prevalencia y atención integral del Síndrome de Waardenburg

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas.

Autor: Dr. Fidel Castro Pérez. Especialista de I y II Grado en Otorrinolaringología.

Máster en Atención Integral al Niño. Profesor Auxiliar. Investigador agregado

Tutor: Profesor Titular y Consultante, Araceli Lantigua Cruz, Dr C, Especialista de II Grado en Genética Clínica. Investigador Titular.

Tutor: Profesor Titular, José Guillermo Sanabria Negrín, Dr C. Investigador Titular.

Pinar del Río. 2017

Año 59 de la Revolución

AGRADECIMIENTOS

Al Estado Cubano por darme la oportunidad de superarme profesionalmente.

Al Doctor en Ciencias José Guillermo Sanabria Negrín, por ser amigo incondicional y apoyarme en todo momento.

A la profesora Araceli Lantigua por ser paradigma de dedicación y entrega ante las tareas, por apoyarme y asesorarme de manera muy especial, por hacerme entender la importancia de este encuentro con la Genética desde mi perfil profesional, para ella mi eterno agradecimiento.

A la dirección provincial de salud en la persona de su directora la Doctora en Ciencias Miladis Orraca Castillo por comprenderme, apoyarme y garantizar con su esfuerzo y coordinación que se me ofrecieran todas las facilidades en el Centro Provincial de Genética Médica y la Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río, por dedicarme los recursos y el tiempo necesario para poder realizar esta investigación.

A mi prima Nancy por su cariño, apoyo, comprensión, por estar siempre disponible a cualquier requerimiento y sobre todo por el inmenso amor que le tiene a mi madre.

A mis compañeros del equipo de investigación y del Centro Provincial de Genética Médica que desinteresadamente me apoyaron en la realización de esta investigación.

DEDICATORIA

A la memoria de mi abuela, por inculcarme desde niño el amor por la medicina, por amarme inmensamente, siempre para ella habrá un lugar especial en mi corazón.

A la memoria de mi padre, por sus sabios consejos, por alertarme en todo momento y guiarme por el camino correcto, por ser ejemplo de defender sus principios y ser tan humano con los necesitados.

A mi madre, por su sacrificio al darme todo lo que necesité para ser quien soy, por hacerme ver el mundo tal como es pero sin dejar de soñar y luchar por hacerlo mejor, por apoyarme siempre y enseñarme a querer desinteresadamente a mis semejantes, por amarme y ayudarme tanto, estoy muy orgulloso de ti y te amaré eternamente.

A mi esposa, por ser mi complemento ideal, por alentarme a superarme constantemente como persona , como padre, como hijo y profesionalmente, por ese amor que me profesa y que sabe que siempre será correspondido, sin ella no hubiese sido posible luchar tanto, por ser tierna, comprensiva, amorosa, sacrificada y honesta la amaré cada día más.

A mis hijos por ser mi mayor y mejor creación, por ser la razón de mi existencia, los amo inmensamente y es por ustedes que trato de ser cada día mejor ser humano, luchando por ser su ejemplo en la superación profesional y el sacrificio personal, estoy orgulloso de ustedes, de su dignidad, sus sentimientos y de su empeño en salir adelante en los estudios, el trabajo y el amor.

PENSAMIENTO

El futuro de nuestra Patria tiene que ser necesariamente un futuro de hombres de ciencia.

Fidel

SIGLAS

SW	Síndrome de Waardenburg
CITMA	Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente
ER	Enfermedades raras
PAX3	<u>Gen paired box 3</u> , forma parte de una familia de nueve genes de PAX I a PAX 9
MITF	Factor de transcripción asociado a la microftalmía
EDNRB	Gen endotelial beta receptor de endotelina 3
EDN3	Gen endotelina3
SOX10	<u>SRY -Sex .Determining Región-box 19</u>
SNAI 2	<u>Snail family zinc finger 2</u>
IC	Implante coclear
ADN	Acido Desoxirribonucleico
FDA	<u>Federal Food and Drug Administration</u>
SISI	Índice de sensibilidad para incrementos cortos de intensidad.
EOA	Emisiones otoacústicas
Db	Decibel
PEATC	Potenciales auditivos evocados de tallo cerebral
IRA	Infección de vías respiratorias altas
HANS	Hipoacusia neurosensorial
CAI	El conducto auditivo interno
HPS	Síndrome Hermansky-Pudlak
CHS	Síndrome Chediak-Higashi
GS	Síndrome Griscelli
<u>OMIM</u>	Herencia mendeliana en el hombre
CDO	Centro de Orientación y Diagnóstico
ANSOC	Asociación Nacional de Sordos de Cuba
MTSS	Ministerio de Trabajo y Seguridad Social
MINAGRI	Ministerio de la Agricultura

SÍNTESIS

Con el objetivo de realizar la caracterización fenotípica con énfasis en la audición, prevalencia y atención integral del Síndrome de Waardenburg (SW), se realizó un estudio longitudinal, descriptivo y observacional de la población del municipio Sandino de enero de 2008 a diciembre de 2012, mediante el método clínico epidemiológico. Se diseñó como instrumento un algoritmo de manejo que permitió desarrollar la investigación. Se realizó el diagnóstico del fenotipo SW en 26 individuos pertenecientes a una genealogía común con patrón de herencia autosómico dominante. Se estableció una prevalencia de un afectado cada 1 466,8 habitantes. Se realizó la caracterización de la hipoacusia como variable principal comprobando su localización topográfica, intensidad y estabilidad en el tiempo, se detallaron las características del resto de los criterios diagnósticos. Los resultados obtenidos se corresponden con la expresividad variable del SW tipo I. Fueron establecidas asociaciones entre la hipoacusia y otras variables y se comprobó su incremento en el SW tipo I por el efecto nocivo del ruido. La hipoacusia como discapacidad tuvo repercusión en la comunicación, el nivel de escolaridad y el acceso al empleo. Se realizaron atenciones de salud en la prevención, el diagnóstico y tratamiento de los afectados.

ÍNDICE

	Página
Acápites	
Introducción	1
Definición	1
Justificación	2
Necesidad	2
Problema científico	3
Objeto de investigación	3
Objetivos	3
Diseño metodológico	4
Método	4
Tipo de investigación	4
Estadística	6
Aspectos éticos	6
Tareas	7
Aportes	7
Anexos de la introducción	
Capítulo 1. Estado del arte de la temática a investigar	9
1.1. El Síndrome de Waardenburg (SW) en el marco de las enfermedades raras	9
1.2 Definición	9
1.3. Antecedentes históricos	10
1.4 Fisiopatología	10
1.5 Principales genes	12
1.6 Patrón de herencia	12
1.7 Expresividad y penetrancia	13
1.8 Características clínicas	13
1.8.1. Signos clínicos	13
1.8.2. Hipoacusia	13
1.8.3. La hipoacusia como discapacidad	15
1.8.3.1. Definición	15
1.8.4. Criterios diagnósticos	16
1.8.5. Tipos del SW	16
1.9. Síndrome de Waardenburg en Cuba	18
1.10. Socialización y visibilidad	20
1.11. Escenario en el que se desarrolla la investigación	21
1.12. Conclusiones finales del capítulo	21
Capítulo 2. Diseño metodológico general de la tesis	23
2.1. Introducción al capítulo	23
2.2. Identificación del fenotipo SW	23
2.3. Tipo de estudio	24
2.4. Muestra	27
2.5. Fuentes de información	27
2.6. Método	28
2.7. Variables y su operacionalización	28
2.8. Particularidades del trabajo de campo	33
2.9. Procesamiento y presentación de los datos	35

2.10. Métodos estadísticos utilizados	36
2.11. Limitaciones del estudio	36
2.12. Conclusiones finales del capítulo	36
Anexos del capítulo	
Capítulo 3. Caracterización clínico epidemiológica del SW en la población del municipio Sandino	38
3.1. Introducción al capítulo	38
3.2. Objetivos	38
3.3. Resultados de la caracterización clínico epidemiológica.	38
3.3.1. Población objeto de estudio para diagnóstico del SW el municipio	38
3.3.2. Diagnóstico inicial de fenotipo SW en la población de Sandino	39
3.3.3. Identificación del fenotipo	39
3.3.4. Clasificación clínica de los casos según la presencia de los criterios correspondientes a cada tipo del SW.	41
3.4. Particularidades de segregación y de la expresión del SW tipo I identificado en las familias detectadas	42
3.4.1. Análisis de la genealogía de los casos con SW tipo I	42
3.5. Prevalencia del SW tipo I en el municipio Sandino	43
3.6. Comparación con la prevalencia de otros municipios	43
3.7. Discusión	44
3.8. Conclusiones finales del capítulo	50
Anexos del capítulo	
Capítulo 4. Caracterización clínica del SW tipo I, con énfasis en la hipoacusia y su repercusión social como causa de discapacidad	51
4.1. Introducción al capítulo	51
4.2. Objetivos	51
4.3. Resultados	51
4.3.1. Fundamentación inicial	51
4.3.2. Frecuencia de la hipoacusia	52
4.3.3. Diagnóstico topográfico de la hipoacusia	52
4.3.4. Estabilidad de la hipoacusia en el tiempo	55
4.3.5. Caracterización de la presencia de hipoacusia y de su intensidad en dependencia de si es heredada del padre o de la madre	56
4.4. Hallazgos clínicos encontrados en el examen físico de Otorrinolaringología	57
4.5. Asociación de la hipoacusia y otros criterios del SW	58
4.5.1. Hipoacusia y el color del iris	58
4.5.2. Se realizó el análisis de los trastornos de la pigmentación de la piel, el cabello cejas y bigote con la hipoacusia	60
4.6. Enfoque social de la hipoacusia como discapacidad.	61
4.7. Discusión	63
4.8. Conclusiones finales del capítulo	82
Anexos del capítulo	

Capítulo 5. Algoritmo teórico práctico para la atención integral de las personas y familias afectadas con SW tipo I desde el nivel primario de salud con impacto en los tres niveles en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento	84
5.1. Introducción al capítulo	84
5.2. Objetivo	85
5.3. Resultados	85
5.3.1. Actividades de prevención	85
5.3.2. Actividades de diagnóstico	87
5.3.3. Tratamiento y seguimiento en Otorrinolaringología	87
5.4. Se establecieron coordinaciones con otros organismos y organizaciones que permitieron la realización de atenciones de salud	88
5.4.1. Fueron adiestrados hipoacúsicos y familiares en el lenguaje de señas	88
5.4.2. Se establecieron coordinaciones con otras entidades	88
5.4.3. Los casos con dificultades para acceder al empleo por la discapacidad auditiva	88
5.5. Discusión	89
5.6. Conclusiones finales del capítulo	92
Anexos del capítulo	
CONCLUSIONES	93
RECOMENDACIONES	95
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA	

INTRODUCCIÓN.

El Síndrome de Waardenburg (SW) es definido como una entidad genética de gran variación en su expresividad, con un efecto pleiotrópico caracterizado por hipoacusia neurosensorial congénita y rasgos dismórficos craneofaciales tales como distopia cantorum, sinofridia, puente y raíz nasal anchos con alas nasales pequeñas o poco desarrolladas, heterocromía del iris, tanto completa como segmentaria o un iris azul intenso y alteraciones en la pigmentación de la piel y el cabello.^{1,2}

El síndrome lleva su nombre en honor a su descubridor, el oftalmólogo y genetista holandés Petrus Johannes Waardenburg, quien lo describió en el siglo XX. Después se han identificado otros tres tipos en los que intervienen alteraciones en 6 genes diferentes. Se hereda como un rasgo autosómico dominante o recesivo.^{3,4}

La prevalencia a nivel internacional del Síndrome de Waardenburg se ha estimado en el orden de 1/42 000 personas.⁵

La pérdida auditiva, expresión más severa, ocurre en aproximadamente el 60% de los niños con Tipo I y en el 90 % con Tipo II y está delineada como de tipo neurosensorial profunda independiente del tipo de SW y puede ser unilateral o bilateral^{5,6-11}

El SW ocupa un espacio cada vez más relevante dentro de las causas de hipoacusias sindrómicas hereditarias en Cuba. En un estudio realizado a niños atendidos en el Centro Auditivo de La Habana en los años 2006-2011, gran número de pacientes presentaron etiología sindrómica como causa de su hipoacusia, entre estas, el Síndrome Waardenburg (SW) fue el más frecuente.¹²

A pesar de esta afirmación no se han encontrado investigaciones que precisen las características clínicas epidemiológicas de la pérdida auditiva, ni los efectos que produce la misma como discapacidad en importantes aspectos de la vida social de los

afectados, por lo que su estudio podría ayudar en su atención médica y caracterización integral.

Según los resultados del estudio psicopedagógico social y clínico- genético de las personas con discapacidad concluida en el año 2003, fueron detectados seis discapacitados auditivos con el diagnóstico de SW en el municipio Sandino en la provincia de Pinar del Río, según consta en el registro del departamento municipal de genética del territorio.

El diagnóstico de este síndrome en individuos con hipoacusia se basa en dismorfismos faciales y de la pigmentación de pelo y piel que además permiten la diferenciación fenotípica de los tipos antes mencionados.

Justificación: La baja frecuencia del fenotipo SW ha limitado profundizar sobre las características y seguimiento evolutivo de la hipoacusia como discapacidad mayor del síndrome, por otra parte, la ausencia de algoritmos para su atención en los tres niveles de atención y de prevención, ha limitado conocer aspectos sobre la prevalencia del mismo y de sus tipos por regiones y el país.

No se ha profundizado lo suficiente sobre las características de la expresión de la hipoacusia, según el tipo de SW ni de la frecuencia con que esta puede incidir como discapacidad en importantes aspectos de la vida social de los afectados como son la comunicación, el nivel de escolaridad y el acceso a empleo, ni se han precisado las atenciones de salud necesarias para la solución de estas dificultades.

Necesidad. El análisis realizado de las referencias consultadas indica que no se dispone de estudios previos que revelen la importancia del enfoque integral clínico, epidemiológico y social de la hipoacusia en la caracterización del SW y sus manifestaciones en un territorio específico. ^{12, 13,14}

La fortaleza de contar con la Red Nacional de Genética Médica y la oportunidad de tener un elevado número de casos SW en el municipio Sandino, han sido la motivación fundamental para la realización de esta investigación con un enfoque integral partiendo de la especialidad de Otorrinolaringología. .

De lo referido se identifica el siguiente **problema científico**: ¿Es atribuible la alta frecuencia de SW en el municipio Sandino a la presencia de mutaciones y tipos de SW diferentes, o se trata de un solo tipo cuya mutación se segrega a partir de un ancestro común y cómo contribuir mediante un enfoque clínico, epidemiológico, preventivo y social al diagnóstico del fenotipo SW, a la determinación de la prevalencia, a la detección y caracterización de la hipoacusia como expresión más severa y discapacitante, que permita su diagnóstico temprano y realizar propuestas de atención para mejorar la calidad de vida de las personas afectadas?

Este problema se enmarca en el **objeto de investigación**:

Tipo de SW y delineación de la hipoacusia como expresión fenotípica más severa, a partir de los casos identificados en el municipio Sandino, por el estudio de discapacidades mayores realizado en Cuba.

Objetivos:

1. Identificar el fenotipo SW en la población del municipio Sandino.
2. Describir las particularidades de segregación y de la expresión del tipo de SW identificado en las familias detectadas.
3. Describir la epidemiología del tipo de SW identificado en la población de Sandino.
4. Delinear las variaciones de la expresividad de la audición y de otras alteraciones otorrinolaringológicas en los pacientes con el tipo específico de SW identificado.

5. Valorar la repercusión social de la discapacidad auditiva en los individuos afectados.

6. Diseñar un algoritmo teórico-práctico para la atención integral de las personas y familias afectadas con SW desde la atención primaria de salud con impacto en los tres niveles de atención y prevención.

Diseño metodológico:

Método: Para realizar la investigación fue utilizado el método clínico epidemiológico como método particular de las Ciencias Médicas en combinación con otros métodos empíricos y teóricos. En algunas ocasiones fue necesario establecer la triangulación metodológica.

Tipo de investigación. El trabajo que se presenta se corresponde con un estudio de desarrollo, aplicado, longitudinal, descriptivo y observacional, con enfoque cualitativo y cuantitativo en el campo de las Ciencias Médicas, mediante un diseño de campo en dos etapas.

Se confeccionó un instrumento teórico-práctico a modo de algoritmo (Anexo 1) empleado desde la capacitación inicial del personal para la identificación del fenotipo Síndrome Waardenburg en la población del municipio Sandino, hasta la valoración de la repercusión social de la discapacidad auditiva en los individuos afectados. Esto permitió el desarrollo de la investigación y el cumplimiento de los objetivos propuestos. Basados en los resultados de su aplicación se propone un algoritmo de atención integral de las personas y familias afectadas con SW desde la atención primaria de salud con impacto en los tres niveles de atención y prevención.

Fueron elaborados instrumentos para recoger los datos necesarios, aplicados en las

diferentes etapas y un documento de consentimiento informado, como parte de los aspectos éticos que se tuvieron en cuenta para el proceso de investigación (Anexos 2 al 8).

El proyecto se ejecutó en el período de enero de 2008 a diciembre de 2012 en dos etapas: la primera desarrollada de enero a marzo de 2008 expuesta en el capítulo tres comprendió el estudio clínico epidemiológico, observacional y descriptivo de los familiares de los casos diagnosticados en el estudio de 2003 por el autor de la investigación y los integrantes de la red de Genética de Sandino; y por los médicos de familia previamente capacitados para la identificación de las dismorfias en la población de su consultorio (Anexo 2), mediante la búsqueda activa para establecer el diagnóstico inicial del fenotipo SW.

Se solicitaron los datos de los casos a los departamentos municipales de Genética que tuvieran individuos con la entidad investigada, para establecer o descartar la existencia de relaciones de parentesco con los casos con SW de Sandino a fin de seguir el posible origen común de la mutación.

Una vez realizado el proceso inicial, las personas identificadas como posibles afectados fueron examinadas por los especialistas capacitados para confirmar si el fenotipo se correspondía con el SW y se les aplicó una pesquisa auditiva. Se realizó el diagnóstico diferencial para la identificación de los diferentes tipos de SW o de otras entidades con fenotipos similares. Fueron confeccionados los árboles genealógicos correspondientes y seguidos por varias generaciones y analizados los criterios de segregación para la determinación del tipo de herencia (Anexos 9, 10, 11,12). Con estos datos se procedió al análisis de la prevalencia en el municipio.

