Evaluación de las pruebas genéticas relacionadas con la hipoacusia y su rol en el cribado poblacional neonatal

Evaluation of genetic tests related to hearing loss and their role in neonatal population screening

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias

AGÈNCIA DE QUALITAT I AVALUACIÓ SANITÀRIES DE CATALUNYA (AQuAS)

MINISTERIO DE SANIDAD

Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

Salut/ Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Generalitat de Catalunya

Evaluación de las pruebas genéticas relacionadas con la hipoacusia y su rol en el cribado poblacional neonatal

Evaluation of genetic tests related to hearing loss and their role in neonatal population screening

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias

AGÈNCIA DE QUALITAT I AVALUACIÓ SANITÀRIES DE CATALUNYA (AQuAS)

MINISTERIO DE SANIDAD

Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

Salut/ Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Generalitat de Catalunya

Evaluación de las pruebas genéticas relacionadas con la hipoacusia y su rol en el cribado poblacional neonatal / Laura Llinàs-Mallol, Edurne Gallastegui, Guillem Torres-Pagès, Mª Antonia Claveria Puig, Marc Pellicer Sarasa, Maria-Dolors Estrada, Rosa Maria Vivanco-Hidalgo. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Ministerio de Sanidad. 2025. —288 p; 24 cm.— (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Hipoacusia 2. Pruebas genéticas 3. Cribado neonatal

I. España. Ministerio de Sanidad II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya III. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Para citar este informe:
Llinàs-Mallol L, Gallastegui E, Torres-Pagès G, Claveria Puig MA, Pellicer Sarasa M, Estrada MD, Vivanco-Hidalgo RM. Evaluación de las pruebas genéticas relacionadas con la hipoacusia y su rol en el cribado poblacional neonatal. Madrid: Ministerio de Sanidad. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2025. (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

© Ministerio de Sanidad
© Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Editan:
Ministerio de Sanidad
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Maquetación: Lluís Ràfols Ribas
Diseño: Ministerio de Sanidad
Nipo: 133-25-086-5

DOI: 10.62727/DSalut.AQUAS/13228

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para su uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información preliminar

Autoría:

Laura Llinàs-Mallol. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).
Edurne Gallastegui Calvache. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).
Guillem Torres Pagès. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).
Mª Antonia Claveria Puig. Sección de Hipoacusia Infantil y Centro de Implantes Cocleares, Hospital Sant Joan de Déu.
Marc Pellicer Sarasa. Unidad de Otorrinolaringología Pediátrica, Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Maria-Dolors Estrada Sabadell. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).
Rosa Maria Vivanco-Hidalgo. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Otros participantes

Roland Pastells-Peiró. Documentalista. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Coordinación

Rosa Maria Vivanco-Hidalgo. Coordinación científica. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).
Jessica Ruiz Baena. Coordinación técnica. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).
Maria-Dolors Estrada Sabadell. Coordinación metodológica. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).
Roland Pastells-Peiró: Coordinación administrativa. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Declaración de conflictos de interés

Los autores y autoras de este informe declaran que no tienen conflictos de interés que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Agradecimientos

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) agradece su colaboración y los comentarios aportados a las siguientes personas, ordenadas por orden alfabético: **Victoria Álvarez Martínez**, responsable del Laboratorio de Genética, Área de Gestión Clínica y Laboratorio de Medicina del Hospital Universitario Central de Asturias; **Olga Corral Carrillo**, representante de la Confederación Española de Familias de Personas Sordas (FIAPAS), y **Javier González de Dios**, jefe del Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante.

La Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) desea agradecer la colaboración de la **Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello** (SEORL-CCC) y de la **Sociedad Española de Neonatología** (SENEO) en la difusión entre sus socios de la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS». Asimismo, se agradece a todos los centros y profesionales asistenciales que han participado en ella, por su colaboración y por la información aportada a este informe. La Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) agradece a **Loreto Martorell** (Servicio de Medicina Genética y Molecular del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona) la información aportada a este informe.

Este documento ha sido realizado por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan Anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 15 de junio de 2022.

Índice

ÍNDICE DE TABLAS 14

ÍNDICE DE FIGURAS 19

SIGLAS Y ACRÓNIMOS 20

RESUMEN 23

ENGLISH ABSTRACT 37

RESUM EN CATALÀ 49

I. INTRODUCCIÓN 61

I.1 Descripción del problema de salud 61

I.1.1 ¿Qué es la hipoacusia? 61

I.1.2 Consecuencias de la hipoacusia para el paciente y coste social 64

I.1.3 Factores de riesgo para el desarrollo de la hipoacusia en recién nacidos 65

I.1.4 Manejo diagnóstico y terapéutico de la hipoacusia 66

I.1.4.1 Manejo diagnóstico de la hipoacusia 66

I.1.4.2 Manejo terapéutico de la hipoacusia 70

I.1.5 Población diana 72

I.2 Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio 72

I.2.1 Características de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia 72

I.2.1.1 Tipos de pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia 72
I.2.1.2 Uso previsto de las pruebas genéticas para el diagnóstico de la hipoacusia en el manejo diagnóstico del problema de salud 73
I.2.1.3 Principales genes relacionados con la hipoacusia 76
I.2.2 Beneficios y riesgos de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia 78
I.2.3 Requerimientos técnicos de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia 80
I.2.4 Utilización, regulación y financiación de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia 81

II. JUSTIFICACIÓN 85

III. OBJETIVOS Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 87
III.1 Objetivos 87
III.1.1 Objetivo general 87
III.1.2 Objetivos específicos 87
III.2 Preguntas de investigación 88
III.3 Alcance y usuarios del informe 89

IV. METODOLOGÍA 91
IV.1 Metodología de las revisiones panorámicas sobre las características de las pruebas genéticas de la hipoacusia y las implicaciones organizativas, sociales, éticas y legales de su implementación 92
IV.1.1 Fuentes de información y estrategias de búsqueda 92
IV.1.2 Criterios de selección de los estudios 92
IV.1.3 Evaluación de la calidad 94
IV.1.4 Extracción y síntesis de los datos 94
IV.1.4.1 Revisión panorámica para la evaluación de las características de las pruebas genéticas de la hipoacusia 94

IV.1.4.2 Revisión panorámica sobre los aspectos organizativos, sociales, éticos y legales del uso de pruebas genéticas de la hipoacusia 96
IV.2 Metodología de las revisiones sistemáticas sobre la utilidad diagnóstica, la eficacia, efectividad y seguridad clínica de las pruebas genéticas de la hipoacusia y los aspectos económicos de su implementación 97
IV.2.1 Fuentes de información y estrategias de búsqueda 97
IV.2.2 Criterios de selección de los estudios 98
IV.2.3 Evaluación de calidad 101
IV.2.4 Extracción y síntesis de los datos 102
IV.3 Metodología de la evaluación económica 103
IV.3.1 Diseño 103
IV.3.2 Población diana 105
IV.3.3 Escenarios 105
IV.3.4 Costes 106
IV.4 Metodología para conocer el grado de implementación de las pruebas genéticas de hipoacusia en el SNS 107
IV.4.1 Diseño de la encuesta 107
IV.4.2 Participación en la encuesta 108
IV.4.3 Análisis de los resultados obtenidos 108
IV.5 Participación de grupos de interés 110
IV.5.1 Participación de pacientes, familiares y representantes legales 110
IV.5.2 Participación de profesionales sanitarios 110
IV.5.3 Participación de la industria 111

V. RESULTADOS 112
V.1 Resultados de la revisión panorámica sobre las características de las pruebas genéticas de la hipoacusia 113
V.1.1 Resultados de la búsqueda 113
V.1.2 Descripción de las características principales de las publicaciones incluidas 115
V.1.2.1 Publicaciones incluidas según el país de realización 115
V.1.2.2 Publicaciones incluidas según el año de publicación y el diseño del estudio 115

