

Hipoacusia Neurosensorial en el síndrome de Alport: Una revisión sistemática

Sensorineural hearing loss in Alport syndrome: A systematic reviewDaniel



Felipe Moreno Patiño
Diana Paola Moscoso Castañeda

[mady70](#)

Photo By/Foto:

ART Volumen 23 #1 enero - junio

ID: [10.33881/1657-2513.art.23105](https://doi.org/10.33881/1657-2513.art.23105)

Title: Sensorineural hearing loss in Alport syndrome

Subtitle: A systematic review

Título: Hipoacusia Neurosensorial en el síndrome de Alport:

Subtítulo: Una revisión sistemática

Alt Title / Título alternativo:

[en]: Sensorineural hearing loss in Alport syndrome: case report and literature review

[es]: Hipoacusia Neurosensorial en el síndrome de Alport: reporte de caso y revisión de literatura

Author (s) / Autor (es):

Moreno Patiño & Moscoso Castañeda

Keywords / Palabras Clave:

[en]: Nephritis, Hereditary; Hearing; Hearing loss, Sensorineural; Ear, inner.

[es]: Nefritis hereditaria; audición; pérdida auditiva neurosensorial; oído interno.

Submitted: 2023-04-13

Acepted: 2023-06-20

Resumen

El Síndrome de Alport (SA) es un desorden genético originado por mutaciones en el colágeno tipo IV que es el constituyente principal de las membranas basales. Clínicamente, se caracteriza por nefropatía hereditaria progresiva. En el oído interno, el colágeno IV se encuentra ubicado en la membrana basilar y en el ligamento espiral, por lo que las mutaciones en los genes codificadores provocan hipoacusia de tipo neurosensorial. La presente investigación tiene por objetivo caracterizar el comportamiento de la pérdida de audición en personas diagnosticadas con SA, mediante la revisión de estudios de la literatura. Se realizó una búsqueda en bases de datos con los criterios de inclusión establecidos, incorporando un total de siete artículos para su análisis. Teniendo en cuenta los hallazgos de las diversas investigaciones recopiladas, se concluye que la pérdida auditiva secundaria al SA es heterogénea. No hay un patrón común de presentación pues depende del modo de herencia y del tipo de mutación de la enfermedad, además su grado de severidad y progresión va paralelo a la función renal. Sin embargo, independientemente del momento en que se manifieste el deterioro auditivo, es de vital importancia una intervención audiológica oportuna, con el fin de detectar la hipoacusia lo más temprano posible, hacer un seguimiento riguroso de la funcionalidad auditiva y, en caso de ser necesario, adaptar ayudas auditivas de acuerdo con las necesidades comunicativas del paciente.

Abstract

Alport Syndrome (AS) is a genetic disorder originated by mutations in the collagen type IV which is the main constituent of the basal membranes. Clinically, is characterized by progressive hereditary nephropathy. In the inner ear, the collagen IV is located in the basilar membrane and in the spiral ligament, whereby the mutations in the codifier genes, cause neurosensorial hearing loss. The aim of this investigation is to characterize how hearing loss behaves in people diagnosed with AS, by presenting a reviewing of reported studies in the literature. A database search was performed with the established criteria of inclusion and a total of seven articles were incorporated for its analysis. Considering the findings by the several investigations collected the conclusion is that the secondary hearing loss to AS is heterogenous. There is no a common pattern of presentation as it depends on the mode of heredity and the type of mutation of the disease, and besides of the degree of severity and progression that goes along with the renal function. Nevertheless, regardless of the moment that the auditive impair appears, it is of vital importance an opportune audiological intervention, aiming at detecting an alteration as soon as possible, make a rigorous tracking of the auditive functionality and, if necessary, incorporate hearing aids in accordance with the communicative needs of the patients.

Citar como:

Moreno Patiño, D. F., & Moscoso Castañeda, D. P. (2023). Hipoacusia Neurosensorial en el síndrome de Alport: : Una revisión sistemática. *Areté*, 23 (1), 43-51. Obtenido de: <https://arete.iberu.edu.co/article/view/2651>

Daniel Felipe **Moreno Patiño**, sp
ORCID: [0009-0009-8336-6174](https://orcid.org/0009-0009-8336-6174)

Source | Filiacion:
GAES: Centros Auditivos, Colombia

BIO:
Fonoaudiologo, candidato a especialista en Audiologia. Universidad Maria Cano

City | Ciudad:
Medellin [co]

e-mail:
morenopatinodaniel92@gmail.com

Diana Paola **Moscoso Castañeda**, sp
ORCID: [0000-0001-9157-2562](https://orcid.org/0000-0001-9157-2562)

Source | Filiacion:
Centro Audiológico y Quirúrgico del Country, Colombia

BIO:
Fonoaudióloga, Especialista en Audiología, Magíster en Fisiología

City | Ciudad:
Bogotá [co]

e-mail:
dpmoscosoc@unal.edu.co

Hipoacusia Neurosensorial en el síndrome de Alport: Una revisión sistemática

Sensorineural hearing loss in Alport syndrome: A systematic review

Daniel Felipe **Moreno Patiño**

Diana Paola **Moscoso Castañeda**

Introducción

El Síndrome de Alport (**SA**) es una enfermedad genética originada por mutaciones en el colágeno IV que es el constituyente principal de las membranas basales. Estas membranas forman una superficie compleja en la que se encuentran células epiteliales, por lo que la alteración del colágeno interrumpe la función del epitelio adherido, llevando al deterioro de los órganos (Hudson, Tryggvason, Sundaramoorthy, & Neilson, 2003). El SA se desarrolla en aproximadamente 1 de cada 5000 personas y constituye el 0.5% de los casos de enfermedad renal terminal en adultos y el 12.9% en niños (Izzedine, Tankere, Launay-Vacher, & Deray, 2004).