La segunda etapa realizada de abril de 2008 a diciembre de 2012 expuesta en los

capítulos cuatro y cinco comprendió el estudio descriptivo, longitudinal, mediante un enfoque clínico, social y preventivo para la caracterización de la hipoacusia y otros elementos del SW que pudiesen detectarse, en las familias e individuos afectados en ellas. Fueron realizados los exámenes complementarios necesarios, se analizó cada variable con énfasis en la audición, se establecieron relaciones de asociación entre la hipoacusia y las características dismórficas del fenotipo SW.

Para la delineación de la audición y la valoración del defecto auditivo se realizaron los estudios pertinentes, que serán descritos en el capítulo correspondiente.

Se analizó la presencia de discapacidad en casos con hipoacusia profunda, así como su repercusión en importantes aspectos de la vida social mediante la aplicación de un instrumento elaborado al respecto (Anexo 13). Se realizaron atenciones de salud para resolver los problemas detectados y en base a los resultados obtenidos se realizó la propuesta de un algoritmo de atención y prevención en los tres niveles de salud.

Para el análisis estadístico se utilizó la estadística descriptiva y la estadística inferencial.

Los aspectos éticos de la investigación fueron tenidos en cuenta al explicar el consentimiento informado ya referido, el que fue leído y firmado en presencia de las personas investigadas o sus padres, con aplicación y respeto del principio de autonomía e independencia. En la investigación fueron observados desde su concepción el respeto a la dignidad de las personas, criterio ético fundamental, a su vez los principios básicos de la bioética paralelo a los nuevos enfoques que incluye tipos de participación en la investigación por parte de los involucrados, activa, equitativa y sostenible.

Para dar salida a cada objetivo específico se realizaron las siguientes tareas:

.Análisis de las referencias bibliográficas acerca del Síndrome de Waardenburg en el contexto internacional y en Cuba.

.Introducción de un algoritmo para el diagnóstico del fenotipo SW, su clasificación, determinación de la prevalencia y la caracterización clínico social.

.Propuesta de un algoritmo teórico- práctico para la atención integral de las personas y familias afectadas con SW desde la atención primaria de salud con impacto en los tres niveles de atención y prevención.

Aporte científico:

- Es la primera ocasión que se realiza una investigación del SW con un enfoque científico integral, clínico, epidemiológico, preventivo y social en la población de referencia.

- Es la primera oportunidad que se realiza una investigación de la hipoacusia como expresión más severa del SW tipo I y como causa de discapacidad a través de varios estudios especializados que posibilitaron la delineación de su presencia, lateralidad, localización topográfica, intensidad y estabilidad en el tiempo, así como su asociación con otras variables de la expresión fenotípica de este síndrome.

-Se asocia el efecto nocivo del ruido en el progreso de la severidad de la hipoacusia en el SW Tipo I en individuos con ojos de color claro.

-Se analizó la frecuencia de la expresividad y severidad de la hipoacusia por generaciones en dependencia de haber sido heredado de la madre o el padre.

Aporte práctico:

La experiencia de la identificación del SW desde la atención primaria de salud con participación de médicos de familia y el apoyo de la Red Nacional de Genética

Médica permitió el diseño de un algoritmo teórico-práctico para la atención integral de las personas y familias afectadas con SW desde la atención primaria de salud con impacto en los tres niveles de atención y prevención.

- Se establece la prevalencia del SW en un municipio cubano por primera vez, mediante un procedimiento de búsqueda activa de casos con esta condición genética, que puede generalizarse al resto de los territorios de la provincia y el país.

- Los resultados de la investigación, presentados en el informe final y las publicaciones realizadas, aportan información del SW para ser utilizada en la docencia en asignaturas como Otorrinolaringología, Genética y Dermatología.

Aporte social.

- Los problemas de salud detectados recibieron una solución total o parcial mediante atenciones médicas y de salud, produciendo una mejoría de la calidad de vida de los afectados y una disminución de la incidencia del síndrome mediante la adopción de una aptitud reproductiva responsable, respetando siempre la autonomía e independencia de las personas involucradas.

CAPÍTULO 1. ESTADO DEL ARTE DE LA TEMÁTICA A INVESTIGAR

1.1. El Síndrome de Waardenburg (SW) en el marco de las enfermedades raras.

Los síndromes malformativos o dismórficos son entidades que se definen por la asociación característica de un conjunto de defectos congénitos mayores y menores que, generalmente, tienen un origen genético. Estos cuadros, en su mayoría, se incluyen dentro del grupo de enfermedades raras (ER) definidas por una frecuencia menor de 1 caso por cada 2.000 habitantes. Un número cuyo umbral de máxima frecuencia se ha establecido en Europa en 5 personas afectadas por cada 10.000 individuos de la población.^{15,16}

Esa frecuencia tan baja ha sido la causa de que tradicionalmente no hayan sido consideradas como un problema de salud; lo que además dificulta o impide tener experiencia sobre las mismas y, por tanto, sobre su reconocimiento, el diagnóstico, el pronóstico y el manejo médico de las personas afectadas. Una situación que desde hace unos años se ha modificado, de modo que las ER son ahora visibles y objeto de gran interés sanitario y social.¹⁶

Es precisamente la baja prevalencia del SW la que lo ubica dentro de las denominadas enfermedades raras, 1/42 000 habitantes, y corresponde a 5-6% de los casos de hipoacusia neurosensorial sindrómica. Es la causa más frecuente de hipoacusia neurosensorial sindrómica con patrón de herencia autosómica dominante.^{2, 5,17}

1.2 Definición. El Síndrome de Waardenburg (SW) es una entidad genética caracterizada por hipoacusia neurosensorial congénita, rasgos dismórficos craneofaciales, como la distopia cantorum, sinofridia, puente y raíz nasal anchos con poco desarrollo de las alas nasales. Además presenta heterocromía del iris,

tanto completa como segmentaria o un iris azul intenso y alteraciones en la pigmentación de la piel y el cabello.¹⁻³

1.3. Antecedentes históricos. Los antecedentes del SW se remontan a lo planteado por Hammerschlag en 1907, y Urbantschitsch en 1910; que la heterocromía del iris y el albinismo parcial son mencionados como algo que ocurre como complicación de la sordomudez. En 1916 van der Hoeve describe una distopia cantorum en dos gemelas monocigóticas sordomudas. En 1947, Klein presenta un caso de una niña de 10 años de edad con sordomudez, albinismo parcial de la piel y el cabello, hipocromía del iris, blefarofimosis con hipertelorismo y la ausencia del ángulo naso frontal, hipertrichosis de las cejas, y múltiples anomalías asociadas (displasias osteomioarticulares).¹⁸

En 1951 Waardenburg definió el síndrome con las características expuestas en el epígrafe 1.2, pero en 1981 Shah presenta otro tipo de SW asociado a enfermedad de Hirschsprung.¹⁹

Existen además de las variantes clásicas, otras descritas genotípicamente, incluidas progresivamente en cada uno de los tipos y han aparecido los subtipos que son: SW Tipo I: 2q 36.1, SW Tipo II A, SW Tipo II B, SW Tipo II C 8p23, SW Tipo II D:18q11.21, SW Tipo II E:22q13.1, SW Tipo III:2q36.1, SW Tipo IV A:13q22.3, SW Tipo IV B:20q13.32, SW Tipo IV C:22q13.16.²⁰⁻²⁴

1.4 Fisiopatología. El desarrollo embrionario está sujeto a un estricto programa genético, donde parte de los genes se expresan en un intervalo relativamente corto de tiempo y además en las etapas intermedias y finales del proceso su

expresión es específica de los tejidos particulares. Cuando por alguna causa, uno de estos genes no se expresa en el momento y lugar adecuados, se producen anomalías que casi siempre se manifiestan por la ausencia de un órgano, un tejido o parte de estos.²⁵

El SW se trata de una neurocrestopatía, concepto introducido por Boland en 1974 para describir un grupo de enfermedades que aparecen por aberración en el desarrollo, migración y diferenciación de los melanocitos provenientes de la cresta neural.^{1,2}

Estas células se diferencian en células pigmentarias y neurales y forman parte del sistema nervioso autónomo, el plexo entérico y glándulas endocrinas. Entre las neurocrestopatías se incluyen, entre otras, la enfermedad de Hirschsprung, el Síndrome de Waardenburg y el piebaldismo.^{11, 26-28}

El origen genético de estos síndromes ha sido bien identificado: mutaciones en los genes PAX3, MITF, EDNRB, EDN3 y SOX10 causan los cuatro tipos del Síndrome de Waardenburg. Las mutaciones en PAX3 están asociadas al SW, pero el mecanismo de cómo la mutación de PAX3 causa el SW permanece desconocido.^{28, 30}

El color de la piel es el resultado de una sutil mezcla de pigmentos melánicos producidos por células especializadas, y otros pigmentos no melánicos. El análisis histológico de las estructuras afectadas en la piel, iris, cabello y órgano de Corti en los casos con SW muestra ausencia de melanocitos.^{17,27,28,31}

Bondurand y colaboradores han mostrado una interacción entre PAX3, SOX10, y MITF en la regulación del desarrollo de melanocitos, que afecta a la vía molecular entre la octava y la décima semanas de gestación y conduce a las

anomalías pigmentarias y auditivas vistas en el SW. Dada la marcada variabilidad en la expresión de las características fenotípicas entre los miembros de la familia que tienen la misma mutación, el papel potencial de los genes modificadores puede ser significativo, la expresión de EDNRB dependía de MITF. Además, encontraron que EDN estimula directamente la expresión de la pigmentación melanocítica de una manera dependiente de MITF.¹⁹

1.5 Principales genes: el SW se origina debido a una mutación que inactiva uno de los genes de la familia PAX. En los humanos, esta familia consta de, al menos, nueve miembros, nombrados de PAX 1 al 9. El gen relacionado con el origen del SW es el PAX 3, localizado en la región cromosómica 2q35.²⁵

El gen PAX 3 se expresa en la cresta neural en desarrollo y sus mutaciones producen una disminución o deficiencia en los melanocitos del pelo, los ojos, el oído interno, con albinismo parcial, heterocromía del iris y sordera neurosensorial. Es importante conocer que las anomalías de la pigmentación se deban a la ausencia funcional del gen MITF, que se expresa en las células pigmentarias, pero su expresión está controlada por PAX 3. De esta manera al faltar PAX 3 también se produce una deficiencia de la acción del MITF.²⁵

Se han identificado las mutaciones causantes de los diferentes tipos de la entidad y están vinculadas con los genes PAX3 (Tipo I), MITF, SNAI 2, SOX10 (Tipo II), PAX3 (Tipo III), EDNRB, EDN3 y SOX10 (Tipo IV) y otras mutaciones que han sido incluidas progresivamente en cada una de los tipos y han aparecido los subtipos del SW.^{2,32-34}

1.6 Patrón de herencia. El SW es una enfermedad rara de herencia autosómica dominante, por lo que existe un 50 % de riesgo de heredar la enfermedad en los

hijos de progenitores enfermos en los tipos I, II y III, el asociado a enfermedad de Hirschsprung (Tipo IV) se hereda como un rasgo autosómico recesivo cuando hay mutaciones en los genes EDNRB o EDN3, o como un rasgo autosómico dominante cuando es debido a la mutación del gen SOX10. Los miembros sanos no transmiten la enfermedad a sus descendientes.^{7,35,36}

En el mundo, la mayoría de los casos índice tiene un padre afectado. La descendencia de un individuo con SW tipo I tiene una probabilidad del 50% de heredar la mutación causante de la enfermedad.¹⁰

1.7 Expresividad y penetrancia. El SW tipo I muestra expresividad variable y su penetrancia es de 85 %. El examen cuidadoso del problema en individuos identificados sobre la base del árbol genealógico y análisis para mutación PAX 3, por lo general revela hallazgos sutiles (criterios menores). Por lo tanto, la persona con un familiar de primer grado afectado debe ser examinada muy de cerca. En siete miembros de una familia estudiada en Cuba con SW se observa la penetrancia completa y expresividad variable de la enfermedad.^{1,10,36}

1.8 Características clínicas.

1.8.1. Signos clínicos. Todos los tipos del SW comparten dos características dominantes: pérdida de la audición y cambios en la pigmentación (color) en la piel, el cabello y los ojos. El SW se caracteriza por signos clínicos típicos de la entidad como son hipoacusia neurosensorial congénita, los rasgos dismórficos craneofaciales, entre los que se encuentran la distopia cantorum, sinofridia, puente y raíz nasal anchos con poco desarrollo de las alas nasales, además presenta heterocromía del iris, tanto completa como segmentaria o un iris azul intenso y alteraciones en la pigmentación de la piel y el cabello.^{1,2}

1.8.2. Hipoacusia: La pérdida auditiva, signo más común del SW, ocurre en aproximadamente el 60% de los casos con Tipo I y en el 90 % con Tipo II. La pérdida auditiva es neurosensorial congénita, unilateral o bilateral con diferentes grados de intensidad.^{2,5,6}

En los casos con hipoacusia profunda se han encontrado anomalías en las medidas del oído interno del hueso temporal. Se reportó en 2013, que la incidencia de displasia de Mondini en el niño es 1:1 000-1:2 000, puede ser aislada o formar parte de otros síndromes entre los cuales está el Síndrome de Waardenburg.^{4,6,17, 37}

La ausencia de melanocitos en el oído interno contribuye en la fisiopatología de la hipoacusia en el SW. Estudios histopatológicos del hueso temporal en pacientes con SW muestran atrofia del órgano de Corti y de la estría vascular. Se ha observado una disminución, de grado variable, del número de células ganglionares de la cóclea.¹⁷

La hipoacusia posee una alta incidencia que aumenta conforme van apareciendo nuevas técnicas diagnósticas. Se ha reportado que alrededor de 260 millones de personas sufren de pérdida auditiva, de los cuales un 60% es de causa genética. La sordera congénita se define como la pérdida auditiva que se presenta en el momento del nacimiento y, por lo tanto, antes del desarrollo del habla. Es el trastorno sensorineural más prevalente en países desarrollados, con una incidencia de 1-3 niños por cada 1.000 recién nacidos vivos, de los cuales más del 50% son atribuibles a causas genéticas.^{8, 38-45}

La sordera se puede clasificar como sindrómica o no sindrómica, atribuible a causas genéticas o ambientales. Para clasificar la muestra con relación a la

cuantía de la pérdida auditiva se clasifica en: hipoacusia leve con pérdida auditiva de 20 a 40 db, hipoacusia moderada una pérdida auditiva de 40 a 60 db, hipoacusia severa una pérdida auditiva de 60 a 80 db e hipoacusia profunda una pérdida auditiva de más de 80 db.^{8,39}

En relación con el lenguaje la hipoacusia puede ser pre locutiva, perilocutiva o post locutiva, además se clasifica en unilateral o bilateral y en dependencia de la parte del aparato auditivo que se encuentre afectada se clasifica en conductivas, mixtas y perceptivas (estas pueden ser cocleares o retro cocleares). Se han descrito más de 400 síndromes que presentan déficit auditivo, que dan cuenta del 30% de los casos genéticos. La evaluación de un niño con sordera requiere de la participación de diversos especialistas, quienes deben coordinarse y entregar la información a la familia.^{8,48-52}

En el estudio de la hipoacusia del SW se debe establecer el diagnóstico diferencial con otras hipoacusias neurosensoriales congénitas o adquiridas mediante el examen físico y los estudios complementarios. Por ser una hipoacusia coclear siempre se debe tener presente a la hipoacusia inducida por ruido, que es la discapacidad prevenible más frecuente y puede ser causada por fuentes de ruido ocupacional y recreativo.⁴⁷

1.8.3. La hipoacusia como discapacidad.

1.8.3.1. Definición: La discapacidad auditiva se refiere al impedimento auditivo cuya severidad no permite a la persona percibir los sonidos y el lenguaje hablado, incluso usando audífono. La hipoacusia es una enfermedad incapacitante mayor en edades tempranas, de etiología multifactorial, cuyas secuelas pueden ser prevenibles mediante un diagnóstico y tratamiento

oportunos.^{39, 48}

La hipoacusia severa o profunda dificulta la comunicación. La comunicación es cualquier acto por el cual una persona da o recibe de otra persona información acerca de las necesidades personales, deseos, percepciones, conocimientos o estados afectivos.⁴⁸

La sordera es la pérdida de la capacidad para percibir y discriminar los sonidos y ruidos del medio ambiente, la presentan de forma congénita más de 2,6 por cada 10 000 niños y constituye la disfunción neurosensorial más frecuente en el humano. Se estima que más de 70 millones de personas en el mundo tienen una pérdida que afecta la comunicación normal. En Cuba, están registrados como sordos 23 620 individuos.⁴⁹

El sentido de la audición es esencial para mantener la relación con el entorno desde el nacimiento y constituye la vía habitual para adquirir el lenguaje, el que desempeña un papel central en el pensamiento y el conocimiento. Cuando la arquitectura cognitiva no está bien estructurada para que funcione eficazmente, el rendimiento académico se resiente y el aprendizaje autónomo es prácticamente imposible. Las dificultades acumuladas como consecuencia de la sordera llevarán al establecimiento de una discapacidad.^{49,50}

En Cuba se han dado pasos para el estudio de las personas con hipoacusia en general y del Síndrome de Waardenburg en particular, pero en esta entidad aún no ha sido suficientemente estudiada.^{12,51}

1.8.4. Criterios diagnósticos. Aunque el SW es un trastorno genético, los criterios para su diagnóstico son clínicos y se dividen en mayores y menores. Con la presencia de dos criterios mayores o uno mayor y dos menores es

suficiente para hacer el diagnóstico de la entidad.

Criterios mayores: hipoacusia neurosensorial congénita, anomalía en la pigmentación del iris, alteración pigmentaria del pelo (mechón blanco), distopia cantorum y familiar de primer grado afectado.^{5,35,38}

Criterios menores: Puente nasal ancho, hipertelorismo, conjunción de las cejas, encanecimiento prematuro del cabello y leucodermia.^{5,35,38}

1.8.5. Tipos del SW. Existen cuatro tipos clásicos. Después han sido encontradas nuevas mutaciones y han aparecido varios subtipos.