V.1.2.3 Publicaciones incluidas según la tipología y el número de pruebas genéticas informadas 115
V.1.3 Descripción de las pruebas genéticas identificadas 116
V.1.3.1 Genes y mutaciones genéticas evaluadas 116
V.1.3.2 Análisis de las características de las pruebas genéticas evaluadas 117
V.1.4 Grado de implementación de las pruebas genéticas en España 147
V.2 Resultados de la revisión sistemática sobre la utilidad diagnóstica, la eficacia, la efectividad y la seguridad clínica de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia 148
V.2.1 Resultados de la búsqueda 148
V.2.2 Descripción y calidad de las publicaciones incluidas 150
V.2.2.1 Descripción de las publicaciones incluidas 150
V.2.2.2 Análisis de la calidad de la evidencia y el riesgo de sesgo 154
V.2.3 Resultados sobre la utilidad diagnóstica de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia 163
V.2.3.1 Sensibilidad y especificidad diagnóstica 163
V.2.3.2 Valor predictivo positivo y negativo 165
V.2.3.3 Fiabilidad 158
V.2.3.4 Concordancia 159
V.2.4 Resultados sobre la eficacia, la efectividad y la seguridad clínica de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia 161
V.2.5 Estudios en marcha 161
V.3 Resultados sobre los aspectos económicos de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia 163
V.3.1 Revisión sistemática de la literatura 163
V.3.1.1 Resultados de la búsqueda 163
V.3.2 Estudio primario de impacto presupuestario 165
V.3.2.1 Resultados del estudio primario de impacto presupuestario 165
V.3.2.2 Análisis de sensibilidad del estudio primario de impacto presupuestario 167

V.4 Implementación de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia en los centros asistenciales del SNS 170
V.4.1 Resultados generales de la encuesta 170
V.4.1.1 Descripción de las respuestas recibidas 170
V.4.1.2 Perfil de los participantes en la encuesta 171
V.4.1.3 Realización de pruebas genéticas en los centros asistenciales del SNS 173
V.4.2 Análisis de las pruebas genéticas de la hipoacusia utilizadas en los centros asistenciales del SNS 176
V.4.2.1 Tipología de pruebas genéticas utilizadas en los centros asistenciales del SNS 176
V.4.2.2 Protocolos específicos de realización de pruebas genéticas en los centros asistenciales del SNS 179
V.4.2.3 Protocolos específicos de intervención terapéutica y/o de seguimiento tras la realización de pruebas genéticas en los centros asistenciales del SNS 181
V.4.2.4 Análisis de la infección congénita por CMV 183
V.5 Resultados de la revisión panorámica sobre las implicaciones organizativas, sociales, éticas y legales de las pruebas genéticas de la hipoacusia 185
V.5.1 Resultados de la búsqueda 185
V.5.2 Descripción de las publicaciones incluidas 187
V.5.3 Resultados de las publicaciones incluidas 188
V.5.3.1 Aspectos organizativos 189
V.5.3.2 Aspectos sociales 190
V.5.3.3 Aspectos éticos 191

VI. DISCUSIÓN 193
VI.1 Cuestiones metodológicas 193
VI.1.1 Potenciales pérdidas de información debidas al criterio de selección de los estudios 194
VI.1.2 Limitaciones del método de síntesis empleado 195
VI.1.3 Calidad y riesgo de sesgo de la evidencia científica disponible 195

VI.1.4 Limitaciones del análisis sobre la utilidad diagnóstica, la eficacia, la efectividad y la seguridad clínica de las pruebas genéticas de la hipoacusia 196
VI.1.5 Limitaciones del análisis sobre el impacto económico de las pruebas genéticas de la hipoacusia 197
VI.1.6 Limitaciones del análisis sobre la implementación de las pruebas genéticas de la hipoacusia en los centros asistenciales del SNS 197
VI.2 Discusión sobre las tipologías y características técnicas de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia 198
VI.3 Discusión sobre los resultados de utilidad diagnóstica de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia 202
VI.4 Discusión sobre los resultados de eficacia, efectividad clínica y seguridad de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia 204
VI.5 Discusión sobre los resultados de impacto económico del uso de pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia 205
VI.6 Discusión sobre el análisis de la implementación de las pruebas genéticas de la hipoacusia en los centros asistenciales del SNS 207
VI.7 Discusión sobre los resultados de aspectos organizativos, sociales, éticos y legales del uso de pruebas genéticas de la hipoacusia 211
VI.7.1 Aspectos organizativos 211
VI.7.2 Aspectos sociales 212
VI.7.3 Aspectos éticos y legales 213

VII. CONCLUSIONES 217

VIII. RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA 221

IX. REFERENCIAS 223

X. ANEXOS 235
Anexo 1. Búsqueda bibliográfica 235
Anexo 1.1 Estrategias de búsqueda bibliográfica para las revisiones panorámicas de la literatura científica 235
Anexo 1.2 Estrategias de búsqueda bibliográfica para las revisiones sistemáticas 244
Anexo 1.3 Publicaciones excluidas tras lectura del texto completo en las revisiones panorámicas 249
Anexo 1.4 Publicaciones excluidas tras lectura del texto completo en las revisiones sistemáticas 268
Anexo 2. Análisis del impacto presupuestario 275
Anexo 3. Implementación de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia en los centros asistenciales del SNS 276
Anexo 4. Tablas de evidencia 277
Anexo 4.1 Revisión panorámica sobre las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia 277
Anexo 4.2 Tablas de evidencia de la revisión sistemática sobre la utilidad diagnóstica, la eficacia, la efectividad y la seguridad clínica de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia 281
Anexo 5. Evaluación de la calidad de los estudios 286

Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación de la hipoacusia según diferentes características clínicas. 61
Tabla 2. Clasificación de las hipoacusias genéticas más frecuentes. 63
Tabla 3. Principales genes que presentan variantes patogénicas causantes de hipoacusias genéticas. 77
Tabla 4. Criterios de selección de los estudios para el objetivo específico 1. 93
Tabla 5. Criterios de selección de los estudios para el objetivo específico 7. 93
Tabla 6. Criterios de selección de los estudios para el objetivo específico 2. 98
Tabla 7. Criterios de selección de los estudios para el objetivo específico 3. 99
Tabla 8. Criterios de selección de los estudios para el objetivo específico 4. 100
Tabla 9. Costes de las pruebas genéticas de la hipoacusia utilizados en el AIP. 107
Tabla 10. Distribución geográfica de los países de los cuales se han identificado publicaciones sobre el uso de pruebas genéticas de la hipoacusia. 115
Tabla 11. Pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales identificadas en la revisión panorámica de la literatura. 117
Tabla 12. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el análisis de genes individuales. 119
Tabla 13. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el uso de paneles genéticos analizados mediante secuenciación de nueva generación (NGS). 140
Tabla 14. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en la secuenciación masiva del exoma o del genoma. 146