Existen seis diferentes cadenas de colágeno tipo IV en las membranas basales del organismo: $\alpha 1$ a $\alpha 6$, las cuales conforman estructuras de triple hélice en las que se combinan tres cadenas, según el órgano. En el oído interno, el ojo y el riñón, se expresa un triplete especializado $\alpha 3$, $\alpha 4$ y $\alpha 5$ que es codificado por los genes COL4A3, COL4A4 y COL4A5, respectivamente. De acuerdo con el tipo de herencia, el SA se divide en tres patrones (ver Tabla 1): ligado al cromosoma X (**XLAS**), autonómico recesivo (**ARAS**) y autonómica dominante (**ADAS**). Las mutaciones en el gen COL4A5 generan el XLAS y abarcan el 80% de los casos, mientras que mutaciones en los genes COL4A3 o COL4A4 son responsables del ARAS y ADAS, representando el 15% y 5% de los casos, respectivamente (Kashtan, 2020).

Tabla 1.
Clasificación del SA

Tipo de herencia	Genes afectados	Estado genético
Ligado al cromosoma X	COL4A5	Homocigoto (hombres)
		Heterocigoto (mujeres)
Autosómico	COL4A3 o COL4A4	Recesivo (homocigoto o heterocigoto compuesto)
		Dominante (heterocigoto)

Nota: Tomado de Kashtan (2020).

Los criterios diagnósticos para el SA establecidos por el grupo de trabajo para el SA de la Sociedad Japonesa de Nefrología Pediátrica en el año 2015 son: Hematuria persistente como criterio principal y mutación o expresión anormal de los genes del colágeno tipo IV y anomalías específicas de la membrana basal glomerular como características secundarias. Asimismo, como características accesorias está la historia familiar de falla renal, hipoacusia neurosensorial, anomalías oculares y leiomiomatosis difusa. De esta forma, si un paciente presenta junto con el criterio principal una o más características secundarias o dos o más características accesorias, puede ser diagnosticado con SA (Nozu, y otros, 2019).

La pérdida de audición debida al SA se explica mediante dos mecanismos fisiológicos. El primero, es por la ubicación de las cadenas $\alpha 3$, $\alpha 4$ y $\alpha 5$ del colágeno tipo IV en la cóclea: a nivel de la membrana basilar y del ligamento espiral. La membrana basilar consiste en una matriz extracelular que soporta la estructura sensorial de la audición, llamada Órgano de Corti. En el oído humano mide en promedio 34 mm, su ancho y tensión varían a lo largo de su longitud lo que genera una vibración diferencial ante los estímulos sonoros dependiendo de la frecuencia. La membrana basilar continúa al ligamento espiral, que se trata de un engrosamiento del revestimiento fibroso de la rampa media. Subyacente a este ligamento, se encuentra la estría vascular, involucrada en la homeostasis endolinfática (Ordoñez Ordoñez & Mojica Rojas, 2015). Por lo tanto, mutaciones en cualquiera de los genes COL4A3, COL4A4 y COL4A5 pueden afectar la micromecánica coclear dando como resultado una hipoacusia neurosensorial.

El segundo mecanismo está influenciado por el riñón. Es posible que los cambios en el metabolismo del sodio y el potasio en la falla renal puedan inducir una disfunción en el oído interno al alterar el equilibrio iónico de la endolinfa y perilinfa. La endolinfa circula por el laberinto membranoso, tiene altas concentraciones de potasio y bajas de sodio, mientras que la perilinfa se aloja entre el laberinto óseo y membranoso, es rica en sodio y baja en potasio. Otro factor para tener en cuenta es el consumo de medicamentos ototóxicos como los aminoglucósidos, la furosemida y el ácido etacrínico que pueden perjudicar la cóclea a largo plazo. Finalmente, La terapia de reemplazo renal como la hemodiálisis podría contribuir a la pérdida de audición al alterar el equilibrio de electrolitos y la osmolaridad intracelular (Thodi, Thodis, Danielides, Pasadakis, & Vargemezis, 2006).

La pérdida auditiva en el SA puede estar presente hasta en el 80% de los pacientes y no suele ser congénita. Por lo general, empieza en niños en edad escolar primaria o en la edad adulta y puede, aunque

muy raramente, progresar en una sordera completa (Kruegel, Rubel, & Gross, 2013). Estudios previos han demostrado que, la hipoacusia, es un factor relevante en el pronóstico de progresión de la enfermedad renal, por lo que es importante un seguimiento detallado del estado auditivo de los pacientes (Abreu Alves & Quintanilha Quintero, 2005). Teniendo en cuenta, las implicaciones de la fisiopatología del SA a nivel coclear, la presente investigación hace un abordaje de la función auditiva en esta población, por medio de una revisión de artículos científicos a nivel internacional.

Metodología

Diseño y población de estudio.

Se llevó a cabo una revisión de literatura a través de la búsqueda en las bases de datos ScienceDirect y PubMed por medio de las siguientes palabras y ecuadores booleanos: “Alport syndrome” OR “Alport’s syndrome” AND “hearing loss” OR “neurosensorial hearing loss” OR “hearing”. Los criterios de inclusión fueron: artículos publicados del año 2002 al 2022, con acceso a texto completo, en idioma inglés, realizados en seres humanos y cuyo objetivo estuviera relacionado con la evaluación y el seguimiento de la audición de la población estudiada. Se excluyeron aquellos artículos que estuvieran enfocados únicamente en otras manifestaciones clínicas como la falla renal o la alteración visual, de índole genético exclusivo, que abarcaran otros síndromes renales, así como estudios practicados en modelos animales.

Selección de la muestra y recogida de datos.

El método empleado para buscar, identificar, seleccionar y evaluar los artículos científicos se detalla en la Ilustración 1, considerando la declaración PRISMA (Page, y otros, 2021). Una vez se eliminaron las publicaciones duplicadas y que no cumplieron los criterios de inclusión, se incluyeron siete artículos en la presente revisión. Para la extracción de datos de los siete estudios seleccionados, se realizó una matriz en Excel de doble entrada con los datos de la revista, las variables de la población estudiada, el objetivo de la investigación, pruebas realizadas, hallazgos de interés y conclusiones.