Tipo I: (Gen PAX3, locus 2q35). Lo distinguen rasgos dismórficos craneofaciales característicos como: la distopia cantorum, sinofridia, puente y raíz nasal anchos con poco desarrollo de las alas nasales, hipoacusia neurosensorial congénita, heterocromía del iris, tanto completa como segmentaria, o un iris azul intenso, pigmentación del cabello, blanco en cejas y pestañas y mechón blanco, además de canas prematuras.^{5,20, 30,52}

Tipo II: (Gen MITF, locus 3p14.1-p12.3). Rasgos similares al tipo I pero con ausencia de distopia cantorum.^{5, 22,23}

Tipo III: (Gen PAX3). Es menos común; también se llama Síndrome de Klein-Waardenburg. Los individuos con este tipo de SW tienen los rasgos comunes del tipo I, además afecta a las extremidades, impidiendo una completa flexión y presencia de deformidades (sindactilia). Se puede asociar retraso mental.^{5,24}

Tipo IV: (Genes: EDN3, EDNRB y SOX10). Llamado Shah-Waardenburg. Es muy raro y surge de la asociación de un SW de tipo II con la enfermedad de Hirschsprung, un trastorno congénito con afecciones graves neurológicas, sólo algunos pacientes con mutaciones en SOX10 pueden presentar afectación

nerológica adicional.^{5,21}

La deficiencia auditiva en los tipos I, III y IV suele permanecer estacionaria mientras que en el tipo II puede ser progresiva. En SW III las alteraciones óseas y musculares pueden ser incapacitantes y requerir tratamiento ortopédico y en el tipo IV es necesaria la cirugía para la enfermedad de Hirschsprung. El SW tiene patrón de herencia autosómica dominante, lo que significa que es suficiente con el gen de solo uno de los padres para que el niño resulte afectado.^{1,2,5, 32-34, 45.}

Otros defectos congénitos descritos hasta ahora que pueden aparecer asociados a las características de este síndrome son: meningocele, alteraciones cardíacas, atresia anal y malformaciones uterinas y vaginales, comunicación interventricular, hipospadía y criptorquidia bilateral.⁵

El tipo IV es el más infrecuente, está caracterizado por la asociación del SW tipo II con el megacolon agangliónico (Enfermedad de Hirschsprung).^{53,54}

1.9. Síndrome de Waardenburg en Cuba. Las primeras publicaciones sobre el SW en nuestro país se remontan a la década de los 60 del siglo XX.^{55,56}

Después ha pasado por una etapa intermedia, donde las escasas publicaciones solo señalan las características clínicas del síndrome, sin profundizar en la descripción detallada de cada una y sin realizar estudios de prevalencia en los territorios.^{1,14}

En un estudio realizado en niños atendidos en el Centro Auditivo de La Habana en el período 2006-2011 reveló un predominio de la hipoacusia neurosensorial bilateral profunda. El análisis de la distribución de pacientes según la manifestación clínica de la hipoacusia sindrómica muestra que el SW fue el más

observado entre los casos.¹²

En Cuba se han dado importantes pasos en la atención a las personas afectadas por hipoacusias severas o profundas, mediante el implante coclear (IC), este constituye la herramienta fundamental en el tratamiento. El objetivo del implante coclear es el desarrollo del lenguaje, por lo que mejora indiscutiblemente su calidad de vida.⁵⁷

En una investigación realizada sobre [hipoacusia de causa genética en cubanos con implante coclear](#), se identificó el origen genético en 33.8% de los implantados y dentro de las hipoacusias sindrómicas el SW fue el más representado.⁵¹

En los niños, los IC están indicados en hipoacusias neurosensoriales bilaterales con pérdidas medias superiores a 90 dB HL (500, 1000, 2 000, 4 000 Hz). A medida que ha aumentado la experiencia en el uso del IC y han mejorado las técnicas de diagnóstico, la edad tiene una tendencia a disminuir. Este es un factor determinante de los resultados post-implantación, debido a la existencia de un período crítico para la adquisición del lenguaje, que abarca los primeros años de vida.^{58,59}

En el año 2003, el Comandante en jefe Fidel Castro Ruz visitó la escuela de niños sordociegos «Abel Santamaría» y quedó sumamente impresionado con la realidad que enfrentaban estos niños, por lo que se propuso dar prioridad a la atención inmediata de, al menos la vía auditiva, a los que fuera posible atender con el objetivo de mejorar su calidad de vida. El 18 de febrero del 2005 se inicia el actual Programa de Implantes Cocleares.^{60,61}

El Implante Coclear ha sido una opción para el discapacitado auditivo. La motivación y dedicación de la familia en este proceso es fundamental para el progreso del implantado. Este mejora sus resultados auditivos y escolares, se logra su incorporación a la enseñanza general, así como su reinserción social, por lo que aumenta ostensiblemente su calidad de vida.^{60,61}

La rehabilitación puede durar años, y sus niveles van progresando en dependencia de varios factores, como la duración de la sordera, su aparición, la causa, el uso de audífonos previo a la implantación y la participación de la familia en la rehabilitación.^{58,59,71}

En resultados de investigaciones aisladas el SW se ha mostrado como una causa de hipoacusia severa o profunda, por lo que su estudio debe sistematizarse y los afectados deben ser incorporados al programa de implante coclear.⁵¹

1.10. Socialización y visibilidad. Para socializar los resultados de esta investigación, se han realizado cinco publicaciones que muestran los resultados de las características clínicas, epidemiológicas y sociales del SW en el municipio Sandino, provincia de Pinar del Río.⁶²⁻⁶⁶

Se han presentado diferentes trabajos de la investigación en jornadas profesoraes provinciales, jornadas científicas de Otorrinolaringología y en congresos nacionales y panamericanos de la especialidad. Esta producción científica ha permitido incrementar la visibilidad del SW de una forma integral y fundamentar la necesidad de la realización de este tipo de investigación sobre el síndrome en el territorio del municipio, para que posteriormente se puedan extender a otros territorios del país.

A pesar de las referencias analizadas sobre el SW, se considera que esta entidad no ha sido estudiada con todo el rigor científico que amerita el tema, pues en muchos artículos solo aparece la enumeración de los síntomas encontrados sin profundizar en su caracterización clínica epidemiológica. No se ha podido acceder a artículos sobre estudios de prevalencia en nuestro país desde los datos obtenidos en el estudio clínico genético del año 2003.

En otras ocasiones se accede solo a resúmenes o citas muy escuetas sobre este trastorno genético, sobre todo son escasos los artículos referidos al estudio profundo de la hipoacusia; y más escasos aun los que se refieren a esta como causa de discapacidad, así como la repercusión social de la misma en aspectos tan importantes como la comunicación, el nivel de escolaridad, el acceso al empleo y las acciones encaminadas a solucionar estos aspectos.

1.11. Escenario en el que se desarrolla la investigación. La investigación se desarrolló en el municipio Sandino de Pinar del Río, provincia del extremo occidental del país, el cual presenta una baja densidad poblacional con 38 139 habitantes distribuidos en un área de 1 718 kilómetros cuadrados, atendidos en 39 consultorios médicos. Cuenta con ocho consejos populares y 73 asentamientos poblacionales, muchos de difícil acceso, especialmente en la Península de Guanahacabibes, lo cual ha influido con anterioridad en la detección de todos los casos portadores del SW y la determinación de su prevalencia.

1.12. Conclusiones finales del capítulo.

En este capítulo se hizo referencia a todos los elementos teóricos relacionados con las características epidemiológicas y clínico genéticas que permitieron una mejor comprensión integral del SW y para detectar la presencia de la hipoacusia como

discapacidad. Se expuso cómo ha sido la evolución de su tratamiento en nuestro país, incluyendo la importancia del implante coclear en los afectados. Profundizar en el conocimiento de sus características permitió realizar la capacitación del personal necesario, para establecer el diagnóstico inicial del fenotipo SW y desarrollar el resto del estudio.

Se muestran argumentos suficientes para establecer la caracterización integral del SW, mediante el análisis detallado de cada signo, su clasificación según el tipo clínico de pertenencia y determinar si en los casos analizados existen otras características clínicas de la esfera Otorrinolaringológica no exploradas en la entidad hasta este momento. Se expone el contexto geográfico del extenso territorio del municipio Sandino y las características demográficas de su población.

Se argumenta la necesidad del diagnóstico en edades tempranas de los casos con hipoacusia severa y profunda que presenten SW para incorporarlos al programa de implante coclear y poder insertarlos en la vida social.

Se expone la contradicción entre la presencia de discapacidad vinculada a la hipoacusia severa y profunda y el escaso número de publicaciones sobre el estudio integral de la misma en esta entidad genética.

La ausencia de un algoritmo para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la discapacidad auditiva limita el manejo adecuado de los casos que la padecen.

CAPITULO 2: DISEÑO METODOLÓGICO GENERAL DE LA TESIS

2.1. Introducción al capítulo. En este capítulo se fundamenta la metodología elaborada para la realización de la investigación del SW desarrollada en el municipio Sandino, provincia de Pinar del Río, según los pasos previstos en las diferentes secciones del algoritmo diseñado al respecto. Partiendo de la identificación del fenotipo SW en la población del territorio, su clasificación, el estudio de la segregación y la determinación de la prevalencia, permitió la caracterización de la hipoacusia como expresión más severa del síndrome y como causa de discapacidad, su asociación con otros criterios de la expresión fenotípica del síndrome y la ejecución de atenciones de salud a los casos que lo necesiten.

2.2. Identificación del fenotipo SW. La primera actividad fue revisar las referencias bibliográficas actualizadas acerca del Síndrome de Waardenburg en el contexto internacional y en Cuba, para la capacitación del personal a participar en la investigación, por miembros de la red municipal y provincial de Genética Médica que incluyó a genetistas clínicos y másteres en asesoramiento genético.

Esta capacitación tuvo como antecedente el estudio clínico genético de 2003, durante el cual fueron identificados un número de individuos con discapacidad auditiva con criterios fenotípicos propios SW y que motivaron la presente investigación por su inusual frecuencia en el municipio Sandino, tratándose de una condición genética clasificada como rara por su baja prevalencia. También se tuvo en cuenta la expresividad variable del fenotipo y heterogeneidad genética del SW, ya referida en el capítulo de revisión de la literatura. Ambos aspectos constituyeron el eje central para la identificación de otros individuos emparentados o no con los ya identificados y con criterios fenotípicos de SW a tener en cuenta en la población objeto de estudio.

La capacitación se concentró en el adiestramiento a los médicos de familia, sobre la variabilidad de las dismorfias del fenotipo SW, referidas por el autor de la investigación, a fin de la identificación de estas, en la población atendida por estos en cada consultorio del municipio. A partir de los individuos con las características dismórficas del SW, identificadas por los médicos de familias en las poblaciones de cada de consultorio, los genetistas clínicos y asesores genéticos elaboraron el árbol genealógico de no menos de tres generaciones, con datos de nombres y ambos apellidos, que permitiera seguir la segregación e identificación de criterios del tipo de herencia y posible relación familiar con los casos previamente diagnosticados con SW en el registro de enfermedades genéticas del municipio, y de los que pudiesen aparecer durante el interrogatorio familiar.

A partir de los árboles genealógicos, todos los familiares e individuos con dismorfismos propios del fenotipo SW, fueron examinados e investigados por el autor, apoyado por especialistas en Genetista Clínica, Neurofisiología y Audiología, lo que permitió delinear las características de la audición de los mismos.

2.3. Tipo de estudio: Se trata de una investigación aplicada, mediante un estudio longitudinal, descriptivo, observacional, partiendo de los casos registrados con discapacidad auditiva con SW durante el estudio clínico genético del año 2003, el estudio de sus familiares y del resto de la población de los consultorios del municipio Sandino con fenotipo característico de esta entidad genética, mediante un enfoque clínico, epidemiológico, preventivo y social, realizado desde 2008 a 2012 mediante un diseño de campo en dos etapas:

La primera etapa de diagnóstico inicial, desarrollada de enero a marzo de 2008 para obtener los casos con diagnóstico de fenotipo SW en el municipio, a partir del estudio de los propósitos registrados previamente con esa entidad genética, para establecer

las características de la composición de sus genealogías y la determinación del patrón de herencia, para el posterior estudio de la hipoacusia y el resto de las variables del síndrome.

Paralelamente se desarrolló una búsqueda activa por los médicos de familia en la población de su consultorio ante la posibilidad de la existencia de otros casos no relacionados con los diagnosticados en el estudio del año 2003, durante la cual fue necesario establecer el diagnóstico diferencial con otras entidades con manifestaciones clínicas similares a las del SW, identificados por sus dismorfismos como fenotipo SW por los médicos de familia.

Todas las personas con características propias fenotipo SW o con probabilidad de haber heredado la mutación fueron evaluadas, se procedió a la pesquisa auditiva por la audiometría inicial y a la identificación de criterios mayores y menores que permitieran el diagnóstico y tipo de SW en los individuos y familias de la población objeto de estudio.

Para establecer la posibilidad real de un ancestro común para todos los árboles genealógicos identificados en el municipio, se solicitó consentimiento informado y la colaboración del Centro Provincial de Genética Médica de Pinar del Río, para acceder al registro de enfermedades genéticas bajo su custodia, con el objetivo de lograr identificar vínculos de parentesco con individuos y sus familias con el diagnóstico del síndrome en otros municipios y establecer las relaciones sanguíneas entre estos y las familias registradas en el municipio Sandino, a fin de analizar la segregación de una única mutación que de explicación a un tipo único de SW en ese territorio.

Para la conformación de la genealogía se obtuvieron testimonios a partir de informantes claves, cuyas informaciones a su vez fueron comprobados en sucesivas

entrevistas y evidencias de certificados y fotografías para comprobar su consistencia (Anexos 2, 9, 10, 11, 12).

La determinación de la tasa de prevalencia se obtuvo mediante la división del número de casos con SW finalmente identificados, entre la población de Sandino obtenida del censo del año 2008, el valor obtenido se multiplicó por 10 000. La proporción de afectados se obtuvo al dividir la población del municipio entre el número de casos con fenotipo SW identificados.

La segunda etapa realizada de abril de 2008 a diciembre de 2012 comprendió el estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo, mediante un enfoque clínico social y preventivo para la caracterización integral de la hipoacusia y el resto de los criterios del tipo SW en los casos finalmente detectados en el municipio Sandino. Fueron realizadas atenciones de salud para resolver los problemas de los afectados. La muestra quedó constituida por todos los individuos con diagnóstico de SW obtenidos en la primera etapa.

En esta etapa se exponen los resultados vinculados con los criterios diagnósticos mayores y menores de la entidad presentes en los casos analizados, caracterizando a la hipoacusia como variable principal de la cual se hace un detallado análisis, posteriormente se presentan otros signos de la esfera otorrinolaringológica y se analiza la asociación de la hipoacusia con otros criterios del síndrome. Se aplica un instrumento de diagnóstico para detectar discapacidad auditiva (Anexo 13) y se analiza su asociación con la comunicación, el nivel de escolaridad y el acceso al empleo. Por último, se exponen las atenciones de salud realizadas a los casos afectados y a partir de esta experiencia el diseño de la propuesta de un algoritmo de atención y prevención de salud vinculada en sus tres niveles.

2.4. Muestra. Como ya se ha referido en la introducción la muestra en la primera etapa estuvo integrada por los individuos previamente diagnosticados en el estudio clínico genético de 2003 y sus familiares vivos de primer, segundo y tercer grado, además de todos los individuos identificados por dismorfismos característicos del SW detectados en todas las áreas de salud del municipio que presentaron: separación del canto interno de los ojos, distopia del punto lagrimal, sinofris, raíz nasal ancha, punta nasal redondeada con orificios nasales pequeños y antevertidos, y poco desarrollo de la alas nasales, alteraciones de la pigmentación del iris, la piel o el cabello y la presencia de dismorfismo de la extremidades superiores. (Anexo 2). Esto permitió definir los casos con diagnóstico confirmado y tipo de SW.

En la segunda etapa la muestra estuvo constituida por los casos confirmados y clasificados de SW obtenidos de la etapa anterior.

2.5. Fuentes de información: Flujograma de la información (Anexo 14)

Como fuentes primarias se utilizaron herramientas de clasificación inicial para el estudio del SW, que recoge los datos de cada persona estudiada durante las diferentes etapas de la investigación en Sandino y de las personas con SW del resto de la provincia descritas previamente en los anexos correspondientes.

Como fuentes secundarias se tuvo acceso a las historias clínicas individuales de los miembros afectados por SW de la genealogía familiar en los consultorios médicos de la familia, fueron revisados los exámenes complementarios existentes en las mismas.

Con la intención de identificar el origen de la mutación, se accedió a la información sobre el SW en el registro de enfermedades genéticas del municipio de Sandino y del Centro provincial de Genética de Pinar del Río.

Fueron revisados los documentos necesarios en la parroquia de San Idelfonso de Guane y el registro civil de las Martinas (Anexos 10, 11,12). La información de las

características territoriales y de la población del municipio Sandino, así como los del resto de la provincia fue obtenida del registro de datos de la Oficina Provincial de Estadística de la provincia de Pinar del Río como fuente terciaria de información y del departamento de estadística de las dos aéreas de salud del municipio.

2.6. Método. Para realizar la investigación fue utilizado el método clínico epidemiológico como método particular de las Ciencias Médicas.

También fue necesario utilizar otros métodos generales para la obtención de la información como los métodos empíricos de la observación, la entrevista y el cuestionario, además de métodos teóricos como el análisis y síntesis, el método histórico lógico, el análisis documental y la utilización de informantes clave para obtener las historias de vida. En algunas ocasiones fue necesario establecer la triangulación metodológica.

2. 7. Variables y su operacionalización en relación con los objetivos planteados.

Variables relacionadas con la caracterización de las personas con Síndrome de Waardenburg en el Municipio Sandino.

Para el diagnóstico del fenotipo SW, su clasificación inicial y el análisis de las genealogías en la caracterización clínico epidemiológica se tuvieron cuenta las siguientes variables.

.Sexo: Masculino/femenino. Según el sexo biológico de la persona, definido por observación.

Edad: variable cuantitativa discreta, en años cumplidos.

.Familiar de primer grado afectado. Se consideró presente cuando se constató en padres, hermanos o hijos/hijas con la enfermedad

.Trastornos de pigmentación del cabello, piel, cejas, pestañas y bigote. Se consideró presente cuando se observaron en cualquier sitio de los antes mencionados

.Telecanto. Presente o ausente. Separación del ángulo medial de los ojos.

.Alteraciones de la pigmentación del iris. Presente o ausente. Iris de color azul brillante o Iris heterocrómicos.

.Color del iris. Presente relacionado con el color encontrado. Iris de color azul brillante, pardo, gris o de diferente color en ambos ojos.

.Sinofris. Presente si había hipertrichosis y conjunción de la porción medial de las cejas.