Tabla 15. Genes y mutaciones evaluadas en las publicaciones sobre la utilidad diagnóstica de las pruebas genéticas de la hipoacusia. 151
Tabla 16. Estudios en marcha sobre pruebas genéticas e hipoacusia genética. 162
Tabla 17. Resultados del AIP utilizando como comparador la no realización de pruebas genéticas de la hipoacusia. 165
Tabla 18. Resultados presupuestarios del uso de pruebas genéticas de la hipoacusia actual en España. 166
Tabla 19. Resultados del AIP utilizando como comparador el uso actual de las pruebas genéticas de la hipoacusia en España. 167
Tabla 20. Resultados del análisis de sensibilidad realizado en el AIP. 168
Tabla 21. Distribución de las respuestas recibidas a la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024, según C. A. o ciudad autónoma y nivel asistencial del centro. 170
Tabla 22. Sociedades científicas identificadas en la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024. 172
Tabla 23. Distribución de las CC. AA. según la realización o no de pruebas genéticas de la hipoacusia, de acuerdo con las respuestas recibidas a la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024. 174
Tabla 24. Distribución de centros asistenciales según la realización o no de pruebas genéticas de la hipoacusia, de acuerdo con las respuestas recibidas a la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024. 174
Tabla 25. Distribución de centros asistenciales de tercer nivel según la realización o no de pruebas genéticas de la hipoacusia, de acuerdo con las respuestas recibidas a la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024. 175

Tabla 26. Distribución de las CC. AA. según el tipo de pruebas genéticas de la hipoacusia que realizan sus centros asistenciales en el marco del SNS, de acuerdo con las respuestas recibidas a la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024. 177
Tabla 27. Distribución de los centros asistenciales según C. A. y tipo de prueba genética, de acuerdo con las respuestas recibidas a la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024. 177
Tabla 28. Centros asistenciales que realizan pruebas genéticas de hipoacusia, estratificados según C. A. y existencia o no de un protocolo específico de pruebas genéticas, de acuerdo con las respuestas recibidas a la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024. 180
Tabla 29. Centros asistenciales que realizan pruebas genéticas de hipoacusia, estratificados según C. A. y existencia o no de un protocolo de intervención terapéutica y/o de seguimiento, de acuerdo con las respuestas recibidas a la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024. 182
Tabla 30. Centros asistenciales que realizan pruebas genéticas de hipoacusia, estratificados según CCAA y realización o no de PCR de CMV en recién nacidos con hipoacusia, de acuerdo con las respuestas recibidas a la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024. 183
Tabla 31. Aspectos organizativos, sociales, éticos y legales identificados en la literatura sobre las pruebas genéticas de la hipoacusia. 188
Tabla A1. Estrategias de búsqueda bibliográfica utilizadas para la revisión panorámica sobre las características de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia. 235
Tabla A2. Estrategias de búsqueda bibliográfica utilizadas para la revisión panorámica sobre los aspectos organizativos, sociales, éticos y legales. 237

Tabla A3. Estrategias de búsqueda bibliográfica utilizadas para la revisión sistemática sobre la utilidad diagnóstica, la eficacia, la efectividad y la seguridad clínica de la tecnología. 244
Tabla A4. Estrategias de búsqueda bibliográfica utilizadas para la revisión sistemática sobre los aspectos económicos de la tecnología. 246
Tabla A5. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión panorámica sobre las características de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión. 249
Tabla A6. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión panorámica sobre los aspectos organizativos, sociales, éticos y legales del uso de pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión. 266
Tabla A7. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión sistemática sobre la utilidad diagnóstica, la seguridad, la eficacia y la efectividad clínica de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión. 269
Tabla A8. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión sistemática sobre los aspectos económicos de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión. 274
Tabla A9. Uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en España, ajustado por la población de cada CC. AA. y ciudad autónoma. 275
Tabla A10. Encuesta distribuida a los centros asistenciales del SNS de España. 276
Tabla A11. Genes relacionados con la hipoacusia analizados mediante alguna de las pruebas genéticas identificadas en la revisión panorámica de la literatura científica. 277

Tabla A12. Mutaciones en genes relacionados con la hipoacusia analizadas mediante alguna de las pruebas genéticas identificadas en la revisión panorámica de la literatura científica. 279
Tabla A13. Características de las publicaciones incluidas en la evaluación de la utilidad diagnóstica, la eficacia y efectividad y la seguridad clínica de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia. 281
Tabla A14. Valoración del riesgo de sesgo y de las inquietudes sobre la aplicabilidad de la evidencia con el instrumento QUADAS-2 de los estudios sobre utilidad diagnóstica de las pruebas genéticas de hipoacusia. 286

Índice de figuras

Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico genético de las hipoacusias neurosensoriales infantiles. 75
Figura 2. Diagrama descriptivo PRISMA-ScR sobre las características de las pruebas genéticas de hipoacusia. 114
Figura 3. Diagrama descriptivo PRISMA sobre la utilidad diagnóstica, la eficacia, la efectividad clínica y la seguridad de las pruebas genéticas de hipoacusia. 149
Figura 4. Riesgo de sesgo e inquietudes sobre la aplicabilidad de las once publicaciones incluidas en la síntesis de la evidencia sobre la utilidad diagnóstica de las pruebas genéticas de hipoacusia según la herramienta QUADAS-2. 155
Figura 5. Diagrama descriptivo PRISMA sobre la búsqueda bibliográfica de aspectos económicos de las pruebas genéticas de la hipoacusia. 164
Figura 6. Diagrama de Tornado de los resultados del análisis de sensibilidad del AIP. 169
Figura 7. Diagrama descriptivo PRISMA-ScR sobre los aspectos organizativos, sociales, éticos y legales de las pruebas genéticas de la hipoacusia. 186

Siglas y acrónimos

AD	Autosómico dominante [patrón de herencia genética]
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AIP	Análisis de impacto presupuestario
AR	Autosómico recesivo [patrón de herencia genética]
BIAP	*Bureau International d'Audiophonologie* (traducido como Oficina Internacional de Audiofonología)
C. A.	Comunidad autónoma
CC. AA.	Comunidades autónomas
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
CNV	*Copy number variations* [en un gen]
CMV	Citomegalovirus
CODEPEH	Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia
dB	Decibelios
ddNTPs	Dideoxinucleótidos
DFN	*Non-syndromic deafness loci*
DFNA	*Autosomal dominant non-syndromic hearing loss and deafness*
DFNB	*Autosomal recessive non-syndromic hearing loss and deafness*
ECMO	Oxigenación por membrana extracorpórea (del inglés, *extracorporeal membrane oxygenation*)
EE. UU.	Estados Unidos de América
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
EUnetHTA	*European Network for Health Technology Assessment*
FDA	*Food and Drug Administration*
FIAPAS	Confederación Española de Familias de Personas Sordas
GPC	Guía de práctica clínica
IC	Intervalo de confianza
IVD	Tests de diagnóstico in vitro
JCIH	*Joint Committee on Infant Hearing*
MALDI-TOF MS	Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry
MT	Mitocondrial
OEA	Otoemisiones acústicas

OMS	Organización Mundial de la Salud
PCC	Población, concepto y contexto [pregunta de investigación]
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PEATC-A	Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral automatizados
PICO-D	Población, intervención, comparador, *outcomes* o desenlaces y diseño de estudio [pregunta de investigación]
RedETS	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
RN	Recién nacido
RUO	Solo disponible con fines de investigación (del inglés, *research use only*)
ScR	Revisión panorámica (del inglés, *scoping review*)
SENEO	Sociedad Española de Neonatología
SEORL-CCC	Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello
SNS	Sistema Nacional de Salud
UCIN	Unidad de cuidados intensivos neonatales
UE	Unión Europea
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

Resumen

Introducción:

La hipoacusia o pérdida auditiva es la incapacidad para oír tan bien como lo hacen las personas con audición normal, cuyo umbral auditivo en ambos oídos es de 0 a 20-25 decibelios. La hipoacusia comprende desde la pérdida leve hasta la pérdida total de la audición. Se trata del trastorno neurosensorial más frecuente en el ser humano, y es detectable desde el nacimiento en los recién nacidos o neonatos. Según la OMS, la incidencia de la hipoacusia es de uno a tres casos por cada 1.000 recién nacidos. Se estima que la prevalencia de la hipoacusia duplica la prevalencia de cualquiera de las enfermedades y síndromes que se criban habitualmente al nacer. La hipoacusia congénita tiene una base genética entre un 60 % y un 80 % de los casos de hipoacusia en los países de rentas altas, mientras que las hipoacusias congénitas restantes son debidas a causas adquiridas, entre las que destacan la infección por citomegalovirus u otros patógenos como rubéola o la toxoplasmosis. Las hipoacusias genéticas pueden ser clasificadas en dos tipos: las hipoacusias sindrómicas y las hipoacusias no sindrómicas. Se estima que entre el 20 % y el 30 % de las hipoacusias genéticas son de tipo sindrómico, mientras que entre el 70 % y el 80 % restante, la hipoacusia se presenta como no sindrómica. Las hipoacusias sindrómicas son aquellas en las cuales la hipoacusia se asocia a malformaciones del oído externo u otros órganos, o a otras alteraciones clínicas relevantes. En cambio, las hipoacusias no sindrómicas abarcan las formas de sordera genética simple o aislada, no relacionada con ningún síndrome y que no se asocian a malformaciones visibles del oído externo ni otros problemas clínicos relevantes, aunque pueden presentarse malformaciones del oído medio o interno. Las consecuencias de la hipoacusia para los/las pacientes y su coste social son elevados. La pérdida total o parcial de la audición impacta negativamente en el desarrollo comunicativo y lingüístico de los niños/as. La hipoacusia, de no ser tratada a tiempo y de forma adecuada, también puede generar dificultades en el desarrollo cognitivo, emocional, motor y social de los niños/as afectados. La última *Encuesta de Discapacidad, Autonomía Personal y Situaciones de Dependencia*, desarrollada el año 2020 por el Instituto Nacional de Estadística, informó que existe un total de 1.230.000 personas de seis años o más con discapacidad auditiva en España.

En España se utilizan dos pruebas auditivas para realizar el cribado poblacional de la hipoacusia neonatal: la prueba de las otoemisiones acústicas (OEA) y la prueba de los potenciales evocados auditivos de tronco

cerebral automatizados (PEATC-A). Normalmente, se utiliza solo una de las dos, si bien ambas pruebas no son excluyentes, sino complementarias y, en ocasiones, pueden ser realizadas de forma secuencial. En pacientes sin factores de riesgo, una de las principales vías de diagnóstico de la hipoacusia son los programas de cribado neonatal. En el Estado español, la detección de la hipoacusia se encuentra incluida en la Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS), regulada por el Real Decreto 1030/2006. El *Programa de cribado de hipoacusia neonatal* en España fue inicialmente impulsado gracias al consenso alcanzado entre el Ministerio de Sanidad, las comunidades autónomas (CC. AA.) y diferentes entidades como la Confederación de Española de Personas Sordas y la Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia. El cribado de la hipoacusia ha sido oficialmente incluido como programa de cribado poblacional neonatal dentro de la Cartera Común de Servicios de Salud Pública en la Orden SND/606/2024, de 13 de junio, y actualmente se encuentra incorporado como programa de cribado en todas las CC. AA. El programa de cribado poblacional neonatal de la hipoacusia en España establece que todos los recién nacidos deben tener acceso a las pruebas de cribado (incluyendo pruebas de recribado) mediante OEA y/o PEATC-A antes del transcurso del primer mes de vida. El diagnóstico de confirmación de hipoacusia debe realizarse en los tres primeros meses de vida (teniendo en cuenta la edad corregida en el caso de prematuridad), con el objetivo de permitir el inicio de la atención temprana y la adaptación audioprotésica necesaria en cada caso antes de los seis meses de vida. La intervención terapéutica actual de la hipoacusia se basa en la (re)educación auditiva, la estimulación del lenguaje y la intervención psicopedagógica. Para ello, se dispone de tres tipos de recursos terapéuticos. La primera tipología de recursos terapéuticos son los recursos tecnológicos: prótesis de estimulación por vía aérea como los audífonos convencionales, prótesis de estimulación por vía ósea como las prótesis de adaptación quirúrgica, y prótesis de estimulación por vía auditiva de implantación quirúrgica como implantes cocleares. Se dispone también de recursos médico-quirúrgicos, que engloban los tratamientos dirigidos a tratar quirúrgicamente la patología base que causa la hipoacusia. Finalmente, se dispone de recursos educativos, que engloban la atención temprana y la intervención logopédica especializada.

Las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia pueden clasificarse en tres grupos, según la cantidad de genes explorados durante la prueba. Por una parte, están las pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales, que permiten analizar un número limitado de genes —normalmente, menos de 10 genes. Por otra parte, existen las pruebas genéticas basadas en paneles genéticos, que permiten analizar simultáneamente cientos de genes diferentes. Y también pueden utlizarse pruebas genéticas basadas en el análisis del exoma clínico/exomas completos o en el estudio del genoma completo, y que permiten secuenciar

completamente todos los exomas o todo el genoma para encontrar variantes genéticas relacionadas con la hipoacusia. Estas pruebas pueden utilizarse para determinar el diagnóstico etiológico de la hipoacusia una vez diagnosticada la hipoacusia, pero también pueden integrarse en un programa de cribado poblacional para determinar la etiología del trastorno auditivo detectado, e incluso pueden formar parte de un cribado oportunista de la hipoacusia. En España, una vez se confirma la existencia de hipoacusia mediante el programa de cribado, no existe un consenso nacional sobre el protocolo diagnóstico a seguir para conocer la etiología de la hipoacusia mediante pruebas genéticas. Sin embargo, la Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia recomienda realizar pruebas genéticas tras confirmar y caracterizar la pérdida auditiva en un recién nacido. Un programa de cribado neonatal de hipoacusia con pruebas genéticas debería incorporar el cribado auditivo antes del alta hospitalaria, momento en el cual también debería recogerse una muestra de sangre del talón para iniciar el análisis genético. Antes del primer mes de vida debería realizarse la confirmación diagnóstica y evaluar los resultados genéticos entre el primer y el segundo mes de vida. Antes de los tres meses de vida debería alcanzarse el diagnóstico y caracterización de la hipoacusia, ofreciendo consejo genético y, si fuera necesario, pruebas genéticas adicionales. Finalmente, antes de los seis meses de vida debería realizarse la intervención terapéutica. Los principales genes relacionados con la hipoacusia son los genes GJB2, GJB6, SLC26A4, OTOF, CDH23, STRC y MT-RNR1. La realización de pruebas genéticas en recién nacidos con hipoacusia presenta diversos beneficios, entre los cuales destacan la determinación etiológica de la causa de la hipoacusia, la colaboración en distinguir causas sindrómicas con posible afectación general en el neonato, aportar información acerca de la posible evolución de la hipoacusia y la posibilidad de ayudar a prevenir ciertos desencadenantes que produzcan o empeoren el grado de hipoacusia. Sin embargo, actualmente las pruebas genéticas no permiten ofrecer un tratamiento diferencial para los recién nacidos con hipoacusia. A pesar de ello, existe la posibilidad de que su realización pudiese ayudar a mejorar un futuro tratamiento diferencial, siendo de especial interés futuras terapias génicas. En este momento, existen tres ensayos clínicos en desarrollo que se dirigen a variantes patogénicas en el gen OTOF, que codifica para la proteína otorfelina, uno de los cuales con participación de tres centros asistenciales españoles. Hasta el momento no se han descrito riesgos asociados a la realización de pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia, si bien es cierto que existe un segmento de la población que puede mostrar reticencias a la realización de pruebas genéticas para conocer alteraciones genéticas propias o de sus familiares. El procedimiento para realizar pruebas genéticas de hipoacusia debe realizarse en un ámbito asistencial y comprende la extracción de una muestra biológica, la extracción de material genético, la realización de la prueba genética específica y el análisis e interpretación de los resultados,

incluyendo la emisión de un informe genético y la realización de consejo genético a los familiares del neonato.