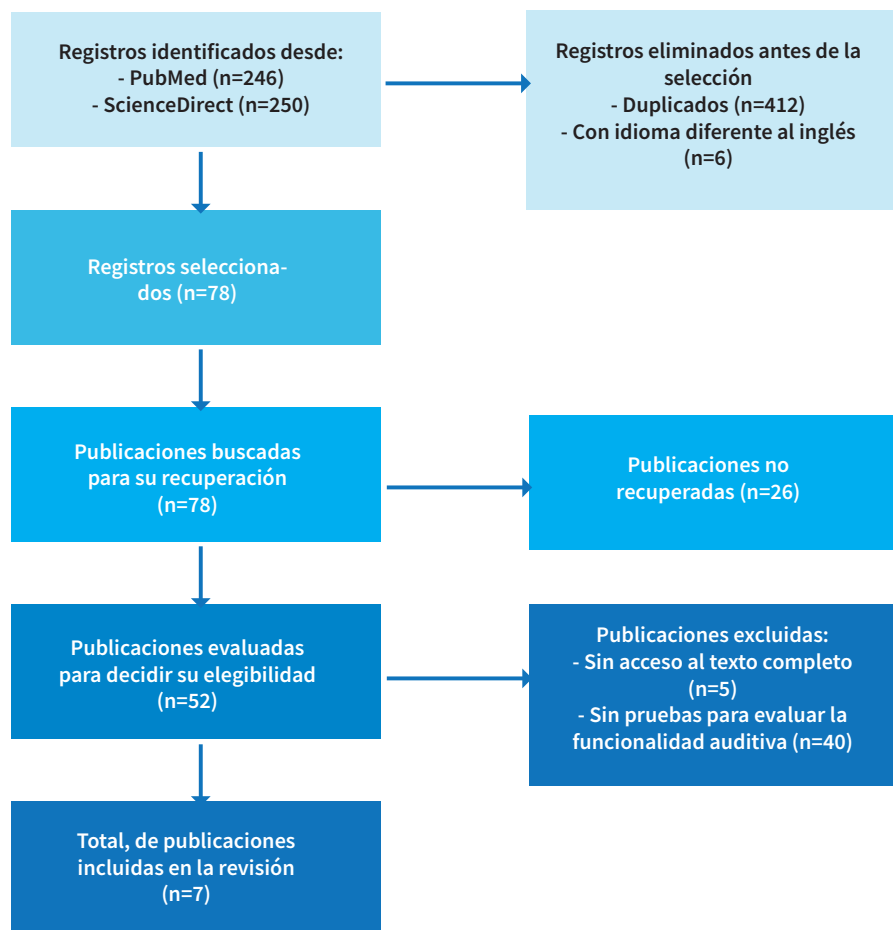


Ilustración 1.

Proceso de búsqueda y selección de artículos

Nota: la ilustración representa el proceso de búsqueda y selección de artículos

Análisis estadístico.

Finalmente, esta revisión corresponde a un estudio observacional de tipo retrospectivo (Veiga De Cabo, De La Fuente Díez, & Zimmermann Verdejo, 2008) y pertenece a un diseño analítico, teniendo en cuenta que sintetiza los resultados de múltiples investigaciones clínicas en torno al tema de interés (Beltrán, 2005). El nivel de evidencia científica y el grado de recomendación de los artículos seleccionados, se realizó teniendo en cuenta la propuesta del Centro de Medicina Basado en la Evidencia de Oxford (**CEBM, por sus siglas en inglés**), la cual se caracteriza por evaluar la evidencia según el escenario clínico y el tipo de estudio. La jerarquización de la evidencia va de 1 a 5, siendo 1 la del mayor rigor científico y 5 la del menor rigor, mientras que los grados de recomendación se clasifican de A a D según la fuerza de la evidencia, siendo A la intervención más sugerida y D la menos sugerida (Manterola, Asenjo-Lobos, & Otzen, 2014).

Resultados

En la tabla 2 se consolidan y caracterizan los estudios recopilados con la información compartida más relevante. Considerando los múltiples hallazgos obtenidos en los diversos artículos, se establecieron las siguientes categorías de análisis: sexo y edad de los participantes, caracterización del SA, función auditiva, exámenes audiológicos, relación entre la función renal y auditiva, tratamiento y nivel de evidencia científica.

Sexo y edad: Teniendo en cuenta que el total de participantes de los seis estudios fue 220, el 81.4% (N=179) correspondía al sexo masculino y el 18.6% (N=41) al sexo femenino. La edad fue descrita en

seis estudios, en un rango que va de los 2 a los 57 años, con una media de 21.9 años. En un solo artículo, se encontró que las edades no eran nombradas por años, sino por las etapas del ciclo vital humano: el 7.1% (N=2) estaba en la infancia, el 14.3% (N=4) en preescolar, el 14.3% (N=4) en escolar, el 21.4% (N=6) en adolescencia y el 42.9% (N=12) en adultez.

Caracterización del SA: Seis de siete artículos detallan el patrón de herencia del síndrome. En estos seis estudios se tiene un total de 187 participantes, de los cuales, el 86.1% (N=161) corresponde a XLAS, el 9.1% (N=17) a ADAS, el 4.3% (N=8) a ARAS y el 0.5% (N=1) es desconocido. Ahora bien, dentro de los signos clínicos de los pacientes, se encuentra la hematuria y proteinuria persistente, pruebas genéticas que demuestran mutación o expresión anormal del colágeno IV, anomalías visuales como lenticono o retinopatía, alteración en los niveles de creatinina y albúmina, algunos participantes con falla renal en etapa terminal y trasplantados.

Función auditiva: Para determinar el estado de la audición, los 220 participantes de los siete estudios fueron evaluados a través de audiometría tonal. Se identificó que el 51.8% (N=114) tenían audición normal con umbrales audiométricos entre 0 y 20 dB HL, el 46.8% (N=103) presentaban hipoacusia con umbrales superiores a los 20 dB HL y en el 1.4% (N=3) los resultados de la audiometría fueron inconclusos, al tratarse de niños con baja cooperación y/o seguimiento instruccional durante la prueba.