.Raíz nasal ancha. Presente o ausente. Se consideró presente cuando se comprobó al examen físico y se correspondió con el Índice de Waardenburg mayor de 1,95.⁶⁷

.Punta nasal redondeada, poco desarrollo de las alas nasales y orificios nasales pequeños antevertidos. Se consideró presente cuando al examen físico se detectaba poco desarrollo de las alas nasales y forma redondeada de la punta nasal con orificios nasales pequeños. La base alar: A) normal: 1-2 mm por dentro de dos líneas verticales trazadas de los cantos internos. B) ancha: Más de 2 mm. Punta nasal: a) Normal cuando presenta 75 % del ancho de la base alar (ala- ala); b) ancha: mayor del 75 %.⁶⁸

Distopia cantorum. Para determinarlo se utiliza el índice de Waardenburg propuesto por Arias y Mota, se calcula mediante la fórmula:

$$X = (2a - (0.2119c + 3.909))/c$$

$$Y = (2a - (0.2479b + 3.909))/b$$

$$W = X + Y + (a/b).$$

La distopia cantorum es la que identifica al tipo I del SW y está presente cuando el valor del Índice de Waardenburg es ≥ 1.95 .⁶⁷

.Variante clínica de SW. Se clasifican del tipo I al tipo IV según presencia de criterios mayores y menores. Con la presencia de dos criterios mayores o uno mayor y dos menores es suficiente para hacer el diagnóstico de la entidad. Criterios mayores: hipoacusia neurosensorial congénita, anomalía en la pigmentación del iris, alteración pigmentaria del pelo (mechón blanco), distopia cantorum y familiar de 1er. grado afectado.^{1, 2, 5, 17, 35,36}

Criterios menores: puente nasal ancho, hipertelorismo, conjunción de las cejas, encanecimiento prematuro del cabello y leucodermia.^{1, 2, 5, 17, 35,36}

.Para la presencia de hipoacusia se tuvo en cuenta:

.Hipoacusia presente: cuando se demostraba disminución de la acuidad auditiva. Se detectó mediante la realización de la audiometría tonal y la electro audiometría se clasificó la pérdida auditiva según el grado de intensidad en hipoacusia leve con pérdida auditiva de 20 a 40 db, hipoacusia moderada una pérdida auditiva de 41 a 60 db, hipoacusia severa una pérdida auditiva de 61 a 80 db e hipoacusia profunda una pérdida auditiva de más de 80 db.^{8,39}

Para la caracterización clínico social se tuvieron en cuenta.

Para la delineación de la pérdida auditiva se caracterizó su localización topográfica, lateralidad, intensidad, estabilidad de su intensidad en el tiempo, y diagnóstico diferencial mediante la realización de estudios supraliminares, neurofisiológicos y de imagen para complementar el examen físico.

.Reclutamiento. Se consideró presente cuando existió una mayor sensación sonora que percibe un oído con hipoacusia por lesión coclear respecto a un oído normal.

A partir del umbral discrimina muy bien las distintas variaciones del sonido mediante el test de SISI (Índice de Sensibilidad para Incrementos cortos de Intensidad).

. Las pruebas acumétricas: Weber, Rinne y Schwabach. Para complementar la clasificación del tipo de hipoacusia en conductiva, perceptiva o mixta según los resultados de cada examen.

Umbral audiométrico. Para establecer la intensidad de la pérdida auditiva. Ligera, moderada, severa y profunda.^{8,39}

. Hipoacusia variable. Se consideró presente cuando existió diferente intensidad de la hipoacusia entre uno y otro oído en los afectados bilateralmente.

. Índice de sensibilidad a incrementos cortos de intensidad (test de SISI). Variable según el porcentaje percibido por el paciente, entre 0 y 100 %. Patológico por encima de 40%.

. Potenciales evocados auditivos del tallo cerebral. Determina la presencia e integridad de la vía auditiva en dependencia del tipo de resultado en el número de ondas y los intervalos de latencia. Se clasificaron en respuestas normales cuando están presentes todas las ondas con morfología, latencias e intervalos normales. Las que no cumplieron estos requisitos se clasificaron como anormales

. Emisiones otoacústicas. Presentes y ausentes. Determina la presencia e integridad de las células ciliadas externas del órgano de Corti en dependencia de su presencia o ausencia. Ausentes en hipoacusias cocleares superiores a 40 decibeles.

Impedanciometría. Examen utilizado para probar la condición del [oído medio](#) y movilidad de la [membrana timpánica](#) y los huesecillos conductores del oído creando variaciones de [presión de aire](#) en el canal auditivo. El resultado se evalúa en dependencia de la curva obtenida.

.Otros signos descritos en el examen otorrinolaringológico y datos obtenidos de otros exámenes complementarios.

.Otros signos descritos en el examen otorrinolaringológico. Presente o ausente.
Posible presencia de otros signos o alteraciones morfológicas asociadas.

.Características radiológicas de los senos perinasales y región mastoidea.
Neumatizada o no neumatizada. Su presencia se determina por el tipo de neumatización (neumatizada o no) o la presencia de signos radiológicos directos o indirectos que indiquen presencia de enfermedad.

.Discapacidad auditiva. Presente o ausente. Impedimento auditivo cuya severidad no permite a la persona percibir los sonidos y el lenguaje hablado, incluso usando audífonos.^{39,48}

Para la descripción de las características sociales de los pacientes y familias afectadas vinculados a la presencia de discapacidad se tuvo en cuenta.

.Nivel de escolaridad. Primario, Secundario, Preuniversitario, Universitario, ninguno.

.Lenguaje oral. Capacidad que tienen los seres humanos para crear diversas formas de comunicación mediante un conjunto de sonidos articulados con los cuales el hombre manifiesta lo que piensa o siente.⁶⁹

. Comunicación. La comunicación es cualquier acto por el cual una persona da o recibe de otra persona información acerca de las necesidades personales, deseos, percepciones, conocimientos o estados afectivos. Presente o ausente⁴⁸

. Acceso a empleo. Presente o ausente. Derecho universal de las personas a tener un empleo que garantice su estabilidad económica.⁷⁰

.Para la atención y prevención del SW se propone un algoritmo con impacto e Interrelación de los tres niveles de atención de salud.

2.8. Particularidades del trabajo de campo. Realizado en los consultorios del médico de familia o en la visita al hogar, el estudio auditivo inicial se realizó en el centro auditivo provincial a los casos sospechosos. El trabajo de campo extendió de enero de 2008 a diciembre de 2012, primero en el interrogatorio a los casos diagnosticados con SW en 2003 y sus familiares, para la obtención de historias de vida relatadas por informantes clave y comprobadas en entrevistas sucesivas. Paralelamente fue investigada la población de cada consultorio del médico de familia y en los hogares de su radio de acción, mediante una búsqueda activa de personas con los rasgos del SW como ya se explicó anteriormente. La revisión documental se realizó en el centro provincial de Genética Médica, en la parroquia de San Idelfonso de Guane y el registro civil de Las Martinas, correspondiente al municipio Sandino, todo lo anterior se realizó para la detección de los casos con fenotipo SW, su clasificación clínica y la conformación de las genealogías.

La caracterización del SW en la segunda etapa fue realizada en los locales establecidos para los diferentes estudios en el policlínico Ernesto Guevara de la Serna de Ciudad Sandino, el Centro Auditivo Provincial, el Departamento de Neurofisiología del Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado" y el Centro de Orientación y Diagnóstico de Sandino que permitió concluir el estudio de esta etapa. En esta ocasión se procedió a la realización del examen físico Otorrinolaringológico y a la indicación de complementarios para la delineación de la hipoacusia como variable clínica principal de la investigación que incluyeron: examen físico, pruebas acumétricas, estudios de determinación del umbral auditivo por audiometría tonal liminar y electro audiometría (repetidos en el tiempo para comprobar la estabilidad o progresión de los resultados), así como también otros estudios para la evaluación de las pérdidas auditivas como potenciales evocados

auditivos de tallo cerebral de corta latencia (PEATC), estudios supraliminales como el Índice de Sensibilidad para Incrementos cortos de Intensidad. (S.I.S.I) y otros como las emisiones otoacústicas (EOA), impedanciometría y reflejo estapedial.

Fueron tomados los datos necesarios para establecer la severidad de la expresión clínica de la hipoacusia por generaciones y determinadas sus características en dependencia si fueron heredadas por vía materna o paterna.

En esa ocasión se tomaron fotografías parciales que no revelan la identidad de los casos de diferentes perfiles de la cara, cavidad oral, manos y pies.

Fueron indicados estudios de imagen para la determinación de posibles alteraciones del hueso temporal y de los senos perinasales.

Las personas con SW fueron consultados por el equipo multidisciplinario investigador en otras tres oportunidades.

Durante el segundo encuentro se realizó el análisis de los resultados de los exámenes complementarios indicados en la consulta anterior, se comenzó la indicación de atenciones médicas para la corrección de las diferentes alteraciones encontradas desde el punto de vista médico o quirúrgico. Fueron informados sobre la composición la genealogía y se realizaron actividades de asesoramiento genético.

Al concluir este encuentro se determinó por el grupo de investigadores la prevalencia del SW en el municipio de Sandino y se comparó con la del resto de los municipios de la provincia y las cifras reportadas internacionalmente.

En el tercer encuentro, al concluir la evaluación de los complementarios y aplicarse el instrumento de clasificación de la discapacidad auditiva para determinar qué personas la presentaban, previo consentimiento informado se procedió a establecer atenciones médicas y de salud para la solución de los problemas detectados, mediante la interrelación con el centro de orientación y diagnóstico del municipio, para entrenar a

los discapacitados auditivos y los familiares en el lenguaje de señas a quienes aceptaran aprenderlo mediante la aplicación del algoritmo diseñado al respecto.

Fueron establecidas las coordinaciones con el centro auditivo provincial y el grupo nacional de implante coclear para la atención a las personas con hipoacusia severa o profunda.

Se establecieron coordinaciones con la Asociación de Sordos de Cuba para la incorporación a esta organización de los portadores de hipoacusia. Con el Ministerio de Trabajo y Seguridad Social y el Ministerio de la Agricultura para ofertas de empleo.

La cuarta ocasión se empleó para repetir las pruebas audiométricas de umbral y compararlas con las anteriores para detectar si existió incremento, de producirse el mismo determinar cuál fue la causa y realizar las atenciones médicas pertinentes.

Para el desarrollo de este trabajo se tuvo en cuenta que persistieran inalteradas las condiciones técnicas, de equipamiento, de disponibilidad de reactivos, radiografías, así como el personal médico y técnico de las unidades que participaron en el mismo. Todo el personal recibió instrucción detallada de las características de síndrome a investigar, incluyendo los del centro de orientación y diagnóstico de Sandino.

2.9. Procesamiento y presentación de los datos. La utilización de la información acerca de los datos relacionados con el SW se logró mediante el programa Excel para el almacenamiento de los mismos. Lo anterior permitió la extracción de la información necesaria, para su presentación en tablas con distribuciones de frecuencia de las diferentes variables cualitativas, que fueron resumidas mediante porcentajes o como tasas por miles de habitantes para el cálculo de la prevalencia de SW.

2.10. Métodos estadísticos utilizados. Fue utilizada la estadística descriptiva y la estadística inferencial.

Estadística descriptiva. Las variables cualitativas fueron resumidas en frecuencias absolutas y relativas. En algunas ocasiones se compararon porcentajes.

Estadística inferencial. En los casos necesarios se utilizó la prueba de X^2 para las variantes individuales de expresión fenotípica en el color del iris y para medir la asociación de la hipoacusia con los trastornos de la pigmentación iris, dadas las escasas frecuencias al medir la asociación entre el color del iris y la presencia de hipoacusia hubo de utilizarse la corrección de Yates. Todas las pruebas inferenciales se realizaron al 95 % de certeza.

Al concluir el análisis estadístico se procedió a la interpretación de toda la información y a la redacción del informe final de la investigación.

2.11. Limitaciones del estudio. Se debe aclarar que en la comparación de la prevalencia obtenida en Sandino con la del resto de los municipios de la provincia de Pinar del Río donde aún no se ha realizado la búsqueda activa de casos con SW, en ellos están registrados los que se detectaron en el estudio clínico genético del año 2003 y, los que han sido incorporados paulatinamente al registro de enfermedades genéticas en cada territorio. Esto produce limitaciones en el estudio al utilizar diferentes métodos, pero son los datos reales registrados en esos territorios.

2.12. Conclusiones finales del capítulo.

En este capítulo se enfatizó en las características del diseño metodológico general aplicado para la realización del diagnóstico del fenotipo SW en la población de Sandino, de la delineación de la hipoacusia y otras características del SW mediante un enfoque epidemiológico, preventivo, clínico y social de las personas con la entidad, así como la sucesión de actividades desarrolladas en correspondencia con el desarrollo del algoritmo de diagnóstico del fenotipo SW, su clasificación clínica y el estudio de cada criterio, así como la determinación de la prevalencia en el territorio y

la realización de atenciones de salud para el cumplimiento de los objetivos trazados mediante la combinación de varios métodos.

Se destaca la importancia de la capacitación del médico de familia por los miembros de la red de Genética de Sandino en los elementos necesarios para la realización de la observación encubierta estructurada, combinación realizada por primera vez en una búsqueda activa de individuos con SW en la población de cada consultorio, que demostró su efectividad en la detección de los casos afectados, apoyando el trabajo de los miembros de la red municipal de Genética Médica y al autor de la investigación, que posibilitó la determinación de forma exacta de la composición de cada genealogía y de la prevalencia de la entidad en un territorio del país.

También fue capacitado un grupo de especialistas en los aspectos teóricos del SW, para apoyar la realización del diagnóstico positivo y la clasificación clínica de los afectados. Fue descrita la forma de obtención y procesamiento de los datos obtenidos de las diferentes fuentes de información, así como los procedimientos estadísticos utilizados.

Se expone la necesidad de proponer un algoritmo- teórico práctico para la atención integral de las personas y familias afectadas con SW desde la atención primaria de salud con impacto en los tres niveles de atención y prevención.

CAPÍTULO 3. CARACTERIZACIÓN CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICA DEL SW EN LA POBLACIÓN DEL MUNICIPIO SANDINO.

3.1 Introducción al capítulo. En este capítulo se presentan los resultados relacionados con la identificación del fenotipo SW en la población del municipio, la determinación del tipo de SW, el análisis de segregación a partir de un propósito y en las familias detectadas y la epidemiología del SW en el municipio Sandino.

3.2. Objetivos.

1. Identificar el fenotipo Síndrome Waardenburg en la población del municipio Sandino.
2. Describir las particularidades de segregación y de la expresión en las familias detectadas.
3. Describir la epidemiología del tipo de SW identificado en la población de Sandino.

3.3. Resultados de la caracterización clínico epidemiológica.

La metodología para cumplir con los objetivos propuestos ya se describió en el capítulo dos.

3.3.1. Población objeto de estudio para diagnóstico del SW el municipio.

La investigación comenzó por los seis primeros casos identificados en el estudio de discapacidades realizado en el 2003, por presentar discapacidad auditiva. A partir de ellos fueron examinados todos los familiares de primer segundo y tercer grado de esas familias que residían en el municipio.

Con el propósito de comenzar la pesquisa de estos dismorfismos del SW en la población de cada consultorio médico, se incorporaron a la investigación 39 médicos de familia previamente capacitados para identificar los dismorfismos del fenotipo SW en un total de población de 37 295 personas examinadas, del registro de

población del municipio Sandino de la Oficina Nacional de Estadística en la provincia Pinar del Río.

3.3.2. Diagnóstico inicial de fenotipo SW en la población de Sandino.

Al concluir la investigación de los casos registrados en 2003 con SW y sus familiares y la búsqueda activa inicial realizada por los médicos de familia, fueron identificadas 43 personas que presentaron algunas características fenotípicas de acuerdo con el entrenamiento recibido, como se observa en la tabla uno.

3.3. 3. Identificación del fenotipo SW.

A partir de los seis propósitos con fenotipo SW y sordera, fueron identificados otros familiares con dismorfismos del SW, fueron examinados 18 familiares de primer grado, 16 familiares de segundo grado y 181 familiares de tercer grado o parentesco más lejano, para un total de 221 personas.

En la pesquisa a la población no aparentemente emparentada realizada por los médicos de familia se identificaron 43 con dismorfismos frecuentes en el SW, de los cuales 17 sin vínculos familiares con los seis propósitos identificados durante el estudio del año 2003.

La tabla uno expone las características fenotípicas identificadas en los 26 individuos con antecedentes familiares y en los 17 sin estos antecedentes.

Como puede observarse en la tabla uno, 26 individuos de los 43 (60, 46 %) identificados con algún tipo de dismorfismo del fenotipo SW, tuvieron además familiares de primer grado también con fenotipo SW. En los 26 coincidieron cuatro de los dismorfismos que identifican al SW, el resto de las dismorfias estuvo presente con una frecuencia relativa menor.

Tabla 1. Presencia de dismorfismos en los 43 individuos identificados por la áreas de salud y el personal de genética.

Características fenotípicas	En el SW	Piebaldismo
Telecanto	26/26	
Raíz nasal ancha	26/26	
Punta nasal redondeada	26/26	
Poco desarrollo de las alas nasales	26/26	
Mechón blanco del cabello	19/26	17/17
Alteraciones pigmentarias del iris	13/26	
Sinofris	9/26	
Manchas cutáneas hipopigmentadas	2/26	10 /17
Con familiares de primer grado	26/26	
Total 43	26	17

Con la presencia de esas características fenotípicas fue suficiente para establecer el diagnóstico de fenotipo SW.

Aunque la mayoría de los casos fueron diagnosticados en un rango de edad después de los ocho años, en dos casos el SW fue diagnosticado en las primeras semanas después del parto como se muestra en la tabla dos.

Tabla 2. Rango de edades en los casos diagnosticados con SW.

Signos n=26	< 1año.		1 - 10 años		11 - 18 años		> 18 años	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Telecanto	2	7,69	1	3,84	1	3,84	22	84,61
Raíz nasal ancha	2	7,69	1	3,84	1	3,84	22	84,61
Punta nasal redondeada	2	7,69	1	3,84	1	3,84	22	84,61
Poco desarrollo de las alas nasales	2	7,69	1	3,84	1	3,84	22	84,61
Mechón blanco del cabello	1	3,84	1	3,84	1	3,84	16	61,53
Alteraciones pigmentarias del iris	1	3,84	-	-	1	3,84	11	21,30
Sinofris	-	-	-	-	-	-	9	34,61
Manchas cutáneas hipopigmentadas	1	3,84	-	-	-	-	1	3,84

Esto resalta la importancia de mantener la búsqueda de los dismorfismos desde los primeros exámenes fenotípicos después del primer mes del nacimiento, para evadir evaluaciones cualitativas de dismorfismos que podrían estar encubiertos con las deformidades propias al pasar el niño por el canal del parto.

3.3.4. Clasificación clínica de los casos según la presencia de los criterios correspondientes a cada tipo del SW.

En la tabla tres se exponen los criterios fenotípicos que permiten la clasificación a nivel de observación de los cuatro tipos de SW, y se describen los dismorfismos de los 26 casos detectados.

Tabla 3. Criterios utilizados para clasificar los casos con SW como tipo I.