Objetivo:

El objetivo general de este informe de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) es la evaluación de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia en recién nacidos y la determinación de su rol en el programa de cribado poblacional de la hipoacusia neonatal vigente en recién nacidos con una prueba de cribado auditivo positiva o alterada (pruebas OEA o PEATC-A).

Se han definido siete objetivos específicos: (i) la identificación y descripción de las pruebas genéticas de la hipoacusia existentes, (ii) la revisión de la evidencia disponible sobre la utilidad diagnóstica de las pruebas genéticas de la hipoacusia en recién nacidos, (iii) la revisión de la evidencia científica disponible sobre la seguridad, la eficacia y la efectividad clínica de las pruebas genéticas de la hipoacusia en recién nacidos, (iv) la revisión de la evidencia disponible sobre el coste-efectividad de las pruebas genéticas de la hipoacusia en recién nacidos, (v) la evaluación del impacto presupuestario del uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en recién nacidos en el contexto del SNS de España, (vi) el análisis de la implementación de las pruebas genéticas de la hipoacusia en los centros asistenciales del SNS, y (vii) la identificación y descripción de las implicaciones organizativas, sociales, éticas y legales del uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en recién nacidos.

Material y métodos:

El presente informe de ETS se ha desarrollado de acuerdo a las directrices de la *European Network for Health Technology Assessment* y de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS). Para dar respuesta a los objetivos de este informe, se han utilizado diferentes metodologías de trabajo: (i) revisión panorámica de la literatura científica teniendo en cuenta las recomendaciones de la declaración PRISMA para revisiones panorámicas, (ii) revisión sistemática de la literatura de acuerdo con la metodología y directrices de la colaboración Cochrane y la declaración PRISMA, (iii) estudio primario de impacto presupuestario y (iv) encuesta dirigida a los centros asistenciales del SNS de España.

Se han desarrollado dos revisiones panorámicas de la literatura. La primera revisión panorámica ha permitido identificar y describir las pruebas genéticas de la hipoacusia existentes. Se ha diseñado una búsqueda

bibliográfica específica que fue ejecutada los días 23 de junio de 2023 y 16 de febrero de 2024 (actualización) en seis bases de datos: Medline, Embase, *Cochrane Database of Systematic Reviews, Web of Science*, Epistemonikos e *International HTA Database*. La gestión de los resultados de la búsqueda y la eliminación de duplicados fueron realizadas a través del programa EndNote. Los criterios de selección se formularon mediante el formato de pregunta de investigación PCC (población, concepto y contexto), que es el recomendado para este tipo de revisiones según las directrices metodológicas del *Joanna Briggs Institute*. La población considerada debía incluir, como mínimo, un neonato al cual se le realizase una prueba genética de hipoacusia. El concepto fueron las tipologías y características técnicas de las pruebas genéticas que permiten detectar variantes patogénicas específicas de la hipoacusia para conocer su etiología genética. El contexto incluyó solo la atención especializada en centros asistenciales, sin filtros geográficos. Se han considerado revisiones panorámicas o revisiones sistemáticas, informes de ETS, ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios observacionales longitudinales y prospectivos, estudios observacionales transversales y de cohortes, estudios cualitativos, estudios de análisis de costes y revisiones narrativas. Se han considerado todas las publicaciones en inglés, español y catalán publicadas los últimos 10 años (2013-2024). El proceso de cribado de las publicaciones incluidas y la extracción de los datos fueron realizados mediante la plataforma Covidence. No se evaluó la calidad y el riesgo de sesgo de las publicaciones incluidas. Para la extracción de datos se registró la información referente a la identificación del estudio, su diseño y metodología y los resultados. La información extraída fue sintetizada de forma tabulada.
La segunda revisión panorámica de la literatura ha evaluado los aspectos organizativos, sociales, éticos y legales del uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia. Se ha diseñado una búsqueda bibliográfica específica en la que se han introducido los filtros específicos para estas dimensiones utilizados por el grupo de trabajo de los documentalistas de la RedETS. La búsqueda bibliográfica fue ejecutada los días 26-27 de julio de 2023 y 16 de febrero de 2024 (actualización). La gestión de los resultados de la búsqueda y la eliminación de duplicados fueron realizadas a través del programa EndNote. Los criterios de selección se formularon mediante el formato de pregunta de investigación PCC. La población considerada debía incluir, como mínimo, un neonato a quien se le realizase una prueba genética de hipoacusia. El concepto fueron las implicaciones organizativas, sociales, éticas y legales de la realización de las pruebas genéticas de hipoacusia. El contexto incluyó exclusivamente la atención especializada en centros asistenciales, sin filtros geográficos. Se han considerado revisiones sistemáticas sobre aspectos organizativos, sociales, éticos o legales, o bien estudios primarios completos relativos a estas dimensiones. Se han considerado todas las publicaciones en inglés, español y catalán publicadas los últimos 10 años (2013-2024). El proceso de cribado de las publicaciones incluidas y la extracción de los datos

fueron realizados mediante la plataforma Covidence. No se evaluó la calidad y el riesgo de sesgo de las publicaciones incluidas. Se registró la información referente a la identificación del estudio, su diseño y metodología y los resultados (aspectos organizativos, sociales, éticos y religiosos asociados al uso de pruebas genéticas de hipoacusia en neonatos). Los resultados obtenidos fueron sintetizados de forma tabulada y narrativa.

Se han ejecutado dos revisiones sistemáticas de la literatura. La primera revisión sistemática ha analizado la utilidad diagnóstica, la seguridad, la eficacia y la efectividad clínica de las pruebas genéticas de hipoacusia. Se ha diseñado una búsqueda bibliográfica específica que fue ejecutada los días 24 de junio de 2023 y 16 de febrero de 2024 (actualización) en seis bases de datos: Medline, Embase, *Cochrane Database of Systematic Reviews, Web of Science*, Epistemonikos e *International HTA Database*. La gestión de los resultados de la búsqueda y la eliminación de duplicados fueron realizadas a través del programa EndNote. Los criterios de selección se formularon mediante el formato de pregunta de investigación PICO (población, intervención, comparador y *outcomes*/desenlaces) para cada objetivo específico. Para la evaluación de la utilidad diagnóstica de las pruebas genéticas de la hipoacusia la población estuvo constituida por neonatos, la intervención fue una prueba genética que permitiera detectar variantes patogénicas específicas de hipoacusia; y el comparador establecido fue otra prueba genética para caracterizar la etiología genética de la hipoacusia y diferente de la intervención. Para el análisis de la seguridad, la eficacia y la efectividad clínica de las pruebas genéticas de hipoacusia se estableció que la población de estudio estuviera formada por neonatos con un cribado positivo de hipoacusia mediante OEA/PEATC-A, que la intervención fueran pruebas genéticas que permitieran detectar variantes patogénicas específicas de la hipoacusia y que el comparador fuera la no realización de pruebas genéticas específicas de hipoacusia. En ambos objetivos específicos se evaluaron informes de ETS, revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, ensayos no aleatorizados, estudios observacionales de pruebas diagnósticas y estudios primarios. Se consideraron todas las publicaciones en inglés, español y catalán publicadas los últimos 10 años (2013-2024). El proceso de cribado de las publicaciones incluidas y la extracción de los datos fueron realizados mediante la plataforma Covidence por una autora del informe, con el soporte de una segunda autora. Se ha llevado a cabo una evaluación de la calidad y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Para la extracción de datos se registró la información referente a la identificación del estudio, su diseño y metodología y los resultados presentados. La síntesis de la evidencia se llevó a cabo mediante un análisis descriptivo. La segunda revisión sistemática de la literatura ha evaluado el impacto económico del uso de pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia. Se ha diseñado una búsqueda bibliográfica específica que ha incluido el uso de filtros para evaluaciones económicas de la agencia canadiense Canada's