El tipo de hipoacusia identificada en los 103 participantes (N=100%) de los siete estudios fue neurosensorial. La configuración audiométrica de la pérdida auditiva fue descrita en seis estudios, con un total de 101 participantes, el 66.3% (N=67) tenía una curva en forma de U, el 18.8% (N=19) un perfil descendente hacia frecuencias agudas, el 13.9% (N=14) una curva plana y el 1% (N=1) un perfil ascendente hacia frecuencias agudas. Respecto a la lateralidad de la hipoacusia, en los siete estudios se evidenció que el 99% (N=102) presentaron hipoacusia bilateral y el 1% (N=1) unilateral. En cuanto a la simetría de la pérdida auditiva, se reporta en seis estudios con un total de 98 pacientes, que el 87.8% (N=86) mostraron una hipoacusia simétrica mientras que el 12.2% (N=12) una hipoacusia asimétrica.

El grado de hipoacusia fue reportado en los siete estudios. Con un total de 101 participantes, se identificó una pérdida auditiva de grado leve en el 6.9% (N=7), moderada en el 19.8% (N=20), leve a moderada en el 57.4% (N=58), moderada a severa en el 4% (N=4), severa en el 2% (N=2), profunda en el 1% (N=1) y severa a profunda en el 8.9% (N=9). Teniendo en cuenta las tres investigaciones de tipo longitudinal, se pudo apreciar un progreso en la severidad de la hipoacusia a lo largo del tiempo.

En el primer estudio, llevado a cabo con unos mellizos durante siete años, se evidenció en el primer caso, una hipoacusia de grado moderadamente severa (PTA inicial de 57 dB y después de 67 dB) en el oído derecho y de grado moderadamente severa pasó a severa (PTA inicial de 62 dB y después de 74 dB) en el oído izquierdo. El segundo caso, presentó una hipoacusia bilateral de grado leve que pasó a moderada (PTA inicial de 33 dB y después de 55 dB en el oído izquierdo e inicial de 33 dB y después de 52 dB en el oído derecho). En el segundo estudio, donde se hizo un seguimiento por más de dos años al 89.1% del grupo de pacientes con hipoacusia, se encontró un incremento en los umbrales auditivos de 5dB por año. Por último, en la tercera investigación, se evidenció que las audiometrías de control aumentaban de 0.3 a 9.7 dB por año.

Tabla 2.
Caracterización de los artículos incluidos en la revisión

N°	Año	País	Número personas	Sexo*		Edad (años)	Tipo de herencia del SA	Función auditiva	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
				F	M						
1	2005	Estados Unidos	3	33.3%	66.7%	31 – 57 Media: 44	XLAS: 100%	Audición normal: 33.3% Hipoacusia: 66.7%	Reporte de casos	4	C
2	2008	Brasil	28	57.1%	42.9	No se menciona	XLAS: 46.4% ADAS: 53.6%	Audición normal: 53.9% Hipoacusia: 46.1%	Series de caso		
3	2009	Corea	32	28.1%	71.9	10 – 39 Media: 24.4	No se menciona	Audición normal: 46.9% Hipoacusia: 53.1%			
4	2017	Estados Unidos	2	0%	100%	15	XLAS: 100%	Hipoacusia 100%	Reporte de casos		
5	2018	China	87	0%	100%	2 – 33 Media: 13	XLAS: 100%	Audición normal: 36.8% Hipoacusia: 63.2%	Series de casos		
6	2020	Alemania	51	3.9%	96.1%	5 – 20 Media: 9	XLAS: 82% ARAS: 16% Desconocido: 2%	Audición normal: 76% Hipoacusia: 18% Inconclusa: 6%	Ensayo clínico aleatorizado	1b	A
7		Italia	17	76.5%	23.5%	9 – 52 Media: 26.5	XLAS: 88.2% ADAS: 11.8%	Audición normal: 70.6% Hipoacusia: 29.4%	Series de caso	4	C

Nota: *F: femenino, M: masculino

Exámenes audiológicos: Cuatro estudios realizaron exámenes audiológicos básicos adicionales a la audiometría tonal como la timpanometría y la logaudiometría. En los estudios de tipo transversal, la timpanometría registró en los participantes, timpanogramas tipo A sugestivos de función normal de oído medio, exceptuando uno donde fue tipo As en un oído. En la logaudiometría, se evidenció una discriminación óptima del habla a niveles supraumbrales (100%) en pacientes con audición normal o en hipoacusias de grado leve. En pacientes con pérdidas auditivas más avanzadas, se encontraron discriminaciones del 10%, 76%, 85% y 90% según el grado de severidad.

En un estudio longitudinal, se identificó en el primer caso, una logaudiometría muy fluctuante a lo largo del tiempo, llegando a discriminar entre 68% – 96% a 90 dB en oído derecho y entre 40% – 88% a 95 dB en oído izquierdo. En el segundo caso, la logaudiometría fue empeorando con el tiempo, pasando de discriminar en el oído izquierdo el 96% a 55dB al 88% a 80dB y en el oído derecho el 96% a 70 dB al 88% a 80 dB. Los resultados de la timpanometría demuestran en el primer caso, un timpanograma tipo As en el oído izquierdo en los primeros cuatro años debido a alteraciones en oído medio, y después, pasaron a tipo A. En el oído derecho fue siempre tipo A normal. En el segundo caso, el timpanograma fue tipo A bilateral, excepto en un año donde fueron tipo C, debido a procesos infecciosos.

Relación entre la función auditiva y renal: Seis estudios se interesaron en determinar la correlación entre las alteraciones auditivas y renales en los pacientes con SA. Los resultados de los tres primeros estudios mostraron una relación estrecha y directa entre estas dos manifestaciones, mientras que, en los tres estudios siguientes, parecían ser independientes entre sí:

El primer estudio demostró que existe una clara asociación entre la afección renal y la pérdida auditiva, pues todos los participantes con hipoacusia presentaron también alteraciones renales. De las personas con audición normal al menos el 59.1% tenían compromiso renal. Adicionalmente, de los pacientes con enfermedad renal (en cualquier etapa), el 48% presentaron hipoacusia leve a moderada y el 52% tenían la audición conservada. Por lo tanto, se concluye que la progresión

de la hipoacusia sugiere un mal diagnóstico renal, lo que acentúa la indudable relación entre la insuficiencia renal y la hipoacusia tanto en hombres como en mujeres (Abreu Alves & Quintanilha Ribeiro, 2008).