Casos con SW n=26	No	%	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV
Criterios mayores						
Distopia cantorum	26	100	X	—	X	—
Familiar de primer grado afectado	26	100	X	X	X	X
Mechón de cabello blanco	19	73,0	X	X	X	X
Hipoacusia neurosensorial	16	61,5	X	X	X	X
Alteraciones pigmentarias del iris	13	50,0	X	X	X	X
Criterios menores						
Raíz nasal ancha	26	100	X	X	X	X
Poco desarrollo de las alas nasales	26	100	X	X	X	X
Sinofris	9	34,6	X	X	X	X
Manchas cutáneas hipopigmentadas	2	7,69	X	X	X	X
Alteraciones musculoesqueléticas de miembros superiores	—	—	—	—	X	—
Enfermedad de Hirschsprung	—	—	—	—	—	X

Todos los casos diagnosticados con SW presentaron la distopia cantorum, que se comprobó al determinar en cada persona identificada con este dismorfismo el índice de Waardenburg propuesto por Arias y Mota, que resultó ser mayor de 1,95 en todos los casos afectados, lo que descarta el SW tipo II que tiene un índice menor de 1,95. (Ver descripción en el Capítulo dos de diseño metodológico general de la tesis y el Anexo 15).

Al descartar las lesiones músculo esqueléticas típicas del tipo III y la enfermedad de Hirschsprung en el tipo IV, se consideró que los 26 con antecedentes de familiares de primer grado también afectados, responden a los criterios típicos del tipo I del SW y como tal fueron clasificados.

Al concluir que los casos detectados son fenotipo SW tipo I, salta una pregunta ¿Siendo esta condición genética de baja frecuencia es posible que en el municipio Sandino existan varias familias con mutaciones alélicas para el tipo I?

3.4. Particularidades de segregación y de la expresión del SW tipo I identificado en las familias detectadas.

3.4.1. Análisis de la genealogía de los casos con SW tipo I. Proporción de afectados en la descendencia familiar tomado del Árbol genealógico. (Anexo 9)

Las informaciones obtenidas de los informantes clave y el análisis documental permitió determinar que se trata de una sola genealogía familiar, formada a partir de un primer afectado conocido establecido en el territorio del actual municipio de Sandino y compuesta por un total de 238 personas, de las cuales 38 han presentado el SW, actualmente existen 221 personas vivas de los cuales 26 tienen la entidad genética como se observa en la tabla cuatro.

Tabla 4. Casos afectados por SW en la genealogía.

Total de casos de la genealogía	Total de afectados por SW	Frecuencia relativa	Total de casos vivos	Afectados	Frecuencia relativa
238	38	15,9 %	221	26	11,7

El análisis de segregación de la mutación en el árbol genealógico en seis generaciones permitió identificar criterios propios de una herencia autosómica dominante.

3.5. Prevalencia del SW tipo I en el municipio Sandino.

Como se observa en la tabla cinco, la prevalencia de SW tipo I en el municipio Sandino es de uno por cada 1 466 habitantes.

Tabla 5. Prevalencia del SW en el municipio Sandino.

Población objeto de estudio:	Investigadas	%	Casos con SW	Tasa x cada 10 mil habitantes	Prevalencia (38 139/26)
38 139 habitantes	37 295	97,5	26	6,81	1/1 466,8

Resalta la cifra de un afectado cada 1 466,8 habitantes, lo que es 29 veces más frecuente que lo reportado internacionalmente que es de un afectado cada 42 000 habitantes.^{2,5,17}

Desde el punto de vista práctico fue analizado si existió incremento en el diagnóstico de la entidad en el territorio, como se muestra en la tabla seis.

Tabla 6. Diferencia entre los casos registrados antes y los diagnosticados después de la investigación en Sandino.

Población	Casos registrados como SW antes de la investigación	Tasa x cada 10 mil habitantes	Casos registrados después de la investigación	Tasa x cada 10 mil habitantes
38 139 habitantes	6	1,57	26	6,8

En este caso la búsqueda activa de afectados aportó un considerable incremento en las cifras de prevalencia desde el punto de vista práctico, lo que constituye un resultado significativo.

3.6. Comparación con la prevalencia de otros municipios.

Al concluir el estudio de la prevalencia en el municipio, se accedió a la base de datos de enfermedades genéticas del Centro Provincial de Genética Médica de Pinar del

Río. Mediante esa fuente se obtuvieron los datos necesarios para establecer la prevalencia de la entidad en el resto de los municipios de la provincia.

En ellos actualmente existen un total de 16 casos con SW, en una población de 551 511 habitantes, esto representa una proporción de un afectado por SW cada 34 469 personas, muy por debajo de la obtenida en Sandino. (Anexo 16. Mapa 1)

Al sumarse los 26 casos con SW diagnosticados en el municipio Sandino a los 16 del resto de la provincia, hacen un total de 42 personas afectadas por el SW en Pinar del Río. La prevalencia de toda la provincia es de un afectado por SW cada 14 039 habitantes.

3.7. Discusión.

En el diagnóstico inicial del fenotipo SW estuvo presente en 26 personas, en base a los resultados obtenidos expuestos en la tabla uno. Fue muy útil la presencia del telecanto, la raíz nasal ancha y el poco desarrollo de las alas nasales como las dismorfias más representativas para el diagnóstico inicial, fáciles de reconocer por el profesional informado al respecto, el resto de las características fenotípicas aunque en menor proporción también contribuyeron al diagnóstico.

Para el diagnóstico inicial del SW se tuvo en cuenta la aparición desde las primeras etapas de la vida de los criterios principales y secundarios del SW, lo cual según consideran Milunsky y Fernández entre otros ayuda a la facilidad, rapidez y precisión del diagnóstico.^{5,7,35,38}

Como se expone en la tabla dos, en dos casos fue detectado el fenotipo SW en las primeras semanas después del nacimiento por el médico de familia previamente capacitado para la identificación de las dismorfias del síndrome, esto podría valorarse como fortaleza para el diagnóstico del SW, pues así se comportó en la muestra analizada expuesto en la tabla dos. Este elemento que se puede tener como

referencia para la realización de futuras investigaciones del SW en otras regiones del país, o de otras enfermedades genéticas de baja prevalencia posibles de identificar mediante rasgos físicos.

Fue necesario establecer el diagnóstico diferencial con otras entidades genéticas como el piebaldismo que también presenta cambios anormales en la coloración de la piel.^{27,28,31}

El piebaldismo es un trastorno congénito poco frecuente que se caracteriza por presentar un mechón blanco frontal, rasgo más común de la entidad y áreas de leucodermia desde el nacimiento, estables a lo largo del tiempo.^{27,28,31}

En la investigación el mechón blanco estuvo presente en todos los casos con piebaldismo, las manchas hipopigmentadas en el resto del cuerpo con su típico patrón de distribución estuvo presente en una proporción menor. La ausencia de los criterios característicos del SW y de lazos familiares con los 26 individuos diagnosticados con el síndrome, descartaron los 17 casos que se correspondieron con el piebaldismo.

Para la clasificación clínica de los afectados en uno de los cuatro tipos del SW se tuvo en cuenta la presencia de los diferentes criterios mayores y menores identificados y el resultado del índice de Waardenburg como se mostró en la tabla tres.

La heterogeneidad genética del SW de los tipos I al IV y la coincidencia de dismorfismos que caracterizan al SW y la expresividad variable en cada uno de ellos dificultan el diagnóstico a nivel del fenotipo, por lo que se ha sugerido el uso de criterios denominados mayores y menores para su diagnóstico a nivel fenotípico. La expresividad variable de cada uno de los cuatro tipos descritos, en los afectados

en una misma familia constituye un verdadero reto para los especialistas en genética clínica, que se apoyan en la descripción clínica de todos los afectados, cuando no se trata de una nueva mutación. ^{4-9, 39}

Uno de los criterios utilizados es la distopia cantorum que permite evaluar los tipos I y III, en los tipos II y IV está ausente este dismorfismo, como se observa en la tabla tres, donde se describen los rasgos dismórficos. El tipo III presenta compromisos músculo esquelético de extremidades y el tipo IV enfermedad Hirschsprung, estos elementos permiten hacer una buena exclusión entre los cuatro tipos. ¹⁸⁻²⁴

Se ha reportado que el fenotipo del SW es variable, incluso dentro de la familia. Los tipos más frecuentes son el I y el II. ^{5,19,20,22}

Después de la determinación del Índice de Waardenburg, que resultó ser mayor de 1,95 en los casos afectados y de descartar las lesiones músculo esqueléticas típicas del tipo III, y la enfermedad de Hirschsprung en el tipo IV, se consideró que los casos responden a los criterios típicos del tipo I del SW y como tal fueron clasificados.

El tipo II presenta rasgos similares al tipo I, pero con ausencia de distopia cantorum por lo que fue descartado. ^{5,19,20,22}

En las personas afectadas con el tipo I pueden estar presentes todos los criterios mayores y menores del síndrome, pero el rasgo que las distingue es la distopia cantorum. ⁶⁷

Plantear Milunsky y diferentes ediciones de la herencia mendeliana en el hombre (OMIM) que el tipo III es menos común; fue nombrado como Síndrome de Klein Waardenburg. Los individuos con este tipo de SW tienen los rasgos comunes del tipo I, pero además afecta a las extremidades, impidiendo una completa flexión, y puede presentar deformidades como la sindactilia. En ocasiones se puede asociar con retraso mental. ^{5,18,24}

Afirman Touraine, Llallire entre otros que el tipo IV es muy raro y surge de la asociación de un SW de tipo II con la enfermedad de Hirschsprung, un trastorno congénito con afecciones graves neurológicas.^{5, 19,21}

Según Milunsky, Fernández y Fang Wu todos los tipos de SW comparten dos características: la pérdida de la audición y los cambios en la pigmentación en la piel, el cabello y los ojos. Se puede presentar un mechón de pelo blanco en una cabeza de cabello normalmente oscuro y casi siempre pueden tener una separación amplia de los ángulos internos de los ojos. La pérdida de la audición ocurre con más frecuencia en personas con el tipo II que con el tipo I de la enfermedad.^{5, 7,11}

Según los resultados los diferentes grados de hipoacusia encontrados en los casos analizados se deben a la expresividad variable. Lo anterior concuerda con las investigaciones que plantean que los pacientes con SW se caracterizan por presentar hipoacusia neurosensorial congénita de grado variable.^{4,5,17}

Al revisar las características clínicas de pacientes con SW, Tamayo discute el programa de pesquisaje para el SW en Colombia y detalla el porcentaje de cada manifestación clínica, encontrando: hipoacusia neurosensorial de 47-58%, heterocromía de iris de 15-31%, mechón blanco de pelo de 43-48%, hipopigmentación de la piel de 22-36%, raíz nasal ancha de 52-100%. Se ha reportado que el fenotipo del SW es variable, incluso dentro de la familia.⁷¹

Los resultados del estudio en Sandino están por encima en cuanto a la hipoacusia, la heterocromía del iris, en el mechón blanco del cabello, la raíz nasal ancha y la punta nasal redondeada, por debajo en la hipopigmentación de la piel. Con la sinofridia no ocurre lo mismo, Tamayo reporta entre 63% - 73%, muy por encima de lo encontrado en Sandino que muestra solo el 34,6%.⁷¹

Se consideró que esos resultados están en correspondencia con la expresividad variable del SW, independientemente de la región geográfica investigada y de la metodología empleada.^{7-11, 35}

Análisis de segregación. Para el estudio de las particularidades de segregación y de la expresión del SW tipo I identificado en las familias detectadas mostrado en la tabla cuatro fue necesario el análisis detallado de la información. Se realizó la elaboración de los árboles genealógicos a partir de los 26 individuos con criterios fenotípicos de SW tipo I, para lo cual fue necesario el análisis de los datos obtenidos a partir de cada uno de ellos en un minucioso interrogatorio, donde se pudo comprobar que todos pertenecían a una descendencia familiar común.

El total de miembros vivos de la genealogía familiar es de 221 personas, los cuales fueron examinados en su totalidad, después de descartar en ellos la presencia de signos menores que pudiesen pasar inadvertidos en la búsqueda inicial, se ratificó que son 26 los afectados por SW. De esta manera además de certificar que se trataba del SW tipo I, partiendo de que en el gen PAX3 se han caracterizado mutaciones que causa el síndrome de Waardenburg tipo I, y de que una mutación es una alteración permanente en la estructura del ADN que se transmite de generación en generación, hay elementos para sugerir que, los casos con SW tipo I del municipio de Sandino presentan la misma mutación en todos ellos.^{5,25}

Como se describió en el capítulo del diseño metodológico empleado en la investigación, que permitió construir el árbol genealógico expuesto, en el cual fue posible llegar hasta un ancestro común para las familias detectadas y descartar relaciones de sangre con los casos de otros municipios mediante el análisis documental.

En el análisis del árbol genealógico (Anexo 9) compuesto por seis generaciones con un total de 238 personas a partir de un individuo con SW, de las cuales 38 han presentado el síndrome, actualmente existen 221 personas vivas de los cuales 26 tienen la entidad genética y se comprobó la presencia de un patrón de herencia autosómico dominante, el cual es el característico del SW tipo I.

Cuando en una familia se logra identificar criterios que corresponden a una herencia mendeliana, implica que se ha dado un paso para su asesoramiento.⁷²

El análisis de la prevalencia en Sandino en la tabla cinco, mostró un resultado de un afectado cada 1 466,8 habitantes que representa una cifra 29 veces más frecuente que lo reportado internacionalmente por Teixeira Naia y otros autores que es de 1 en 42 000.^{2,17, 73}

Esto debe estar relacionado con la metodología empleada; demostrando que el diagnóstico de la enfermedad se vio favorecido por la eficiencia del método de la búsqueda activa del SW.

Desde el punto de vista práctico la investigación contribuyó de manera considerable al diagnóstico de la entidad en el territorio según los datos de la tabla seis. Si tenemos en cuenta que en el registro de enfermedades genéticas del municipio solo existían seis individuos diagnosticados como SW antes de la investigación del total de 133 discapacitados auditivos del municipio, obtenida durante el estudio clínico genético del año 2003, se nota un considerable incremento de casos mediante la búsqueda activa, previa capacitación del personal que la realizó, lo que se debe tener en cuenta en futuras investigaciones de la entidad en otros territorios del país.

Comparación con la prevalencia de otros municipios de la provincia de Pinar del Río.

Al concluir el estudio de la prevalencia en el municipio, se solicitó a cada municipio con casos afectados por SW que se les llenara una encuesta para establecer sobre

todo la existencia de parentesco con las personas afectadas en Sandino. Lo anterior permitió descartar la presencia de relaciones de familia entre los casos de Sandino con los del resto de la provincia y sugerir un efecto fundador en la genealogía investigada en Sandino, que unido a la permanencia de los casos afectados por el SW en el territorio del municipio fundamenta la alta prevalencia detectada, muy superior a la reportada internacionalmente.

Mediante esa fuente se obtuvieron los datos necesarios para establecer la prevalencia de la entidad en el resto de los municipios de la provincia, la cual está muy por debajo de la obtenida en Sandino. Esto obedece a que en el resto de los municipios de la provincia de Pinar del Río aún no se ha realizado una búsqueda activa del SW.

3.8. Conclusiones finales del capítulo.

La identificación del telecanto y el dismorfismo nasal resultaron los rasgos dismórficos mejor identificados y de mayor valor para la identificación del fenotipo SW lo que permite sugerir su utilización a modo de pesquisa poblacional.

La presencia de los dismorfismos desde las primeras etapas de la vida que distinguen al fenotipo SW, en especial el telecanto, y los antecedentes de familiares de primer grado afectados constituyeron la piedra angular para la pesquisa del fenotipo SW y el diagnóstico de SW tipo I en el presente estudio.

La conducción organizativa del trabajo constituye una evidencia de fortaleza potencial de lo que se puede realizar en términos epidemiológicos desde el nivel comunitario, ya que permitió determinar por primera vez en el país la prevalencia del SW Tipo I, que en Sandino es 29 veces más alta que la reportada hasta el momento a nivel internacional.

CAPÍTULO 5. ALGORITMO TEÓRICO PRÁCTICO PARA LA ATENCIÓN INTEGRAL DE LAS PERSONAS Y FAMILIAS AFECTADAS CON SW TIPO I DESDE EL NIVEL PRIMARIO DE SALUD CON IMPACTO EN LOS TRES NIVELES EN LA PREVENCIÓN, EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO. (ANEXO 19)

5.1. Introducción al capítulo. Según los resultados obtenidos en los capítulos anteriores la tendencia debe ir encaminada a la prevención del SW tipo I, mediante el incremento del conocimiento de esta condición genética en los casos que la padecen, sus familiares y también a los profesionales que los atienden, con el objetivo fundamental de contar con todos los elementos necesarios para conducir el asesoramiento genético en sus tres niveles de prevención: prevención primaria preconcepcional, al poner en conocimiento de las parejas en riesgo suficiente información para que tomen aptitudes reproductivas responsables, a nivel de prevención secundaria para lograr la detección temprana de la hipoacusia severa y profunda como causa de discapacidad y a nivel de prevención terciaria, esta última basada en la experiencia de esta investigación como se expone a continuación.

La presencia de hipoacusia severa o profunda causó una discapacidad auditiva que provocó dificultades severas en la comunicación de los afectados, limitando la escolarización de los casos y su acceso al empleo. Con la intención de disminuir su repercusión en la esfera social, se insertó al algoritmo un grupo de recomendaciones dirigidas a las atenciones médicas en los niveles primario, secundario y terciario de salud. También fue necesario establecer coordinaciones con otras entidades como el MTSS, el MINAGRI y la ANSOC del territorio que permitieran la integración gradual de las personas afectadas a la sociedad.

A los resultados de este algoritmo que comenzó durante la investigación se le ha dado continuidad en el tiempo.

5.2. Objetivo:

-Diseñar un algoritmo teórico-práctico para la atención integral de las personas y familias afectadas con SW desde la atención primaria de salud con impacto en los tres niveles de prevención y atención.

5.3. Resultados.

5.3.1. Actividades de prevención.

A partir de la experiencia obtenida en la realización de los capítulos anteriores, fueron identificadas:

.La necesidad de coordinación entre el médico de familia y el asesor genético de los 39 consultorios involucrados

.Mantener las carpetas con los registros médicos y evolutivos con dos copias, una para los afectados y otra para el registro del asesor genético y del médico de familia de modo tal que la salida de alguno de los miembros de este dúo, no afecte la continuidad de la atención preventiva prevista.

.Identificar, por el genetista clínico y mantener a nivel comunitario, por el asesor genético el registro de individuos en edad de reproducción con riesgo genético de recurrencia de esta enfermedad.

Una vez analizados todos los elementos del algoritmo se realizaron acciones de asesoramiento genético a las familias para la prevención del SW en otros nacimientos, respetando siempre el criterio y la decisión de la pareja.