Drug Agency, y que fue ejecutada entre los días 24 y 27 de julio de 2023 y 16 de febrero de 2024 (actualización) en seis bases de datos. La gestión de los resultados de la búsqueda y la eliminación de duplicados fueron realizadas a través del programa EndNote. Los criterios de selección se formularon mediante el formato de pregunta de investigación PICO. La población de estudio estuvo formada por neonatos con un cribado positivo de hipoacusia mediante OEA/PEATC-A, la intervención fueron pruebas genéticas que permitieran detectar variantes patogénicas específicas de la hipoacusia y el comparador fue la no realización de pruebas genéticas específicas de hipoacusia. Se incluyeron revisiones sistemáticas de estudios económicos completos y estudios primarios completos con análisis de coste-efectividad. Se consideraron todas las publicaciones en inglés, español y catalán publicadas los últimos 10 años (2013-2024). El proceso de cribado de las publicaciones fue realizado en la plataforma Covidence por una autora del informe, con el soporte de una segunda autora. Se ha realizado una evaluación de la calidad y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Para la extracción de datos se registró la información referente a la identificación del estudio, su diseño y metodología y los resultados presentados. La síntesis de la evidencia se llevó a cabo mediante un análisis descriptivo.

Se ha diseñado un análisis de impacto presupuestario (AIP) para determinar el impacto financiero para el SNS que representaría la inclusión de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia en recién nacidos en España. El AIP ha sido realizado desde la perspectiva del SNS y ha contado con un horizonte temporal de cinco años (2024 – 2028). Las pruebas genéticas de la hipoacusia han sido evaluadas en tres grupos diferenciados: pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales, paneles genéticos mediante secuenciación de nueva generación y secuenciación masiva del exoma/genoma. La población diana del AIP ha sido establecida mediante los datos de nacimientos en España, obtenidos a partir de las proyecciones de población para el período 2024 – 2074 del Instituto Nacional de Estadística (INE), y el porcentaje estimado de recién nacidos con hipoacusia. El AIP ha comprendido un total de dos escenarios: (i) la no realización de ningún tipo de prueba genética de la hipoacusia y (ii) el uso real de las pruebas genéticas de la hipoacusia en los centros del SNS.

Para conocer el grado de implementación de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS se ha diseñado una encuesta dirigida a todos los centros asistenciales del SNS. La encuesta consistió en un total de 20 preguntas divididas en dos bloques: (i) datos identificativos y uso o no de pruebas genéticas para el diagnóstico de la hipoacusia y (ii) descripción del uso de pruebas genéticas de la hipoacusia en el centro asistencial. No se realizó ninguna prueba piloto de la encuesta. La población diana de la encuesta fueron profesionales asistenciales especialistas en otorrinolaringología, audiología, neonatología y ámbitos asistenciales relacionados, así como gestores asistenciales. La difusión de la encuesta se realizó entre los

meses de marzo y mayo de 2024. Las invitaciones para participar fueron difundidas por la Secretaría Técnica de la RedETS, la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (SEORL-CCC) y la Sociedad Española de Neonatología (SENEO). No se realizaron recordatorios. Tras el cierre de la encuesta, se ha procedido a la depuración y análisis de las respuestas recibidas. Se ha desarrollado un análisis descriptivo de los resultados, tomando como unidad de análisis los centros asistenciales del SNS. Los datos extraídos de la encuesta han sido analizados cuantitativa y cualitativamente y se han presentado en formato tabulado.

Este informe ha incluido la participación de profesionales asistenciales en la asesoría clínica y en la revisión externa del informe final. Asimismo, se ha contado con la participación directa de pacientes, familiares y representantes legales de los pacientes en la revisión externa del informe. Se ha desestimado la participación directa de representantes de la industria debido a la amplia cantidad de pruebas genéticas de hipoacusia de diferentes fabricantes identificadas durante la realización del informe.

Resultados:

La revisión panorámica sobre las características de las pruebas genéticas de la hipoacusia ha recuperado un total de 810 referencias únicas. Después del proceso de cribado, un total de 74 referencias han sido incluidas en la síntesis de la evidencia. Un 70,2 % de las publicaciones incluidas fueron realizadas en Asia. En global, se ha determinado que las pruebas genéticas de la hipoacusia identificadas analizan un total de 331 genes y 145 variantes patogénicas diferentes. Sin embargo, 57 de las 74 publicaciones incluidas evaluaron una cifra igual o inferior a 10 genes. Los genes más frecuentemente analizados han sido los genes GJB2, SLC26A4, MT-RNR1 y GJB3. Las mutaciones genéticas más frecuentemente caracterizadas en la literatura han sido c.35delG y c.235delC (gen GJB2), mt.1494C>T y mt.1555A>G (gen MT-RNR1) y 919-2A>G (IV7-2A>G, gen SLC26A4). Se han identificado cinco grandes grupos de técnicas de pruebas genéticas que permiten el análisis de genes individuales relacionados con la hipoacusia genética: (i) los chips de microarray, (ii) la espectrometría de masas (MALDI-TOF MS), (iii) la secuenciación directa o Sanger, (iv) la secuenciación de nueva generación (NGS) y (v) las pruebas genéticas basadas en PCR o digestión mediante enzimas de restricción. Cuatro de las 74 publicaciones incluidas fueron realizadas en España, y han permitido identificar el uso en España de una técnica de secuenciación directa mediante PCR y electroforesis de alta resolución y de dos paneles genéticos basados en NGS (panel OTOgenics™ y panel GHELP).

La revisión sistemática sobre la utilidad diagnóstica, la eficacia, la efectividad y la seguridad clínica de las pruebas genéticas de la hipoacusia

ha recuperado un total de 810 referencias únicas. Después del proceso de cribado, un total de 11 referencias han sido incluidas en la síntesis de la evidencia. Nueve publicaciones fueron realizadas en China (81,8 %) y las otras dos en Corea del Sur (18,2 %). Las 11 publicaciones incluidas en la síntesis de la evidencia han analizado un total de 85 genes y 24 variantes patogénicas diferentes. La evaluación de la calidad de la evidencia y el riesgo de sesgo ha permitido determinar la existencia de un riesgo de sesgo generalmente alto en todas las publicaciones incluidas. En cuanto a la utilidad diagnóstica de las pruebas genéticas para la hipoacusia, las 11 publicaciones incluidas han aportado resultados. Para el desenlace de sensibilidad y especificidad diagnóstica, la evidencia científica ha sido muy limitada y solo para pruebas de análisis de genes individuales. Todas las pruebas genéticas de las cuales se ha obtenido evidencia (una técnica genética basada en espectrometría de masas, una técnica basada en PCR de HRMA y una técnica basada en secuenciación directa) han presentado unos valores adecuados de sensibilidad y especificidad. El análisis del valor predictivo positivo y negativo ha mostrado unos valores correctos, de hasta un 100 %, basándose en la evidencia presentada por tres publicaciones. Respecto a la fiabilidad de las pruebas genéticas evaluadas, tanto una técnica basada en espectrometría de masas, como una técnica basada en RT-PCR y un ensayo TaqMan han presentado una fiabilidad muy elevada. Finalmente, respecto al desenlace de la concordancia de la prueba genética con su comparador, se ha observado que todas las publicaciones reportaban una concordancia del 100 % de la prueba genética evaluada con el estándar de referencia, que fue generalmente la secuenciación de Sanger. Con respecto a la eficacia, la efectividad y la seguridad clínica de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia, no ha sido posible identificar estudios conforme a los criterios de inclusión definidos en el presente informe de ETS y que aportaran resultados sobre estas dimensiones. A su vez, la revisión sistemática sobre los aspectos económicos de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia recuperó un total de 102 referencias únicas. Después del proceso de cribado, se determinó que no se había identificado ningún estudio conforme a los criterios de inclusión definidos para el presente informe de ETS y que aportara resultados sobre los aspectos económicos del uso de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia.