La segunda investigación comprobó que el umbral auditivo estuvo positivamente correlacionado con la duración de la enfermedad renal. Todos los pacientes con hipoacusia severa a profunda se encontraban en la etapa terminal de la falla renal, tenían una mayor duración de la enfermedad y eran mayores, en comparación con las personas con audición conservada. Además, se evidenció que la pérdida auditiva puede progresar desde patrones audiométricos en forma de U o descendentes en frecuencias agudas hacia curvas planas severas (por encima de los 60 dB) a medida que avanza la edad y la disfunción renal (Moon, Bang, Shim, Shin, & Choi, 2009).

El tercer estudio encontró una correlación positiva entre la audición y el tipo de mutación y función renal: Entre más severo era el tipo de mutación, peor era la función renal, la pérdida auditiva se manifestaba más tempranamente y tenía mayor grado de severidad. Teniendo en cuenta que el 92.7% del grupo con hipoacusia contaba con un perfil audiométrico en forma de U, este podría ayudar en el diagnóstico preliminar en los niños con hematuria o proteinuria antes de los procedimientos médicos confirmatorios como la biopsia renal o pruebas genéticas. Esto con el fin de evitar diagnósticos erróneos, pues se ha encontrado que alrededor del 86% de los pacientes con SA han sido mal diagnosticados con otras enfermedades renales (Zhang, y otros, 2018).

La cuarta investigación concluyó que no hubo una correlación directa entre la alteración auditiva y la falla renal, debido a que la hipoacusia se produjo antes o en ausencia de la insuficiencia renal. En los hombres se encontró que uno con mutación severa, había sido trasplantado y tenía una hipoacusia moderada que comenzó antes de los 20 años. De los otros hombres con mutaciones no severas, solo uno tenía hipoacusia de alta frecuencia y los demás contaban con audición normal. En las mujeres se evidenció que aquellas con hipoacusia de alta frecuencia tenían mutaciones no severas y las que tenían mutaciones severas contaban con audición normal (Barozzi, y otros, 2020).

El quinto estudio encontró que los niños con pérdida auditiva en etapas tempranas de la enfermedad renal tenían una mayor cantidad de albumina en la orina en comparación con los niños con audición normal, pero no todos los niños con altas cantidades de albumina mostraron pérdida auditiva. No obstante, se identificó que la hipoacusia en los niños es un signo temprano importante del SA, que también se puede considerar como un factor pronóstico para la enfermedad renal progresiva (Boeckhaus, Strenzke, Storz, & Gross, 2020).

La sexta investigación reveló que los niveles de proteína y sangre en la orina de los participantes no mostraron una correlación clara con la función auditiva. Sin embargo, es posible que el desequilibrio electrolítico debido a la disfunción renal crónica pudiera haber contribuido en la hipoacusia de los mellizos. La pérdida auditiva del primer caso fue congénita y como resultado su desarrollo del habla y del lenguaje se retrasó severamente, en cambio, el segundo caso tenía una hipoacusia poslingual (a los 7 años), sus habilidades de habla y lenguaje eran relativamente mejores (Kaipa & Tether, 2017).

Tratamiento: En una investigación se menciona el tratamiento farmacológico dado a los pacientes con SA a través del medicamento Ramipril, el cual es indicado para la nefropatía. Su acción principal es inhibir la conversión de la angiotensina I en angiotensina II activa (Smith & Ball, 2000). En otros dos estudios de reportes de caso, se señaló la intervención audiológica mediante la amplificación auditiva: En el primer estudio, registran dos casos de hipoacusia neurosensorial bilateral progresiva que inició en una persona a los 9 años y en la otra a los 20 años. En ambos casos se requirió la adaptación bilateral y el uso permanente de audífonos en los años posteriores hasta la muerte originada por falla renal a los 31 y 57 años, respectivamente (Zehnder, y otros, 2005).

En el segundo estudio, el primer caso fue adaptado bilateralmente con audífonos retroauriculares a la edad de 8 años. A medida que la hipoacusia iba incrementando, la ganancia de los audífonos se ajustaba teniendo en cuenta la severidad de la pérdida auditiva. En el segundo caso, la amplificación con audífono retroauricular inició a los 8 años solo en el oído derecho, teniendo en cuenta que en el oído izquierdo la audición aún era funcional. A los 10 años cuando la audición se fue deteriorando bilateralmente, ambos oídos estaban amplificados con audífonos y sistema FM. A los 12 años usó audífonos intracanales debido al estigma social, los cuales, al no proporcionarle la amplificación suficiente, fueron cambiados por el modelo retroauricular. Al igual que su hermano, los audífonos eran ajustados según la progresión de la hipoacusia.

Nivel de evidencia científica: La mayoría de los artículos analizados (85.7%) corresponden a estudios observacionales de reportes y series de caso, donde se hace una descripción de las características clínicas de los grupos de personas con SA, enfatizando en su funcionalidad auditiva. Este tipo de estudios cuenta con un nivel bajo de evidencia científica (nivel 4), por lo que su grado de recomendación, es igualmente inferior (grado C). Solo un estudio realizó un ensayo clínico aleatorizado, donde el 68.6% de la población fue tratada abiertamente con un medicamento para la falla renal y el 31.4% restante estuvo en el grupo de aleatorización (43.8% recibió placebo y el 56.2% recibió el medicamento). El objetivo fue investigar la hipoacusia como criterio de evaluación secundario. Este tipo de estudio tiene uno de los niveles de evidencia más alto (nivel 1b) y, por ende, el grado de recomendación es el más elevado (**Grado A**).

Discusión

La pérdida auditiva sindrómica es una forma de hipoacusia que se acompaña de manifestaciones clínicas adicionales como, por ejemplo, alteraciones visuales, renales, musculoesqueléticas, entre otras. Se considera que, en promedio, el 30% de los casos genéticos de hipoacusia son de origen sindrómico (Koffler, Ushakov, & Avraham, 2015). Particularmente, las alteraciones del oído interno y el riñón se han relacionado ampliamente debido a la similitud de los mecanismos fisiológicos que comparten estas dos estructuras: el transporte activo de iones y electrolitos. Existen más de veinte trastornos donde las personas presentan compromiso a nivel coclear y renal, siendo el SA uno de los más conocidos (Phelan & Rheaul, 2018).