Durante el período analizado de 2008 al 2012 de 16 individuos y sus parejas en edad reproductiva con alto riesgo de recurrencia, solo se produjeron cuatro nacimientos, resultando afectados dos de ellos por esa condición genética, por lo que se consideró como satisfactoria la labor de asesoramiento realizada, si lo comparamos por ejemplo con la descendencia de la segunda generación de sus antepasados.

Se reiteró a los padres de los casos nacidos con SW tipo I sobre la importancia de la audiometría de pesquisa, ante la posibilidad de que sus hijos presenten el 60 % de probabilidad de un defecto auditivo de determinada intensidad y a los portadores de hipoacusia, sobre el peligro de la exposición al efecto nocivo del ruido por la posibilidad real del incremento de la intensidad de su pérdida auditiva.

El médico de familia informó sobre los cuatro embarazos donde uno de los padres presentó el SW al asesor genético de su área, este garantizó el seguimiento por el departamento de genética y la realización de todas las actividades previstas al respecto desde el punto de vista genético a las cuatro embarazadas, así como del seguimiento por Obstetricia y del resto de las especialidades que se necesitaron inter consultar.

Fueron realizados los ultrasonidos previstos en el programa así como de otros estudios necesarios para la detección de defectos congénitos que ha sido descrita su presencia asociada al SW, publicado en la literatura para la adopción de las medidas pertinentes según el resultado encontrado en dichos exámenes.

Ante cada ingreso por embarazo a término en casos con un progenitor afectado con SW, se comunicó por el personal del departamento de Obstetricia, al médico de familia y al departamento de Genética para complementar el seguimiento hospitalario de los casos y evitar complicaciones.

Al nacimiento de los cuatro niños, se procedió al examen de los recién nacidos por el genetista clínico para identificar la presencia de las dismorfias del síndrome y garantizar su seguimiento genético durante los meses sucesivos. Aprovechando la fortaleza de la existencia en las maternidades de la provincia de los equipos se procedió al estudio auditivo, mediante la realización de las otoemisiones acústicas y

los potenciales evocados, que permitieron detectar en dos casos la presencia de hipoacusia profunda bilateral y tomar las medidas correspondientes.

Prevención de la discapacidad auditiva. Se logró mediante el diagnóstico de la hipoacusia profunda bilateral en los primeros tres meses de edad en dos casos, esto permitió el estudio auditivo y la estimulación mediante prótesis auditiva en ambos oídos y posteriormente la realización del implante coclear en uno de ellos, el otro caso está en trámite.

5.3.2. Actividades de diagnóstico: la aplicación del algoritmo permitió realizar mediante el interrogatorio, examen físico y los exámenes complementarios, la detección de la hipoacusia, así como de otras enfermedades como desviación obstructiva del septum nasal y sinusitis.

Fue diagnosticada la hipoacusia como discapacidad en un grupo de casos con repercusión negativa en la comunicación, su nivel de escolaridad y el acceso al empleo.

5.3.3. Tratamiento y seguimiento en Otorrinolaringología. La sinusitis crónica se encontró en cuatro individuos, que fueron tratados con medicamentos y con medicina natural y tradicional en el nivel primario de atención de salud. Dos casos que no mejoraron fueron tratados quirúrgicamente en el nivel secundario de atención de salud con resultado satisfactorio.

Para la atención de los dos lactantes con el SW e hipoacusia profunda bilateral, se realizaron las coordinaciones necesarias en el nivel secundario, se los colocó prótesis auditivas para comenzar la estimulación, se incorporaron al programa de implante coclear del tercer nivel de atención de salud, ya uno está implantado e incorporado al proceso de aprendizaje en su escuela, junto a niños sin discapacidad, atendido directamente por una maestra y un especialista en Logopedia. Esto mejoró

considerablemente la integración del niño hipoacúsico al entorno social a partir de las voces de las madres, maestros y aprendices. Este caso es atendido mensualmente junto a sus padres en el Centro Internacional Las Praderas, donde tanto el caso implantado como sus padres son adiestrados en el uso del implante y en diferentes técnicas de comunicación oral y de señas. El otro caso está pendiente del implante.

5.4. Se establecieron coordinaciones con otros organismos y organizaciones que permitieron la realización de atenciones de salud.

5.4.1. Fueron adiestrados hipoacúsicos y familiares en el lenguaje de señas para mejorar su comunicación por los defectólogos del Centro Municipal de Orientación y Diagnóstico.

5.4.2. Se establecieron coordinaciones con otras entidades para mejorar el desenvolvimiento social de las personas con SW y elevar su calidad de vida como la incorporación de los hipoacúsicos a la ANSOC (Asociación Nacional de Sordos de Cuba), que fue un elemento fundamental que mejoró la comunicación con las demás personas, al facilitarles su asistencia a actividades recreativas y de otro tipo, además del respaldo que ofrece la entidad para el acceso a empleo y la obtención de otros beneficios económicos y sociales. Esto provocó mayores niveles de participación de los afectados en los diferentes ambientes en los cuales se encuentra.

5.4.3. Los casos con dificultades para acceder al empleo por la discapacidad auditiva, fueron atendidos y apoyados, mediante la realización de los trámites por el departamento de trabajo social del nivel primario de salud con el Ministerio de Trabajo y Seguridad Social (MTSS) y el Ministerio de la Agricultura (MINAGRI) para obtener licencias de trabajador por cuenta propia, trabajo en labores agrícolas y otorgamiento de pensiones en casos excepcionales, solucionándose así esta dificultad.

5.5. Discusión.

Se consideró que la aplicación de estas acciones derivadas del algoritmo diseñado cumple sus objetivos en cuanto al diagnóstico de los casos con SW y garantiza la continuidad de la atención y el seguimiento de los mismos mediante la interrelación entre el médico de familia con el asesor genético y del seguimiento de los embarazos, ingresos, nacimiento y diagnóstico del síndrome y la solución o compensación de los problemas de salud, laborales y educacionales de cada caso en particular, logrando de esa forma su incorporación paulatina a la sociedad. Estos casos están preparados para afrontar cualquier dificultad, así como conocer a que profesional dirigirse ante cada situación. De esta forma se cierra el cumplimiento del algoritmo de manejo del SW.

A partir del año 2003 se produjo una verdadera revolución en el acercamiento de los servicios de Genética Médica a la atención primaria de salud, lo cual ha sido un logro importante como parte de un nuevo programa para el desarrollo de esta especialidad en Cuba. Dentro de este programa se destaca la creación de los Centros Municipales de Genética Médica, y lograr que la población que lo requiera tenga acceso a las consultas de asesoramiento genético en todas las áreas de salud del país. El asesoramiento genético ayuda a los pacientes en la toma de decisiones en aspectos relacionados con la posibilidad de padecer o transmitir una enfermedad determinada genéticamente.^{132,133}

La inclusión de pacientes en los programas de prevención de enfermedades genéticas facilita la toma de conductas oportunas con la participación de la familia, contribuyendo a mantener indicadores adecuados de salud genética en la población.¹³⁴

Por otra parte este algoritmo ofrece un registro de personas afectadas de SW tipo I que propicia la valoración de investigaciones dirigidas a la caracterización molecular de la mutación del gen PAX 3 en esta población de individuos afectados de Sandino, lo que permitiría investigar el origen ancestral de la misma y completar el asesoramiento genético al poder ofrecer a las parejas con alto riesgo de recurrencia, la opción de diagnóstico prenatal.

Los diferentes resultados expuestos en este capítulo coinciden con lo planteado por otros autores referido a las oportunidades de superación, tanto en lo académico como en su desenvolvimiento personal en la sociedad, tomando en cuenta que en la actualidad la ley de educación enfatiza una educación de calidad con principios de equidad, inclusión y solidaridad, con visión intercultural y desde un enfoque de derechos, fortaleciendo la formación ciudadana, la unidad en la diversidad y satisfacción de los requerimientos de la sociedad. Además se evita la deserción escolar por causa de la discapacidad.¹³⁷⁻¹³⁹

Describir y mejorar los conocimientos básicos que los padres tienen con respecto a la pérdida auditiva, amplificación auditiva y la metodología auditivo oral, son aspectos importantes tomando en cuenta que sus hijos presentan una discapacidad auditiva y que están inmersos en una educación auditivo oral, en la cual se requiere el apoyo de los padres para la rehabilitación de sus hijos.¹³⁵

La disminución de la capacidad auditiva impacta profundamente la calidad de vida de quien lo padece, repercutiendo no solo en su capacidad de comunicación con sus pares, sino que también altera su desarrollo social, educacional y finalmente su capacidad de inserción en la sociedad. Es por este motivo que la detección temprana

del déficit auditivo, acompañada de la implementación precoz del paciente, con prótesis auditivas, es hoy por hoy, la estrategia más eficaz para reducir su impacto. ¹³⁷

Actualmente, existen diferentes técnicas disponibles de tamiz auditivo, como las emisiones otoacústicas (EOA) y los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC). ⁸⁹

Según plantean Mera Constante entre otros, en los estudiantes con hipoacusia, asistidos por audífonos, el aprendizaje es ligeramente mayor del que tienen los niños sin hipoacusia. Se puede ver claramente que los docentes, padres y madres necesitan ayuda para trabajar con niños con capacidades especiales y de esta manera mejorar el aprendizaje y la educación. En este caso se propone una intervención individualizada que se desarrolla con un niño que presenta dicha afectación. Es indiscutible la influencia del implante coclear en la mejora de la calidad de vida de niños que lo han recibido en sus primeros años de vida. Cuanta más información tengan los padres mejores actitudes de auto competencia desplegaran para favorecer el desarrollo de sus hijos. Es importante analizar la influencia del implante coclear en la mejora de la calidad de vida de niños que lo han recibido en sus primeros años de vida. ^{138-142.}

Según Mantas Cárdenas la lengua de signos es primordial para la inclusión del alumnado sordo, para hacer que estas personas se desarrollen tanto en el ámbito escolar como en el social. ¹⁴³

Plantea Suárez Gómez que el incremento de las interacciones comunicativas en el niño fortalece el desarrollo de habilidades académicas e intelectuales. La importancia del juego en la primera infancia y como a través de este los niños con deficiencia auditiva pueden mejorar su desempeño escolar. ¹³¹

5.6. Conclusiones finales del capítulo.

La continuidad en el tiempo de la aplicación del algoritmo propuesto en los tres niveles de prevención y en los tres niveles de atención de de salud, ha permitido realizar una evaluación positiva de su productividad y de su valor investigativo, dirigido a la expresión de la hipoacusia y la epidemiología genética del SW tipo I desde el municipio Sandino.

El algoritmo puede constituir un modelo para situaciones de síndromes genéticos denominados raros que se encuentran en elevada frecuencia en regiones específicas del país, para su prevención y oportunidades de obtener nuevos conocimientos genéticos desde el nivel comunitario.

CONCLUSIONES.

La inclusión y el adiestramiento para la identificación de dismorfismos propios del fenotipo SW desde el nivel primario de atención, constituyó la piedra angular de la investigación y una evidencia del poder que tiene el sistema organizativo de salud de Cuba, que contribuyó al diagnóstico del SW y su clasificación como tipo I.

La alta prevalencia detectada en Sandino en relación con la reportada internacionalmente proporciona una invaluable fuente de investigación del SW tipo I en la población del municipio como punto de partida de su enfoque epidemiológico en la provincia.

El estudio del defecto auditivo y delimitar sus características ha sido una oportunidad para identificar aspectos especiales a tener en cuenta en pacientes con SW tipo I.

La expresión de mutaciones del gen PAX3 parecen tener un efecto de predisposición genética y de interacciones con otros genes relacionados con la pigmentación del iris, al evidenciarse el incremento de la hipoacusia por exposición al efecto nocivo del ruido en casos de SW tipo I con ojos de color claro, lo que resulta una novedad que ha de tenerse en cuenta en futuras investigaciones y que debe considerarse en la prevención de la discapacidad auditiva.

La hipoacusia como discapacidad estuvo presente y mostró su repercusión en la comunicación de los afectados, en su nivel de escolaridad y el acceso al empleo, conocimiento que se debe tener en cuenta para su atención integral.

Los resultados logrados a partir del algoritmo propuesto de atención integral individualizada de pacientes y familias con SW tipo I con vínculo con los tres niveles de prevención y atención de salud, puede ser recomendado a la Red Nacional de Genética Médica para la prevención e investigación de otras enfermedades genéticas de baja frecuencia a nivel comunitario.

El desarrollo de la investigación permitió establecer aportes científicos, prácticos y sociales que justificaron su realización e influyeron en la solución del problema de investigación que contribuyó a mejorar la integración social de las personas afectadas.

RECOMENDACIONES

La fortaleza que tiene la alta prevalencia del SW tipo I en el municipio Sandino, ofrece una oportunidad única de contar con un número de individuos con esta condición genética, que deja abierto un campo investigativo dirigido a profundizar en la epidemiología genética y la caracterización molecular de la mutación de PAX3 del SW tipo I por la red nacional de Genética Médica, así como la realización de investigaciones en esas personas por otras especialidades en el territorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. [Santana Hernández](#) E, Tamayo Chang VJ. Síndrome Waardenburg: presentación de una familia afectada. Rev Gaceta Médica Espirituana [internet]. 2015 [citado 21 Junio 2016]; 17 (3). Disponible en: <http://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/login>
2. Teixeira Naia MJ. Síndrome de Waardenburg. Rev Research [internet]. 2015 may [citado 3 Octubre 2015]. Disponible en:

[http://www. Resarchgate.net/publication/277191527](http://www.Resarchgate.net/publication/277191527)
3. Waardenburg PJ. A new syndrome combining developmental anomalies of the eyelids, eyebrows and nose root with pigmentary defects of the deafness. Rev Am J Hum Genet [internet]. 1951 sep [citado 3 Octubre 2015]; 3(3). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1716407/>
- 4 Chen K, Zong L, Liu M, Zhan Y, Wu X, Zou W, et al. De novo dominant mutation of SOX10 gene in a Chinese family with Waardenburg syndrome type II. Rev Int J Pediatr Otorhinolaryngol [internet]. 2014 jun [citado 18 Enero 2015]; 78(6). Disponible en: <http://www.ijporlonline.com/article/S0165-5876%2814%2900146-3/abstract>
5. Milunsky JM. Waardenburg syndrome type I. Rev *Gene Reviews* [internet]. 2014 [citado 3 Octubre 2015]; 8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
6. [Lebeko](#) K, [Bosch](#) J, [Nzeale Noubiap](#) JJ, [Dandara](#) D, [Wonkam](#) A. Genetics of hearing loss in Africans: use of next generation sequencing is the best way forward. Rev Pan Afr Med J. 2015; 20: 383. Disponible en:

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4499266
7. Fernández RM, Núñez-Ramos R, Enguix-Riego MV, Román-Rodríguez FJ, Galán-

Gómez E. Waardenburg syndrome type 4: report of two new cases caused by SOX10 mutations in Spain. *Rev Am J Med Genet A* [internet]. 2014 feb [citado 18 Enero 2015]; 164(2). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/port>

8. [Castiglione](#) A, [Busi](#) M, [Martini](#) A. Hearing, Balance and Communication. *Rev Healthcare*. 2015; 13(2): 146-59.

9. Farrer LA, Grundfast KM, Amos J, Arnos KS, Asher JH, Beighton P, et al. Waardenburg syndrome (WS) type I is caused by defects at multiple loci, one of which is near ALPP on chromosome 2: first report of the WS consortium. *Rev Am J Hum Genet* [internet]. 1992 [citado 3 Octubre 2015]; 50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

10. Wildhardt G, Zirn B, Graul-Neumann LM, Wechtenbruch J, Suckfüll M, Buske A, et al. Spectrum of novel mutations found in Waardenburg syndrome types 1 and 2: implications for molecular genetic diagnostics. *Rev BMJ Open* [internet]. 2013 mar [citado 18 Enero 2015]; 3(3). Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3612789/>

11. Fang Wu T, Li Yao Y, Lu La I, Chen Lai C, [Lun Lin](#) P, [Ming Yang](#) W. Loading of PAX3 to Mitotic Chromosomes Is Mediated by Arginine Methylation and Associated with Waardenburg Syndrome. *Rev Journal of Biological Chemistry* [internet]. 2015 ago [citado 3 Octubre 2015]; 290(33): Disponible en:

<https://www.jbc.org/content/290/33/20556.full>

12. Carvajal Bermejo MJ, Bermejo Guerra S. Hipoacusia genética en niños atendidos en el Centro Auditivo de La Habana 2006-2011. *Rev Cubana Otorrinolaringología Cirugía Cabeza y Cuello* [internet]. 2014 [citado 3 Octubre 2015]; 2 (1). Disponible en:

<http://www.revotorrino.sld.cu/index.php/otl/article/view/21/105>

13. Parapar Tena SI. Síndrome de Waardenburg: presentación de un caso con glaucoma pigmentario. Rev Mexicana de Oftalmología [internet]. 2016 abr [citado 19 Mayo 2016]. Disponible en:

<http://www.google.com.cu/url?url=http://www.journals.elsevier.com/revista-mexicana-de-oftalmologia/>

14. *Moreno Pérez LM, Herrera Ramos F, Peraza Martínez E.* Síndrome de klein-Waardenburg: presentación de una familia. Rev Ciencias Médicas Habana [internet]. 2003 [citado 3 Octubre 2015]; 9 (2). Disponible en:

<http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh>

15. García Nieto VV, Anta Z, Bassat Q. Bibliografía española de algunos síndromes malformativos: las primeras descripciones. Rev An Pediatr. 2013; 79(6):367- 73. Disponible en : www.analesdepediatria.org/.../bibliografia-espanola-algunos-sindromes-

16. Martínez Frías ML. Análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: distribución por etiología y por grupos étnicos. Rev Dismor Epidemiol [internet]. 2012 [citado 18 Enero 2016]; 6 (2). Disponible en: www.isciii.es/congenitas/informes-y-publicaciones.shtml

17. Imperato PJ, Imperato GH. Clinical Manifestations of Waardenburg: syndrome in a Male Adolescent in Mali, West Africa. Rev J Community Health. 2015 feb; 40(1):103-9.