El AIP ha permitido analizar el impacto financiero que representaría para el SNS de España incluir las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia en recién nacidos. Si analizamos el primer escenario del AIP —el uso como comparador de la no realización de pruebas genéticas de la hipoacusia—, es posible determinar que el análisis de genes individuales supondría un incremento en el presupuesto de 218.585,38 € en 2024. El aumento presupuestario sería superior cada año, hasta alcanzar los 232.813,73 € en 2028. El uso de paneles genéticos basados en NGS supondría

un incremento económico de 318.770,34 € en 2024 y de 339.520,02 € en 2028. Finalmente, la secuenciación masiva del genoma/exoma implicaría un incremento en el presupuesto de 587.448,20 € en 2024 y de 625.686,89 € en el año 2028. En el segundo escenario del AIP – comparando con el uso real de las pruebas genéticas de hipoacusia en España - la incorporación sistemática del análisis de genes individuales requeriría un incremento presupuestario de 74.710,12 € en 2024 y de 79.573,21 € en 2028. En el caso de utilizarse paneles genéticos basados en NGS, el incremento presupuestario oscilaría entre 174.895,08 € el año 2024 y 186.279,50 € el año 2028. Por último, la secuenciación masiva del exoma o genoma de los recién nacidos con hipoacusia supondría un incremento presupuestario de 443.572,94 € en 2024 y de 472.446,38 € en 2028. El análisis de sensibilidad realizado mostró que la variable que implica cambios más significativos en el AIP es la incidencia de la hipoacusia, mientras que el coste de las pruebas genéticas de la hipoacusia y el número de nacimientos en España también modificarían el resultado del AIP, pero de forma más modesta.

La encuesta difundida a los centros asistenciales del SNS ha permitido obtener un total de 97 respuestas válidas. La Comunidad de Madrid y la de Andalucía fueron las CC. AA. con mayor número de respuestas enviadas y centros asistenciales participantes. De los 97 centros asistenciales participantes, 43 fueron de tercer nivel asistencial (44,3 %), 38 fueron de segundo nivel asistencial (39,2 %) y 16 de primer nivel asistencial (16,5 %). El servicio asistencial más representado en las respuestas de los centros asistenciales a la encuesta fue el de otorrinolaringología, seguido del servicio de pediatría. Cuarenta y cuatro de los 97 centros asistenciales del SNS que respondieron la encuesta (45,4 %) informaron utilizar alguna prueba genética específica para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia en recién nacidos. Sobre la base de las respuestas recibidas en la encuesta, se determinó que 16 de las 17 CC. AA. disponen de un mínimo de un centro asistencial que realiza pruebas genéticas para la determinación etiológica de la hipoacusia. Sin embargo, se observó heterogeneidad en la tipología de pruebas genéticas realizada según la comunidad autónoma (C. A.). La prueba genética más frecuentemente utilizada en los centros del SNS fueron los paneles genéticos mediante NGS (61,4 % de los centros). Tras ella se situaron las pruebas genéticas de secuenciación de uno o pocos genes (47,7 %) y la secuenciación completa del exoma (40,9 %). Entre los centros que realizan la secuenciación de uno o pocos genes, los genes más frecuentemente analizados fueron los genes GJB2, GJB6, OTOF y MT-RNR1. En cambio, entre los centros que realizan paneles genéticos mediante NGS e informaron el dato, el rango de genes analizados en los paneles oscilaría entre 35 y 1.564. Las respuestas recibidas permitieron identificar tres paneles comerciales diferentes. El 70,5 % de los centros del SNS informó disponer de un protocolo específico de pruebas genéticas en recién

nacidos. Entre las respuestas recibidas se observó una gran heterogeneidad de protocolos. Sin embargo, ha sido posible identificar dos grandes líneas de actuación según los centros: (i) centros que solicitan primero una prueba de análisis de los genes que consideran más frecuentes para la hipoacusia y si esta prueba es negativa, realizan un segundo estudio mediante panel de genes o secuenciación masiva de exoma/genoma, y (ii) centros que solicitan directamente un panel genético basado en NGS en todos los pacientes con hipoacusia. El 77,3 % de los centros informó disponer de un protocolo específico de intervención terapéutica y/o de seguimiento tras efectuar pruebas genéticas en los recién nacidos con hipoacusia. Finalmente, el 79,5 % de los centros informó realizar también una PCR de citomegalovirus en los neonatos, realizándose en la mayoría de los centros antes de practicar cualquier prueba genética (88,5 %).

La revisión panorámica sobre las implicaciones organizativas, sociales, éticas y legales de las pruebas genéticas de la hipoacusia ha recuperado un total de 369 referencias únicas. Después del proceso de cribado, un total de cuatro referencias han sido incluidas en la síntesis de la evidencia. De las cuatro publicaciones, dos fueron realizadas en Australia, una en EE. UU. y otra en China. La revisión panorámica permitió identificar dos aspectos organizativos, dos aspectos sociales y cuatro aspectos éticos relevantes asociados al uso de pruebas genéticas de la hipoacusia neonatal. Los aspectos organizativos fueron: (i) la temporalización del seguimiento en pacientes sin causa genética identificada y con sospecha de hipoacusia genética, y (ii) el uso de herramientas de apoyo a la decisión. Los dos aspectos sociales fueron: (i) el deseo de obtener o no información clínica y diagnóstica de la hipoacusia genética, y (ii) el mecanismo de comunicación de resultados de una prueba genética de hipoacusia. Los cuatro aspectos éticos fueron: (i) la comunicación y terminología entre los profesionales y las personas con hipoacusia, (ii) la perspectiva, preferencias personales y familiares en relación con la hipoacusia, (iii) la posibilidad de falsos negativos en un cribado neonatal exclusivamente auditivo, y (iv) las implicaciones éticas del cribado genético de la hipoacusia en el control de la natalidad. No ha sido posible identificar ningún aspecto legal asociado al uso de pruebas genéticas de la hipoacusia neonatal.