Las manifestaciones clínicas del SA dependen del tipo de herencia. En el patrón XLAS, se presenta daño renal progresivo que termina en Enfermedad Renal Crónica (**ERC**) antes de los 40 años en hombres. En las mujeres, el curso es variable, llegando a presentar solo hematuria y no avanzar a ERC o, por el contrario, tener una alteración temprana severa. En el modo ARAS, los portadores pueden ser asintomáticos llegando a cursar hematuria persistente sin progresar a ERC (en el caso de heterocigotos) o presentar insuficiencia renal temprana y severa (en las formas homocigotas). En el tipo ADAS, la enfermedad renal progresa muy lento, llegando incluso a aparecer en la cuarta década de la vida (Courville, Nuñez Samudio, & Landires, 2021). Por esta razón, el estado de la audición en las personas con SA, también es variable, pues es paralelo a la función renal. Las personas pueden mantener una buena audición en edades avanzadas o presentar deterioro auditivo de manera temprana.

Según lo reportado en la literatura, el modo de herencia mayormente identificado en las personas con SA es el XLAS (alrededor del 80%) debido a mutaciones en el gen COL4A5. En la revisión de artículos (tabla 2) es indudable que el XLAS es el patrón que predomina en los participantes de los diferentes estudios. La incidencia de hipoacusia en XLAS es alta: (Bekheirnia, y otros, 2010) identificaron que el 67% de los participantes desarrollaron pérdida auditiva. (Zhang, y otros, 2018) en su estudio realizado con población masculina, hallaron una incidencia de hipoacusia del 63.2%, la cual inició en etapa escolar y fue aumentando gradualmente con la edad. Por su parte, (Barozzi, y otros, 2020) encontraron que la pérdida auditiva afectó al 52.3% de los pacientes, donde el 25% correspondía a hombres y el 27.3% a mujeres.

La presentación de la hipoacusia en el SA también está mediada por el tipo de mutación genética. (Zhang & Ding, 2018), identificaron que las mutaciones sin sentido tienen menos probabilidades de provocar pérdida auditiva que otras mutaciones. Esto concuerda con lo reportado por (Bekheirnia, y otros, 2010) quienes encontraron una diferencia significativa en la distribución de la hipoacusia tanto autoinformada como diagnosticada mediante audiometría tonal, donde menos pacientes con mutaciones sin sentido presentaban hipoacusia neurosensorial y, además, referían menos problemas auditivos en comparación con aquellos con otras categorías de mutaciones. Adicionalmente, identificaron que las familias con deleciones pequeñas o grandes, mutaciones en el sitio de empalme o truncantes tenían de 4 a 20 veces más probabilidad de desarrollar pérdida auditiva que aquellos con mutaciones de sentido. Esto último, coincide con lo evidenciado por (Zhang & Ding, 2018), quienes encontraron que

Hipoacusia Neurosensorial en el síndrome de Alport

Una revisión sistemática

el riesgo de desarrollar hipoacusia en hombres con mutaciones de sentido es del 60% mientras que, con otras mutaciones, es del 90%.

El tipo de mutación genética también afecta el grado y la edad de inicio de la hipoacusia, por lo que entre más grave es la mutación, más tempranamente se desarrolla la pérdida de audición y más severa es. (Barker, y otros, 1996) en su investigación con hombres, identificaron que la mutación C1564S del gen COL4A5 se relacionó con pérdidas auditivas a los 30 años mientras que, la mutación L1649R, se asoció con una hipoacusia más tardía (aproximadamente 10 años después de que se manifestara la falla renal). Hasta el momento, se han identificado más de 300 sitios de mutación del COL4A5, dando lugar a formas más graves en los hombres que en las mujeres (Torra, 2011), lo cual se evidenció también en la revisión de artículos, donde el 81.4% de la población era masculina. Adicionalmente, y considerando la heterogeneidad de la configuración audiométrica de la hipoacusia, (Zhang & Ding, 2018) concluyeron en su estudio, que existe un metabolismo diferente en los genes que regulan el colágeno tipo IV en las distintas porciones de la membrana basilar en la cóclea, lo que genera diversas manifestaciones de pérdida auditiva.

Tiendo en cuenta la fisiopatología coclear, la hipoacusia neurosensorial se debe considerar como una manifestación inherente al SA. Si bien es cierto que, en las investigaciones realizadas, se encontró que el 46.8% de los participantes desarrollaron pérdida auditiva, hay dos factores fundamentales que explican esta baja incidencia. El primero, es que la pérdida de audición no suele ser de carácter congénito y, por lo general, como se reporta en la literatura aparece al final de la infancia o al inicio de la adolescencia, incluso en la adultez (Jais, y otros, 2004). Esto implica que los bebés con SA van a pasar el tamizaje auditivo neonatal y en las valoraciones audiológicas periódicas de los primeros años de vida, los resultados obtenidos serían normales. El segundo factor es que la mayoría de los estudios fueron de tipo transversal, lo que no permitió hacer un seguimiento de la función auditiva a lo largo del tiempo. Posiblemente, si se hubieran realizado audiometrías de control más adelante, se hubiese detectado el deterioro auditivo.

Los resultados de la audiometría tonal en los participantes que desarrollaron pérdida auditiva difirieron en varios aspectos, excepto en el tipo. Debido a que las cadenas del colágeno tipo IV en el sistema auditivo periférico se ubican en el oído interno (membrana basilar y ligamento espiral), la mutación en los genes codificadores en el SA, genera una hipoacusia de tipo neurosensorial. Esto se vio evidenciado también en el estudio de caso. Las otras características de la hipoacusia como el grado, la configuración audiométrica y la simetría, fueron variables. No obstante, se evidenció que, en la mayoría de los estudios, los pacientes fueron diagnosticados con una hipoacusia neurosensorial bilateral simétrica de grado leve a moderada con perfil en forma de u.