Disponible en:

www.biomeddefinition.com/.../publications+mali+geographic+location.html

18. Klein D. Historical background and evidence for dominant inheritance of the Klein-Waardenburg syndrome type III. *Rev Am J Med Genet.* 1983; 14: 231- 9.
19. Bondurand N, Dastot Le Moal F, Stanchina L, Collot N, Baral V, Marlin S, et al. Deletions at the SOX10 gene locus cause Waardenburg syndrome types 2 and 4. *Rev Am J Hum Genet.* 2007; 81: 1169 - 85.
20. OMIM. Waardenburg Syndrome, Type 1. Rev The Johns Hopkins University [internet]. 2014 [citado 3 Octubre 2015]. Disponible en: <http://omim.org/entry/193500>
21. OMIM. Waardenburg Syndrome, Type 4A. Rev The Johns Hopkins University [internet]. 2015 [citado 18 Enero 2016]. Disponible en: <http://omim.org/entry/193500>
22. OMIM. Waardenburg Syndrome, Type 2A. Rev The Johns Hopkins University [internet]. 2015 [citado 18 Enero 2016]. Disponible en: <http://omim.org/entry/193500>
23. OMIM. Waardenburg Syndrome, Type 2E. Rev The Johns Hopkins University [internet]. 2015 [citado 18 Enero 2016]. Disponible en: <http://omim.org/entry/193500>
24. OMIM. Waardenburg Syndrome, Type 3. Rev The Johns Hopkins University [internet]. 2015 [citado 18 Enero 2016]. Disponible en: <http://omim.org/entry/193500>
25. Lantigua Cruz A. Introducción a la Genética Médica. 2 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011.p. 206. Disponible en: https://www.ecured.cu/.../Libro:introducción_a_la_genética_médica
26. Mendoza-Urbano DM, Ramírez-Cheyne J, Saldarriaga-Gil W. Piebaldismo-Moebius

y exposición prenatal a misoprostol: reporte de un caso. Rev Iatreia. 2016 ene-mar; 29(1):81-7. www.redalyc.org/pdf/1805/180543043008.pdf

27. **Cabrera Domínguez NB, Breto Rodríguez AG, Castro Márquez M, Milián Casanova RI. Piebaldismo en un recién nacido: leucodermia rara.** Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [internet]. 2013 ene- feb [citado 3 Octubre 2015]; 17(1). Disponible en: <http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones>

28. Aviña Fierro JA, Hernández Aviña DA. Piebaldismo, albinismo parcial en cabello y piel. Rev Cubana de Pediatría [internet]. 2014 abr- jun [citado 3 Octubre 2015]; 86 (1). Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped>

29. Carrascosa Romero MA, De Cabo de la Vega C. Neurocristopathies: role of Glial Cells, Genetic Basis and Relevance of Brain Imaging for Diagnosis. s/l: Neuroimaging - Clinical Applications; 2012.p. 21. Disponible en:

https://www.researchgate.net/.../221927864_Neurocristopathies_Role_of_Glial_Cells_Genetic_Basis_and_Relevance_of_Brain_Imaging_for_Diag

30. [Jalilian](#) N, Amin Tabatabaiefar M, [Farhadi](#) M, [Bahrami](#) T, Reza Noori-Dalooi M. A novel mutation in the *PAX3* gene causes Waardenburg syndrome type I in an Iranian family. [Elsevier](#) Inc. [October 2015](#). Volume 79, Issue 10, Pages 1736–1740. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.07.039>

31. Sarma N, Chakraborty S, Bhanja DC, Bhattacharya SR. Piebaldism with non-intertriginous freckles: what does it mean?. Rev Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2014 mar-abr; 80(2):163-5. Disponible en:

<https://www.google.com/cu/search?q=Sarma+N%2C+Chakraborty+S%2C+Bhanja+D+C%2C+Bhattacharya+SR.+Piebaldism+with+non->

32. Arimoto Y, Namba K, Nakano A, Matsunaga T. Chronic constipation recognized as a sign of a SOX10 mutation in a patient with Waardenburg syndrome. *Rev Gene.* 2014;

540(2):258-62. Disponible en:

<https://www.google.com.cu/search?q=Arimoto+Y%2C+Namba+K%2C+Nakano+A%2C+Matsunaga+T.+Chronic+constipation+recognized+as+a+sign+of+a+SOX10+mutation+in+a+patient+with+Waardenburg+syndrome.+Rev+Gene.+2014%3B+540%282%29%3A258-62.&hl=es->

33. Zaman A, Capper R, Daddoo W. Waardenburg syndrome: more common than you think. *Rev Clin Otolaryngol.* 2015; 40(1):44-8. Disponible en:

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25200653

34. Jelena B, Christina L, Eric V, Fabiola QR. Phenotypic variability in Waardenburg syndrome: resulting from a 22q12.3-q13.1 microdeletion involving SOX10. *Rev Am J Med Genet A.* 2014; 78(6):1512-9. Disponible en:

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?linkname=pubmed_pubmed&from_uid...

35. Hocsman E, Clara M, Intaschi MJ, Saldaña S. Implante coclear en síndrome de Waardenburg: nuestra experiencia. *Rev Faso.* 2015; 22(2): 28. Disponible en:

www.faso.org.ar/revistas/2015/2/1.pdf

36. Lu W, Zhu H, Wen S, Laurent C, Shaw GM, Lammer EJ, et al. Screening for novel PAX3 polymorphisms and risks of spina bifida. *Rev Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007; 79: 45–9. Disponible en:

https://www.researchgate.net/.../24444045_Importance_of_gene_-_Environment_interactions_in_the_etiology_of_selected_birth_defects

37. Quintero Noa JL, Hernández Cordero MC, Álvarez Lam I, Martínez Romero A, Paz Cordovés A, Hevia Bernal D. Displasia de Mondini asociada a meningitis bacteriana recurrente, correlación clínico-imagenológica. Rev Cubana de Pediatría [internet]. 2014 [citado 3 Octubre 2015]; 86 (1) Disponible en:

<http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped>

38. Jiménez Gómez M, Ballester Martínez A, Urrutia Hernando S, Jaén Olasolo P. Heterocromía del iris, sordera congénita y alteraciones de la pigmentación cutánea: síndrome de Waardenburg. Rev Med Clin. 2014;142(6):11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24029453>

39. [Palomeque Terán O](#), [Rosales Ordoñez S](#), [Astudillo Reyes PA](#). Características de la hipoacusia en pacientes de 0 a 20 años, atendidos en el servicio de otorrinolaringología del Hospital Homero Castanier Crespo de la ciudad de Azogues en el periodo comprendido entre los años 2008 a 2012 [Tesis]. México: Hospital Homero Castanier Crespo; 2014. Disponible en:

<dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/8775/1/TESIS.pdf>

40. Nobutaka Ohgami N, Iida M, Kato M. Hearing impairments caused by genetic and environmental factors. Rev Environ Health Prev Med. 2013 jan; 18(1): 10- 5. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3541815/

41. Wonkam A, Noubiap JN, Djomou F, Fieggen K, Njock R, Toure GB. A etiology of childhood hearing loss in Cameroon (sub-Saharan Africa). Rev Eur J Med Genet. 2013; 56(1):1- 6. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4499266/

42. Faundes V, Andrea Pardo R, [Castillo Taucher S](#). Genética de la sordera congénita. Rev Medicina Clínica. 2012 oct ; 139 (10): 446- 51. Disponible en: <https://www.google.com.cu/search?q=Faundes+V%2C+Andrea+Pardo+R%2C+Castillo>

%C3%ADnica.+2012

43. Shahzad M, Sivakumaran TA, Qaiser TA, Schultz JM, Hussain Z, Flanagan M, et al. Genetic analysis through OtoSeq of Pakistani families segregating prelingual hearing loss. *Rev Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149(3):478–87. Disponible en: www.academia.edu/.../Genetic_Analysis_through_OtoSeq_of_Pakistani_Families_Segregating_Prelingual_Hearing_Loss.pdf

44. Emmett SD, West KP. Gestational vitamin A deficiency: a novel cause of sensorineural hearing loss in the developing world?. *Rev Med Hypotheses.* 2014; 82(1): 6- 10. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4391953/

45. Lanzieri TM, Dollard SC, Bialek SR, Grosse SD. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Rev Int J Infect Dis.* 2014; 22:44- 8. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24631522

46. Karanja BW, Oburra OH, Masinde P, Wamalwa D. Prevalence of hearing loss in children following bacterial meningitis in a tertiary referral hospital. *Rev BMC Res Notes.* 2014;7(1):138. Disponible en:

<https://profiles.uonbi.ac.ke/oburra/publications/tg/P?sort...asc>

47. Hernández H. Reproductores de música personal y su influencia sobre la salud auditiva. *Rev Cubana Otorrinolaringología Cirugía Cabeza y Cuello [internet].* 2013 [citado 18 Enero 2016]; 1(2). Disponible en:

<http://www.revotorrino.sld.cu/index.php/otl/article/view/21/105>

48. Agudelo P, Moreno Y, Rodríguez A. Las TIC como herramienta de inclusión para estudiantes con discapacidad auditiva, una experiencia en Educación Superior. Buenos Aires: Editorial Congreso Iberoamericano de Ciencia, Tecnología, Innovación y Educación; 2014.p. 17. Disponible en:

www.oei.es/historico/congreso2014/18memorias2014.php

49. Grupo central de investigaciones especiales por la vida. Estudio psicosocial de las personas con discapacidades y estudio psicopedagógico, social y clínico-genético de las personas con retraso mental en Cuba. La Habana: Editorial Abril; 2003. p. 58-66.

Disponible en:

<https://www.google.com.cu/search?q=Grupo+central+de+investigaciones+especiales+por+la+vida.+2003>

50. Fernández Rojas L, Suárez García R, Batista Núñez M. Caracterización de las neuropatías auditivas. Rev Correo Científico Médico [internet]. 2012 [citado 3 Octubre 2015]; 16 (1). Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed>

51. Mattos Vélez MB, Morales Peralta E, Hernández Padilla XI, Quintana Mirabal SE, Álvarez Rivero MB, Martín García Y, et al. [Hipoacusia de causa genética en cubanos con implante coclear](#). Rev Ciencias Médicas Habana [internet]. 2014 [citado 3 Octubre 2015]; 13 (6) Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh>

52. Duque G A, Ramírez Cheyne J, Saldarriaga Gil W. Síndrome de Waardenburg tipo 1 en gemelos monocigóticos y su familia. Rev. Fac. Med. 2016 Vol. 64 No. 2: 365-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v64n2.50290>

53. Doubaj Y, Pingault V, Elalaoui SC, Ratbi I, Azouz M, Zerhouni H, et al. A Novel Mutation in the Endothelin B Receptor Gene in a Moroccan Family with Shah-Waardenburg Syndrome. Rev Mol Syndromol. 2015; 6(1): 44-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4369116/>
54. Hyun Chan S, Jeong Kyu K, Jin Park D, Daegu F. A Case of Waardenburg Syndrome Type 4. Rev J Korean Ophthalmol Soc. 2013 jan; 54(1):176-9. <http://dx.doi.org/10.3341/jkos.2013.54.1.176>
55. Alemán E. Contribución al síndrome de Waardenburg. Rev Cubana de Pediatría [internet]. 1964 jun [citado 3 Octubre 2015]; 36(3) Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped>
56. Valledor T, Borbolla L, Hernández P, Urquiza L, Váldez O. [Síndrome de waardenburg](#). Rev Cubana de Pediatría [internet]. 1960 nov [citado 3 Octubre 2015]; 32(11) Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped>
57. Hernández Fernández O, Zamora Rodríguez L, Abreu García V. El implante coclear: una opción para el niño cubano con discapacidad auditiva. Rev Medicentro Electrónica [internet]. 2015 [citado 3 Octubre 2015]; 19(3) Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/issue/view/105>
58. Manrique Rodríguez M, Huarte Irujo A. Organización de un Programa de implantes cocleares. Rev Acta Otorrinolaringol Esp [internet]. 2013 ene-feb [citado 19 Junio 2015]; 64(1). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-acta-otorrinolaringologica-espanola-102-articulo-organizacion-un-programa%20implantes-cocleares->
59. Federación AICE. Implante coclear. Rev AICE [internet]. 2013 [citado 20 Abril

2015]; 81. Disponible en: <http://implantecoclear.org/index.php>

60. De la Osa JA. Cuba con el mayor número de niños con implantes electrónicos para audición: Fidel en Congreso de Genética Comunitaria. Granma: Editorial Ciencia y Tecnología; [2000.p. 7](#). Disponible en:

<http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/.../1566>

61. Rodríguez Torrez M, Bermejo Guerra B. Manual para la rehabilitación de niños con implante coclear. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2012.p. 241. Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/.../1566>

62. Castro Pérez F, Ledesma Vega Y, Otaño Placencia CI, Ramírez Sosa PA, Ramos Cruz M. Síndrome de Waardenburg: variabilidad en una familia en Sandino. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [internet]. 2011 abr [citado 3 Octubre 2015]; 15(2). Disponible en: <http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones>

63. Castro Pérez F, Sanabria Negrín JG, Menéndez García R, Iviricu Tielves RJ, Santana Oruña J. Color del iris e hipoacusia en el Síndrome de Waardenburg. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [internet]. 2012 jun [citado 3 Octubre 2015]; 16(3). Disponible en: <http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones>

64. Castro Pérez F, Sanabria Negrín JG, Torres Capote M, Iviricu Tielves J, González Serrano H. Síndrome de Waardenburg: las discapacidades y el aspecto físico, su vinculación con el rendimiento académico y las relaciones sociales. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [internet]. 2012 nov- dic [citado 3 Octubre 2015]; 16(6). Disponible en: <http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones>

65. Castro Pérez F, Sanabria Negrín JG, Santana Oruña J, Iviricu Tielves RJ, Gelis Pérez D. Trastornos oculares y otras enfermedades en casos con síndrome de Waardenburg. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [internet]. 2012 nov- dic [citado 3 Octubre 2015]; 16(6). Disponible en:

<http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones>

66. Castro Pérez F, Ramos Cruz M, Martínez Caballero M. Caracterización de la hipoacusia en casos con Síndrome de Waardenburg. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [internet]. 2016 mar- abr [citado 25 Junio 2016]; 20(2) . Disponible en:

<http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones>

67. Arias S, Mota M. Apparent non-penetrance for dystopia in Waardenburg syndrome type I, with some hints on the diagnosis of dystopia canthorum. Rev J Genet Hum. 1978; 26:103-31. Disponible en:

<http://www.nature.com/eye/journal/v12/n3a/abs/eye199885a.html>

68. Rodríguez Cuenca J V. La antropología forense en la identificación humana. Posted by bdigital.pdf. February 2, 2015. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/1418/10/09CAPI08>

69. Soberanes Rivas L T. Lenguaje, lengua y habla. Preparatoria 3. Julio-diciembre 2013. www.calameo.com/books/00417711644fa436b92f0

70. Organización de Naciones Unidas. Los derechos y la dignidad de las personas con discapacidad. Rev OPS [internet]. 2010 [citado 12 Agosto 2015]. Disponible en:

<http://www.un.org/spanish/disabilities/>

71. Tamayo ML, Gelvez N, Rodriguez M, Florez S, Varon C, Medina D, et al. Screening program for Waardenburg syndrome in Columbia: clinical definition and

phenotypic variability. *Rev Am J Med Genet A*. 2008; 146:1026- 31. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18241065>

72. Alonso Gordo J.M. Sánchez González M. Carmen. Hernández Pérez N, Calvo Orduña J M. Las posibilidades del Consejo Genético en Atención Primaria. *REV CLÍN MED FAM* 2014; 7(2): 118-129

73. Chatzinasiou F, Stratigos A, Rigopoulos D. Genodermatoses Affecting Melanocyte Development and Migration from the Neural Crest: piebaldism, Waardenburg Syndrome and CrossMcKusick-Breen Syndrome. *Rev Pigmentary Disorders*. 2015; 2:3. Disponible en: [http:// www.omicsgroup.org/.../pigment-genodermatoses-affecting-melanocyte-development-and-migrationfrom-the-neural-crest-...](http://www.omicsgroup.org/.../pigment-genodermatoses-affecting-melanocyte-development-and-migrationfrom-the-neural-crest-...)

74. Song, J., Feng, Y., Acke, F.R., Coucke, P., Vleminckx, K. and Dhooge, I.J. (2015), Hearing loss in Waardenburg syndrome: a systematic review. *Clinical Genetics*. doi: 10.1111/cge.12631.

<http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/cge.12631>

75. Broomfield SJ, Bruce IA, LiseHenderson R, Ramsden T, Kevin MJ. Cochlear implantation in children with syndromic deafness. *Rev International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2013; 77: 1312- 6. Disponible en: <https://www.google.com/cu/search?q=Broomfield+SJ%2C+Bruce+IA%2C+Lise%09Henderson+R%2C+Ramsden>

76. Feenstra I, Kunst HP, Kremer H. Genotype phenotype correlations for hearing impairment. *Rev approaches to management*. 2014 jun; 85(6): 514- 23. Disponible en: <https://www.google.com/cu/search?q=Feenstra+I%2C+Kunst+HP%2C+Kremer+H.+G>

enotype+phenotype+correlations+for+hearing+impairment.+Rev+approaches+to+management.+2014+jun%3B

77. Benito Orejas JI, Pardial Refoyo JL. ¿Cuál es la mejor técnica para el cribado auditivo neonatal?. . Rev. ORL, 2016, 7, 2, pp. 97-102. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.14201/orl201672.14680>

78. Rodríguez B, Herrero MC. Hipoacusia en neonatos de alto riesgo: hipoacusia y factores de alarma en neonatos de alto riesgo evaluados mediante potenciales evocados auditivos. Rev Mex Neurocir. 2014 may- jun; 15(3): 152- 6. Disponible en:

https://www.fjd.es/es/conocenos/memorias.../68477-Memoria_completa.pdf

79. Gómez-Pichardo V, Martínez-Contreras A, Ochoa-Brust AM, Vásquez C. Prevalencia de hipoacusia y factores de riesgo asociados en el recién nacido del estado de Colima, México. Rev An Orl Mex. 2013; 58: 61-7. Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/anaotomex/aom-2013/aom132a.pdf>

80. García Vicario F, Benito Orejas JI, Valda Rodrigo J, Navazo Eguía AI. Cribado auditivo neonatal nuestra experiencia y planteamientos de futuro. Rev Otorrinolaringológica de Castilla León. 2014; 5(13): 24- 36. Disponible en:

[https://www.gredos.usal.es/.../124544/./revistaorl201413_ponenciahipoacusiacongenit
a](https://www.gredos.usal.es/.../124544/./revistaorl201413_ponenciahipoacusiacongenita)