Desafortunadamente, no existe un tratamiento específico para el SA. El manejo médico se enfoca en limitar la progresión de la enfermedad renal mediante inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina. Más adelante, frente a una falla renal, los pacientes son sometidos a diálisis o trasplante renal (Watson, Padala, Hashmi, & Bush, 2020). En cuanto a la audición, no existe un tratamiento farmacológico concreto para retrasar la pérdida auditiva. Los hallazgos de progresión de la hipoacusia de las investigaciones longitudinales refuerzan la importancia del manejo audiológico, basado inicialmente en un diagnóstico oportuno y en el seguimiento mediante pruebas audiológicas básicas de manera periódica. La batería de exámenes debe incluir además de la audiometría, la inmitancia acústica y de manera particular la logaudiometría para determinar la comprensión de señales verbales.

Teniendo en cuenta que, la hipoacusia en el SA suele ser poslingual, la adquisición del lenguaje, por lo general, no se ve afectada. No obstante, su carácter es progresivo y puede llegar a alcanzar grados severos (Kramer & Brown, 2018). Como se evidencia en los artículos de tipo longitudinal, el aumento de los umbrales auditivos fue en promedio de 0.3-9.7 dB en un periodo de un año, de 5 dB en dos años y de 10-20 dB en seis años. Por esta razón, es indispensable hacer un seguimiento riguroso a la audición en aquellas personas con alteraciones renales, con el fin de detectar el inicio de la pérdida auditiva en las edades más tempranas posibles. De esta manera, se puede asegurar una intervención audiológica oportuna que le proporcione a la persona la estimulación auditiva necesaria para continuar con su desarrollo lingüístico, cognitivo y social. Es de principal atención, cuando el daño auditivo originado por el SA compromete la zona conversacional del lenguaje y de acuerdo con el grado de afectación, se consideren los beneficios de la amplificación auditiva.

El nivel de evidencia identificado en la mayoría de los artículos fue bajo, al tratarse de reportes o series de caso. La única investigación con alto rigor científico fue realizada en población infantil durante un periodo de seis años. Los hallazgos indican que el porcentaje de niños con pérdida auditiva pasó del 10% al inicio del ensayo al 18% al culminar el estudio, la zona frecuencial más afectada fue de 1000Hz a 3000Hz y el grado de severidad no pasó de moderado. Considerando que la hipoacusia de tipo neurosensorial es un signo temprano en el SA, es de vital importancia realizar pruebas genéticas en los niños que presentan hematuria e hipoacusia, para excluir o confirmar el SA como enfermedad subyacente. Adicionalmente, como lo corroboran (Zhao, y otros, 2019), los exámenes genéticos son de gran utilidad pues permiten reconocer los patrones de transmisión e identificar el riesgo de recurrencia del SA en las familias y, además, tienen el beneficio potencial de proporcionar información pronóstica.

Finalmente, los estudios que se encuentran en las bases de datos que se han interesado en evaluar la audición en los pacientes con SA son escasos, de ahí que el rango de tiempo seleccionado para esta revisión fue extenso (del 2002 al 2022). En los últimos veinte años, las investigaciones en torno al tema son limitadas. De los siete artículos seleccionados a nivel mundial, dos corresponden al continente de Asia, dos a Europa, dos a Norteamérica y uno a América del Sur. Particularmente, en Colombia, no se han publicado hallazgos a nivel auditivo en estos pacientes, por lo que se hace una invitación a los diferentes profesionales de la salud involucrados, a ejecutar estudios de alto nivel científico que permitan mejorar el tratamiento integral de los pacientes con SA incrementando así, su calidad de vida.

Conclusión

El SA es un trastorno genético caracterizado por la alteración progresiva de la función renal. Dentro de los síntomas extra-renales secundarios, se encuentra la hipoacusia, la cual puede tener distintas formas de presentación, dependiendo del tipo de mutación genética y el modo de transmisión de la enfermedad. Aunque las investigaciones demuestran que el comportamiento de la audición en el SA es variable, en algún momento del ciclo vital y, a paralelo al desempeño renal, se manifiesta el deterioro auditivo. La heterogeneidad de los diversos estudios revela que la pérdida auditiva se puede presentar a cualquier edad, mayormente en hombres que, en mujeres, con distintos perfiles audiométricos y grado de severidad. La característica en común entre las investigaciones es que la hipoacusia es de tipo neurosensorial, bilateral y simétrica.

Considerando la gran variabilidad de las manifestaciones clínicas del SA, los hallazgos de los estudios realizados soportan la necesidad de una intervención audiológica temprana, iniciando con un diagnóstico precoz en aquellas personas que presenten sintomatología renal y auditiva de curso progresivo. Una vez se desarrolle la hipoacusia, es indispensable hacer un seguimiento audiológico periódico y, dependiendo del grado de afección, se debe verificar la candidatura para amplificación auditiva como parte de la rehabilitación integral del paciente. Por último, con el fin de mejorar la toma de decisiones clínicas, en pro de la funcionalidad comunicativa y calidad de vida de esta población, es fundamental realizar más investigaciones en torno al tema, bajo los mejores estándares de calidad posibles.

Referencias

- Abreu Alves, F., & Quintanilha Quintero, F. (2005). Revision about hearing loss in the Alport's syndrome, analyzing the clinical, genetic, and bio-molecular aspects. *Revista Brasileira de Otorrinolaringología*, 71(6), 813-819. doi:10.1016/s1808-8694(15)31253-2
- Abreu Alves, F., & Quintanilha Ribeiro, F. (2008). Clinical data and hearing of individuals with Alport Syndrome. *Revista Brasileira de Otorrinolaringología*, 74(6), 807-814. doi:10.1016/S1808-8694(15)30140-3
- Barker, D., Pruchno, C., Jiang, X., Atkin, C., Stone, E., Denison, J., . . . Gregory, M. (1996). A mutation causing Alport syndrome with tardive hearing loss is common in the western United States. *The American Journal of Human Genetics*, 58(6), 1157-1165. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1915056/pdf/ajhg00019-0063.pdf>
- Barozzi, S., Soi, D., Intieri, E., Giani, M., Aldè, M., Tonon, E., . . . Ambrosetti, U. (2020). Vestibular and audiological findings in the Alport Syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 1-14. doi:10.1002/ajmg.a.61796
- Bekheirnia, M., Reed, B., Gregory, M., McFann, K., Shamshirsaz, A., Masoumi, A., & Schrier, R. (2010). Genotype – phenotype correlation in X-linked Alport Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21(5), 876-883. doi:10.1681/ASN.2009070784
- Beltrán, Ó. (2005). Revisiones sistemáticas de la literatura. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 20(1), 60-69. Obtenido de <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=337729264009>
- Boeckhaus, J., Strenzke, N., Storz, C., & Gross, O. (2020). Characterization of Sensorineural Hearing Loss in Children with Alport Syndrome. *Life*, 10(12), 360. doi:10.3390/life10120360
- Courville, K., Nuñez Samudio, V., & Landires, I. (2021). Síndrome de Alport: una actualización en fisiopatología, genética, diagnóstico y tratamiento. *Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante*, 41(1), 72-78. Obtenido de http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2346-85482021000100081&lng=es&tlng=es.
- Hudson, B., Tryggvason, K., Sundaramoorthy, M., & Neilson, E. (2003). Alport's Syndrome, Goodpasture's Syndrome, and Type IV Collagen. *The New England Journal of Medicine*, 348(25), 2543-2556. doi:10.1056/NEJMr022296
- Izzedine, H., Tankere, F., Launay-Vacher, V., & Deray, G. (2004). Ear and kidney syndromes: Molecular versus clinical approach. *Kidney International*, 65(2), 369-385. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00390.x
- Jais, J., Knebelmann, B., Giatras, I., Marchi, M., Rizzoni, G., Renieri, A., . . . Gubler, M. (2004). X-linked Alport syndrome natural history in 195 families and genotype – phenotype correlations in males. *Journal of the American Society of Nephrology*, 11(4), 649-657. doi:10.1681/ASN.V114649
- Kaipa, R., & Tether, H. (2017). Speech, language, and hearing function in twins with Alport syndrome: A seven-year retrospective case report. *Journal of Otology*, 12(2), 86-96. doi:10.1016/j.joto.2017.03.001
- Kashtan, C. (2020). Alport Syndrome: Achieving Early Diagnosis and Treatment. *American Journal of Kidney Diseases*, 77(2), 272-279. doi:10.1053/j.ajkd.2020.03.026
- Koffler, T., Ushakov, K., & Avraham, K. (2015). Genetics of hearing loss – Syndromic. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 48(6), 1041-1061. doi:10.1016/j.otc.2015.07.007
- Kramer, S., & Brown, D. (2018). *Audiology Science to Practice*. Third Edition: Plural Publishing Inc.
- Kruegel, J., Rubel, D., & Gross, O. (2013). Alport Syndrome – Insights from basic and clinical research. *Nature Reviews Nephrology*, 9(3), 170-178. doi:10.1038/nrneph.2012.259
- Manterola, C., Asenjo-Lobos, C., & Otzen, T. (2014). Jerarquización de la evidencia. Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Revista Chilena de Infectología*, 31(6), 705-718. doi:10.4067/S0716-10182014000600011
- Moon, I., Bang, M., Shim, D., Shin, S., & Choi, J. (2009). Severe to profound hearing loss in patients with progressed Alport's syndrome. *Acta Otolaryngologica*, 129(9), 982-987. doi:10.1080/00016480802545588
- Nozu, K., Nakanishi, K., Abe, Y., Udagawa, T., Okada, S., Okamoto, T., . . . Iijima, K. (2019). A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clinical and Experimental Nephrology*, 23(2), 158-168. doi:10.1007/s10157-018-1629-4
- Ordoñez Ordoñez, L., & Mojica Rojas, A. (2015). Fisiología coclear. *Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello*, 43(3), 187-210. doi:10.37076/acorlv43i3.29
- Page, M., McKenzie, J., Bossuyt, P., Boutron, I., Hoffmann, T., Mulrow, C., . . . Moher, D. (2021). Declaración PRISMA 2020: Una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, 74(9), 790-799. doi:10.1016/j.recesp.2021.06.016
- Phelan, P., & Rheaul, M. (2018). Hearing loss and renal syndromes. *Pediatric Nephrology*, 33(10), 1671-1683. doi:10.1007/s00467-017-3835-9
- Smith, W., & Ball, S. (2000). Ramipril. *International Journal of Clinical Practice*, 54(4), 255-260. Obtenido de <https://europepmc.org/article/med/10912316>
- Thodi, C., Thodis, E., Danielides, V., Pasadakis, P., & Vargemesis, V. (2006). Hearing in renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(11), 3023-3030. doi:10.1093/ndt/gfl472
- Torra, R. (2011). Síndrome de Alport y nefropatía del colágeno IV (alfa 3/alfa 4). *Nefrogenética*, 2(1), 1-119. doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Mar.10904
- Veiga De Cabo, J., De La Fuente Díez, E., & Zimmermann Verdejo, M. (2008). Modelos de estudios en investigación clínica: Conceptos y criterios para el diseño. *Medicina y Seguridad del Trabajo*, 54(210), 81-88. Obtenido de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2008000100011&lng=es&tlng=es
- Watson, S., Padala, S., Hashmi, M., & Bush, J. (2020). *Alport Syndrome*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Zehnder, A., Adams, J., Santi, P., Kristiansen, A., Wacharasindhu, C., Mann, S., . . . Merchant, S. (2005). Distribution of type IV collagen in the cochlea in Alport syndrome. *Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 131(11), 1007-1013. doi:10.1001/archotol.131.11.1007
- Zhang, X., Zhang, Y., Zhang, Y., Gu, H., Chen, Z., Ren, L., . . . Ding, J. (2018). X-linked Alport syndrome: pathogenic variant features and further auditory genotype-phenotype correlations in males. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13(1), 229. doi:10.1186/s13023-018-0974-4
- Zhang, Y., & Ding, J. (2018). Renal, auricular, and ocular outcomes of Alport syndrome and their current management. *Pediatric Nephrology*, 33(8), 1309-1316. doi:10.1007/s00467-017-3784-3
- Zhao, X., Chen, C., Wei, Y., Zhao, G., Liu, L., Wang, C., . . . Kong, X. (2019). Novel mutations of COL4A3, COL4A4, and COL4A5 genes in Chinese patients with Alport Syndrome using next generation sequence technique. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 7(6), 1-9. doi:10.1002/mgg3.653