81. Benito-Orejas JI, Benito-González F, Tellería-Orriols JJ. Importancia de las pruebas genéticas en la hipoacusia infantil. Rev Soc Otorrinolaringol Castilla Leon. 2015 ene; 6(4): 19-30. Disponible en:

https://www.europeana.eu/.../oai_gredos_usal_es_10366_125187.html

82. Medina A, Velásquez Gómez GI, Giraldo Vargas L, Henao Ayora LM, Vásquez Trespacios EM. Sordera ocupacional: una revisión de su etiología y estrategias de prevención. Rev CES Salud Pública. 2013; 4: 116-24. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4890175.pdf>
- 83 Cardemil F, Mena P, Herrera JM, Fuentes E, Sanhueza D, Rahal M. Prevalencia y causas de hipoacusia en una muestra de escolares de la zona sur de Santiago. Rev Cubana Otorrinolaringología Cirugía Cabeza y Cuello [internet]. 2016 [citado 21 Junio 2016]; 76. Disponible en: <http://www.revotorrino.sld.cu/index.php/otl/article/view/21/105>
84. Benito Orejas JI, Velasco Vicente JV, Mata Jorge M, Bachiller Luque R, Garrido Redondo M, RamirezCano B. Otoscopía neumática. Rev Pediatr Aten Primaria. 2015; 17:e 279-e288
85. Benito Orejas JI, Velasco Vicente JV, Mata Jorge M, Bachiller Luque R, Garrido Redondo M, RamirezCano B. Uso de la timpanometría en la Atención Primaria. Rev Pediatr Aten Primaria. 2016; 18:e37-e46. Disponible en: www.pap.es
86. Govea Camacho L H, Pérez Ramírez R, Cornejo Suárez A, Fierro Rizo R, Jiménez Sala C Y, Rosales Orozco C S. Abordaje diagnóstico y terapéutico de las complicaciones de la otitis media en el adulto. Serie de casos y revisión de la literatura. [Cirugía y Cirujanos. Volume 84, Issue 5](#), September October 2016, Pages 398–404. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/journal/00097411>
87. Aguilar Madrid G. Potenciales evocados auditivos en población adulta. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016; 54 (2):203-10. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457745149012>

88. [Kontorinis G](#), [Goetz F](#), [Lanfermann H](#), [Luytenski S](#), [Giesemann AM](#). Inner ear anatomy in Waardenburg syndrome: radiological assessment and comparison with normative data. Rev [Int J Pediatr Otorhinolaryngol](#). 2014 aug; 78(8):1320-6. Disponible en: www.biomeddefinition.com/.../d-g+specimen+source+codes+ear.html
89. Carranza Alva CA, Toral Martiñón R, Schabes Rostenberg M. Resultados del diagnóstico temprano de sordera en recién nacidos sin factores de riesgo. An Med (Mex) 2016; 61 (2): 93-97. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/analesmedicos>
90. Pérez Martín JA. La neuropatía auditiva y su repercusión en el lenguaje. Rev. [Salud y medicina](#) 2014. pag 1-12. Disponibe en: <http://es.slideshare.net/featured/category/health-medicine>
91. Bovo R; Benatt, A; Ghiselli S. Trastornos autoinmunitarios del oído interno. [Salud\(i\)cienza \(Impresa\) = Salud\(i\)cienza \(En línea\)](#);21(3):275-283, mayo 2015.Disponible en: <http://portal.revistas.bvs.br/transf.php?xsl=xsl/titles.xml&xml=http://catserver.bireme.br/cgi-bin/wxis1660.exe/?IsisScript>
92. Torres LM, Robles M, Noda I. Estudio de la hipoacusia inducida por ruido en trabajadores utilizando el modelo de aplicación del instituto nacional de salud de los trabajadores en Cuba. Rev Cubana de Salud y Trabajo [internet]. 2015 [citado 21 Junio 2016]; 16(2). Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rst/indice.html>
93. Vicente Herrero MT, et al. Evaluación de los parámetros de hipoacusia laboral en trabajadores activos y su relación con los niveles de glucemia basal. Endocrinol Nutr. 2014. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2014.01.004>

94. Soares Jardim D, Jorge Maciel F, Aguiar Lemos SM, Perfil epidemiológico de uma população com deficiência auditiva. Rev. CEFAC vol.18 no.3 São Paulo May/June 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/1982-021620161833115>
95. Ribas A, Kozlowski L, Almeida G, Mendes Marques J, Araújo R. Qualidade de vida: comparando resultados em idosos com e sem presbiacusia. [Rev. bras. geriatr. gerontol](#) 2014.;17(2):362-362, 2014. tab, graf. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S1809-98232014000200012>
96. Santos Bessa MJF..Presbiacusia : dificuldades na comunicação em ambiente familiar, laboral e de cuidados de saúde e estratégias a aplicar. [FMUC Medicina - Teses de Mestrado](#). 2015. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10316/30434>
97. Cano C A, Germán Borda M, Arciniegas JA .Problemas de la audición en el adulto mayor, factores asociados y calidad de vida: estudio SABE, Bogotá, Colombia. Biomédica vol.34 no.4 Bogotá Oct./Dec. 2014. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i4.2352>
98. [Mostafa](#) H, [Saad](#) M, [El-Aattar](#) A, [Ahmed](#) G, [Berrettini](#) S, [Forli](#) F, [Siciliano](#) G, and [Mancuso](#) M. . Mitochondrial DNA (mtDNA) haplotypes and dysfunctions in presbycusis. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2014 Feb; 34(1): 54–61.
99. Izumi Y, Musha I, Suzuki E. Hypogonadotropic hypogonadism in a female patient previously diagnosed as having waardenburg syndrome due to a sox10 mutation. Journal [Endocrine](#) . 2015-06. [Volume 49, Issue 2 , pp 553-556](#). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-014-0434-4>
100. Windhager S, Schaschl H, Schaefer K, Mitteroecker P, Huber S. Variation at Genes Influencing Facial Morphology Are Not Associated with Developmental

Imprecision in Human Faces. Rev PLoS ONE. 2014 9(6): 198- 202. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone...>

101. Albañil Ballesteros MR, Calvo C, Hernando Helguero P, Martínez Campos L, Domínguez Aurrecoechea B. Diagnóstico y manejo de la sinusitis: actitudes de los pediatras. Rev Pediatr Aten Primaria [internet]. 2014 mar [citado 21 Junio 2016]; 16(61). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322014000100005>

102. Martínez Campos L, Albañil Ballesteros R, De la Flor Bru J, Piñeiro Pérez R, Cervera J. Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la sinusitis. Rev Pediatr Aten Primaria [internet]. 2013 jul- sep [citado 21 Junio 2016]; 15(59). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322013000400002>

103. Hidalgo González A, Morero Cueto N, Domínguez Nieto J. Turbinoplastia endoscópica del cornete inferior para el tratamiento de la rinitis crónica hipertrófica no infecciosa: serie de casos. [Vol. 16, Núm. 2 \(2014\)](#). Disponible en: <http://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/654/505>

104. Valladres L, Arboleda A, Peña E, Granados AM. Variaciones anatómicas del proceso uncinado en tomografía computada multidetector en pacientes con rinosinusitis crónica. Rev Argent Radiol 2014; 78:82- 8 DOI : 10.1016/ j.rard 2014.06.004.

105. Castro Pérez F, Cordobés Jerez M, Rodríguez Gómez L, Rodríguez González R, Márquez DN. Neumatización Petromastoidea: impacto de enfoque etiológico multifactorial. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [internet]. 2008 [citado 3 Octubre 2015]; 13(1).

Disponible en: <http://www.revcompinar.sld.cu/index.php/publicaciones>

106. Paternoster L, Zhurov AI, Toma AM, Kemp JP, Pourcain B. Genome-wide association study of three-dimensional facial morphology identifies a variant in PAX3 associated with Nasion position. *Rev Am J Hum Genet.* 2012; 90: 478-85. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22341974>

107. Attanasio C, Nord AS, Zhu Y, Blow MJ, Li Z. Fine Tuning of Craniofacial Morphology by Distant-Acting Enhancers. *Rev Science.* 2013; 342: 124. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24159046>

108. Barzotto JD, Folador MF. Síndrome de Waardenburg: características audiológicas. *Rev CEFAC.* 2004;6(3):306-11. Disponible en:<http://www.cefac.br/revista/revista63/Artigo%2013.pdf>

109. De la Cruz AL. Inclusión de la Unidad de Acúfeno en el sector de salud público y privado en México. *Rev Mex AMCAOF* 2016; 5 (2). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/audiologia/fon-2016/fon162d.pdf>

110. Da Costa, E, Castro J., & Macedo, M. (2008). Iris pigmentation and susceptibility to noise-induced hearing loss. *Int J Audiol*, 47(3), 115-118. Retrieved 05 14, 2009, from <http://informahealthcare.com/doi/full/10.1080/14992020701704776>

111. Nicolaidou E, Katsambas AD. Pigmentation disorders: hyperpigmentation and hypopigmentation. *Rev Clin Dermatol.* 2014; 32:66-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24314378>

112. Oiso N, Fukai K, Kawada A, Suzuki T. Piebaldismo. *Rev J Dermatol.* 2013; 40: 330-5. Disponible en:

<https://www.google.com.cu/search?q=Oiso+N%2C+Fukai+K%2C+Kawada+A%2C+>

Suzuki+T.+Piebaldismo.+Rev+J+Dermatol.+2013%3B++40%3A+330-5.&hl=es-

113. Raymond EB. Congenital patterned leukodermas differential diagnoses. Rev Medscape [internet]. 2014 [citado 12 Agosto 2015]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1068803-differential>

114. Jiménez Romero M. El impacto del implante coclear en la integración auditiva: resultados y factores predictores en un grupo de 116 niñas y niños sordos españoles. Rev Logop Fon Audiol 2014;34:4-16 .Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-logopedia-foniatria-audiologia-309-articulo-el-impacto-del-implante-coclear-S0214460313000831>

115. Almeida-Branco M S, Cabrera S, Lopez-Escamez J A. Perspectivas para el tratamiento de la hipoacusia neurosensorial mediante regeneración celular del oído interno. [.Acta Otorrinolaringológica Española. Volume 66, Issue 5](#), September–October 2015, Pages 286–295

116. Sivakumaran TA, Husami A, Kissell D, Zhang W, Keddache M, Black AP, et al. Performance evaluation of the Next- Generation Sequencing approach for molecular diagnosis of hereditary hearing loss. Rev Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;148 (6):1007- 16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23525850>

117. Stevens G, Flaxman S, Brunskill E, Mascarenhas M, Mathers CD, Finucane M. Global and regional hearing impairment prevalence: an analysis of 42 studies in 29 countries. Rev Eur J Public Health. 2013; 23(1):146- 52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22197756>

118. Sliwinska-Kowalska M, Pawelczyk M. Contribution of genetic factors to noise-induced hearing loss: a human studies review. Rev Mutat Res. 2013; 752 (1):61- 5.

Disponible en: <https://books.google.com.cu/books?isbn=3319134736>

119. Bartolomé Pascual MV, Melones Sánchez E. Etiología de la Hipoacusia de origen genético. Rev Electrónica de Audiología. 2014; 4(1): 5- 12. Disponible en: <http://www.auditio.com/docs/File/vol4/1/040104.pdf>

119. Miyagawa M, Naito T, Nishio SY, Kamatani N, Usami SI. Targeted exon sequencing successfully discovers rare causative genes and clarifies the molecular epidemiology of Japanese deafness patients. Rev PLoS One. 2013; 8 (8):71381. Disponible en:

<https://www.journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/...pone.0071381>

120. Karanja BW, Oburra HO, Masinde P, Wamalwa D. Risk factors for hearing loss in children following bacterial meningitis in a tertiary referral hospital. Rev Int J Otolaryngol. 2013; 35(4): 4725. Disponible en:

<https://www.google.com.cu/search?q=Karanja+BW%2C+Oburra+HO%2C+Masinde+P%2C+Wamalwa+D.+Risk+factors+for+hearing+loss+in+children+following+bacteria+l+meningitis+in+a+tertiary+referral+hospital.+Rev+Int+J+Otolaryngol.+2013%3B+35%284%29%3A+4725.+&hl=es->

121. Van Camp G, Smith JH. Hereditary Hearing loss. Rev Homepage [internet]. 2014 [citado 16 Junio 2016]. Disponible en: <http://hereditaryhearingloss.org/>

122. Noubiap JN, Djomou F, Njock R, Toure GB, Wonkam A. Waardenburg syndrome in childhood deafness in Cameroon. Rev SAfr J CH. 2014;8(1):8- 10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4499266/>

123. Chan DK, Chang KW. GJB2-associated hearing loss: systematic review of worldwide prevalence, genotype, and auditory phenotype. *Rev Laryngoscope*. 2014;124(2):34- 53. Disponible en: [http://www sbccc.org.br/arquivos/LG2014-02/lary24332.pdf](http://www.sbccc.org.br/arquivos/LG2014-02/lary24332.pdf)

124. Bosch J, Noubiap JN, Dandara C, Makubalo N, Wright G, Wonkam A, et al. Sequencing of GJB2 in Cameroonians and Black South Africans and comparison to 100 Genomes Project data support the need to revise strategy for discovery of nonsyndromic deafness genes in Africans. *Rev Omi A J Intergrative Biol*. 2014 nov;18(11):705- 10. Disponible en: [http://www ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25162826](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25162826)

125. Oh SK, Choi SY, Yu SH, Lee Ky, Hong JH, Hur SW, et al. Evaluation of the pathogenicity of GJB3 and GJB6 variants associated with nonsyndromic hearing loss. *Rev Biochim Biophys Acta*. 2013; 1832(1):285- 91. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4553350/>

126. De Sousa Andrade SM, Monteiro AR, Martins JH, Alves MC, Santos Silva LF, Quadros JM, et al. Cochlear implant rehabilitation outcomes in Waardenburg syndrome children. *Rev Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012; 76(9):1375-8. Disponible en: <https://issuu.com/aiorl/docs/iaorl17-3>

127. Fellingner J, Holzinger D, Gerich J, Goldberg D. Mental distress and quality of life in the hard of hearing. *Rev Acta Psychiatr Scand* [internet]. 2007 mar [citado 31 Marzo 2015]; 11(5). Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/>

128. *Arango Mira PA, Yarza de los Ríos A. ¿Aprender juntos o aprender separados?: relatos de vida sobre las experiencias de aprender de niños y niñas con discapacidades en Medellín. Rev Horizontes Pedagógicos* [internet]. 2013 [citado 31

Marzo 2015]; 15(1). Disponible en:

<http://revistas.iberoamericana.edu.co/index.php/rhpedagogicos/index>

129. Quishpe Caizotoa ML. Las adecuaciones curriculares inciden en el proceso de inclusión escolar de los niños de sexto año de educación general básica de la escuela fiscal mixta " Dr. Luis Eguiguren Muñoz". Rev Universidad Técnica de Ambato [internet]. 2014 mar [citado 31 Marzo 2015]. Disponible en:

<http://repositorio.uta.edu.ec/jspui/handle/123456789/6958>

130. Rodríguez Valdés RF et al. Influencia de la prematuridad sobre el sistema nervioso en la niñez y en la adultez. Rev Cubana Neurol Neurocir. 2015;5(1):00–00.

Disponible en: www.sld.cu/sitios/neurocuba – www.revneuro.sld.cu

131. Suárez Gómez LA. Diseño de un plan de intervención en Comunicación Aumentativa y Alternativa como medio para mejorar la interacción comunicativa en un estudiante con síndrome de Down. Rev Dspace [internet]. 2015 [citado 18 Enero 2016]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/123456789/737>

132. Del Río Monier Y, Tejeda D , Hechavarría Estenoz D. Estrategia para la excelencia en el asesoramiento genético en el municipio de Santiago de Cuba durante el quinquenio 2007-2011. MEDISAN 2014; 18(7):988. Disponible en::

133. Alonso Gordo J.M. Sánchez González M. Carmen. Hernández Pérez N, Calvo Orduña J M. Las posibilidades del Consejo Genético en Atención Primaria. REV CLÍN MED FAM 2014; 7(2): 118-129.

134. Peña Mancebo O, Reyes Reyes E, Orive Rodríguez NM, Romero Portelles L, Figuera Castillo A. Prevención de enfermedades genética en Las

Tunas, nonestre de 2015. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2016; 41(5). Disponible en:

<http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/718>.

135. [Cuenca Lazo DM](#), [Sanmartín González TE](#), [Flores Nieto JJ](#). Causas y consecuencias de la deserción escolar en los estudiantes de bachillerato del Instituto Superior Pedagógico Intercultural Bilingüe Quilloac, 2011-2013. Rev [Digital de la Universidad de Cuenca](#) [internet]. 2014 [citado 31 Marzo 2015]. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/20940>

136. Almenara LP, Rojas M, Milla PM, Prisca N. Conocimientos sobre pérdida auditiva y metodología auditivo oral en padres de familia del colegio Fernando Wiese Eslava-CPAL, en función al género, grado de instrucción y tiempo de permanencia en la institución: red iberoamericana de expertos en la convención de los derechos de las personas con discapacidad. Rev Dspace [internet]. 2014 [citado 31 Marzo 2015]. Disponible en: <http://repositoriocdpd.net:8080/handle/123456789/95>

137. Ribalta G. Díaz C. Sierra M. Programa de tamizaje auditivo neonatal en Clínica Las Condes. [REV. MED. CLIN. CONDES - 2016; 27(6) 753-760]. Disponible en: <http://www.elsevier.es> el 17-03-2017

138. [Mera Constante MA](#), [Guevara Pante SJ](#). La hipoacusia y el aprendizaje en los estudiantes de educación general básica de la escuela "Fray Vicente Solano" del cantón pelileo. Rev Dspace [internet]. 2015 ago [citado 12 Mayo 2016]. Disponible en: <http://repositorio.uta.edu.ec/jspui/handle/123456789/12473>

139. [Quishpe Torres SE](#). La inclusión educativa y su incidencia en el aprendizaje escolar de los estudiantes del quinto grado de educación media de la escuela 31 de

- mayo. Rev [Universidad Técnica de Ambato \[internet\]. 2013 \[citado 31 Marzo 2015\]. Disponible en: <http://repositorio.uta.edu.ec/jspui/handle/123456789/5139>](#)
140. [Matallana Redondo N.](#) Hipoacusia neurosensorial bilateral con implante coclear. Rev Documental Universidad de Valladolid [\[internet\]. 2015 \[citado 21 Marzo 2016\]. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/14870>](#)
141. [Camacho Castro AC,](#) [Hernández Fernández A,](#) [Ferrándiz Vindel IM.](#) Calidad de vida en niños pequeños portadores de un implante coclear. Rev [Aula abierta \[internet\]. 2014 \[citado 31 Marzo 2015\]; 42\(1\). Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/info/accesibilidad>](#)
142. [Fernández-Batanero JM,](#) [Blanco G.](#) Dinámica familiar e implante coclear: estudio de casos. [Infancia y Aprendizaje. Rev Journal for the Study of Education and Development \[internet\]. 2015 \[citado 31 Marzo 2015\]; 38\(1\). Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/revista>](#)
143. [Mantas-Cárdenas R.](#) La lengua de signos como elemento inclusor en el aula de Educación Infantil. Rev de la Universidad de Jaen [\[internet\]. 2014 jun \[citado 31 Marzo 2015\]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10953.1/786>](#)