Conclusiones:

Las principales conclusiones que pueden extraerse del presente informe de ETS son las siguientes. Se concluye que existe una elevada heterogeneidad en las pruebas genéticas de la hipoacusia existentes, tanto a nivel técnico como respecto al número y tipo de genes y variantes patogénicas analizadas. Asimismo, se concluye que las pruebas genéticas de la hipoacusia se utilizan de forma universal y generalizada en los sistemas de salud, incluyendo el

SNS de España. Acerca de la utilidad diagnóstica de las pruebas genéticas de hipoacusia, se concluye que la evidencia científica existente es muy limitada por el número y la tipología de pruebas genéticas evaluadas, así como por el riesgo de sesgo generalmente alto en las publicaciones identificadas. Asimismo, debe reseñarse que no se ha identificado ninguna publicación realizada en el contexto europeo o español y que reporte la utilidad diagnóstica de una prueba genética en recién nacidos con hipoacusia para poder extrapolar dicha información al contexto del SNS de España. No ha sido posible obtener evidencia científica sobre la eficacia, la efectividad clínica y la seguridad del uso de pruebas genéticas para el diagnóstico de la hipoacusia genética en recién nacidos. Este aspecto constituye una laguna de conocimiento muy relevante para los propósitos de este informe de ETS. Tampoco se ha obtenido evidencia sobre el coste-efectividad de la realización de las pruebas genéticas de la hipoacusia, pero el AIP desarrollado en este informe estima que la implementación de las pruebas genéticas en recién nacidos con hipoacusia supondría, para el año 2024, un coste adicional para el SNS de entre 74.710,12 € y 443.572,94 € respecto al uso actual de estas pruebas en los centros asistenciales del SNS. El análisis de la implementación de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS de España ha permitido determinar que las pruebas genéticas de la hipoacusia se realizan en un número significativo de centros asistenciales. Sin embargo, existe una elevada heterogeneidad entre centros en cuanto a la tipología de prueba genética utilizada, el número de genes evaluados, el protocolo a seguir para su realización y el protocolo de seguimiento clínico de los recién nacidos con hipoacusia. Se han identificado dos protocolos de realización de pruebas genéticas en los centros asistenciales del SNS. El primero comprende la realización de una prueba genética basada en el análisis de uno o pocos genes, y si esta prueba es negativa, la solicitud de estudios genéticos adicionales. El segundo comprende la solicitud de un único estudio genético mediante el análisis de un panel genético completo. Por último, este informe de ETS ha concluido que existen consideraciones organizativas, sociales y éticas relevantes asociadas al uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia genética.

Recomendaciones de investigación futura:

Se recomienda el desarrollo de un estudio epidemiológico para determinar la frecuencia de las alteraciones genéticas en la población española con hipoacusia. Asimismo, se recomienda estandarizar la prueba genética a utilizar en el SNS de España, valorando si es mejor realizar un único análisis completo mediante un panel genético o bien realizar un primer análisis de uno o pocos genes seleccionados, y de ser negativo, hacer un segundo análisis mediante panel genético. Tras alcanzar consenso en la prueba

genética a utilizar, sería necesario generar evidencia adicional mediante estudios de validación clínica en entornos clínicos reales del SNS que permitieran evaluar la utilidad diagnóstica y clínica de la prueba genética a realizar. También se sugiere efectuar estudios de rendimiento diagnóstico de las pruebas genéticas de hipoacusia en uso en el SNS en la población de los recién nacidos (hasta 28 días de edad) con hipoacusia y un ECA para evaluar la eficacia y seguridad de la realización de pruebas genéticas en recién nacidos con hipoacusia.

English abstract

Introduction:

Hearing impairment or hearing loss is the inability to hear as well as people with normal hearing, whose hearing threshold in both ears is 0 to 20-25 decibels. Hearing impairment ranges from mild to total hearing loss. It is the most common neurosensory disorder in humans and can be detected in newborns or infants from birth. According to the WHO, the incidence of hearing loss is one to three cases per 1,000 newborns. It is estimated that the prevalence of hearing loss is double than the prevalence of the diseases and syndromes that are routinely screened for at birth. Congenital hearing loss has a genetic basis in 60% to 80% of cases of hearing loss in high-income countries, while the remaining congenital hearing losses are due to acquired causes, including infection with cytomegalovirus or other pathogens such as rubella or toxoplasmosis. Genetic hearing loss can be classified into two types: syndromic hearing loss and non-syndromic hearing loss. It is estimated that between 20% and 30% of genetic hearing loss is syndromic, while in the remaining 70% to 80%, the hearing loss is non-syndromic. Syndromic hearing loss is associated with malformations of the outer ear or other organs, or with other relevant clinical alterations. In contrast, non-syndromic hearing loss includes forms of simple or isolated genetic deafness, unrelated to any syndrome and not associated with visible malformations of the outer ear or other relevant clinical problems, although malformations of the middle or inner ear may be present. The consequences of hearing loss for patients and its social cost are high. Total or partial hearing loss has a negative impact on the communicative and linguistic development of children. If not treated properly in time, hearing loss can also cause difficulties in the cognitive, emotional, motor and social development of affected children. The latest *Survey on Disability, Personal Autonomy and Dependency Situations*, carried out in 2020 by the National Institute of Statistics of Spain, reported that there are a total of 1,230,000 people aged six years or over with hearing disabilities in Spain.

In Spain, two hearing tests are used to screen the population for neonatal hearing loss: the otoacoustic emission (OAE) test and the automated auditory brain stem response (AABR, in Spanish PEATC-A) test. Normally, only one of the two is used, although the two tests are not exclusive, but complementary and, on occasions, they can be carried out sequentially. In patients without risk factors, one of the main ways of diagnosing hearing loss is through neonatal screening programmes. In Spain,

the detection of hearing loss is included in the Common Portfolio of Services of the Spanish National Health System (SNS), regulated by Royal Decree 1030/2006. *The Neonatal Hearing Loss Screening Programme* in Spain was initially promoted thanks to the consensus reached between the Spanish Ministry of Health, the Spanish regions (Autonomous Communities) and different entities such as the Spanish Confederation of the Deaf and the Commission for the Early Detection of Hearing Loss. Hearing loss screening has been officially included as a neonatal population screening programme within the Common Portfolio of Services in Ministry Order SND/606/2024, of 13 June, and is currently incorporated as a screening programme in all the autonomous communities. The neonatal population screening programme for hearing loss in Spain establishes that all newborns should have access to screening tests (including rescreening tests) using OAE and/or AABR before the end of the first month of life. The diagnosis confirming hearing loss must be made in the first three months of life (considering the corrected age in the case of prematurity), with the aim of allowing the start of early care and the necessary hearing aid adaptation in each case before six months of age. Current therapeutic intervention for hearing loss is based on auditory (re)education, language stimulation and psycho-pedagogical intervention. For this, three types of therapeutic resources are available. The first type of therapeutic resource is technological: air conduction stimulation prostheses such as conventional hearing aids; bone conduction stimulation prostheses such as surgically fitted prostheses; and surgically implanted auditory stimulation prostheses such as cochlear implants. Medical and surgical resources are also available, including treatments aimed at surgically treating the underlying condition causing the hearing loss. Finally, educational resources are available, including early intervention and specialised speech therapy.

Genetic tests for the aetiological diagnosis of hearing loss can be classified into three groups, according to the number of genes explored during the test. On the one hand, there are genetic tests based on the analysis of individual genes, which allow the analysis of a limited number of genes - usually less than 10 genes. On the other hand, there are genetic tests based on genetic panels, which allow the simultaneous analysis of hundreds of different genes. Genetic tests can also be used based on the analysis of the clinical exome / complete exomes or on the study of the complete genome, and which allow for the complete sequencing of all exomes or the entire genome to find genetic variants related to hearing loss. These tests can be used to determine the aetiological diagnosis of hearing loss once the hearing loss has been diagnosed, but they can also be integrated into a population screening programme to determine the aetiology of the detected hearing disorder, and they can even form part of an opportunistic screening for hearing loss. In Spain, once the existence of hearing loss has been confirmed by the screening programme, there is no national consensus on the diagnostic

protocol to be followed to determine the aetiology of hearing loss by means of genetic testing. However, the Spanish Commission for the Early Detection of Hearing Loss recommends genetic testing after confirming and characterising hearing loss in a newborn. A neonatal hearing loss screening programme with genetic testing should incorporate hearing screening before hospital discharge, at which time a blood sample should also be collected from the heel to initiate genetic analysis. Diagnostic confirmation should be made before the first month of life and the genetic results evaluated between the first and second months of life. Before three months of age, the diagnosis and characterisation of hearing loss should be reached, offering genetic counselling and, if necessary, additional genetic tests. Finally, before six months of age, therapeutic intervention should be carried out. The main genes related to hearing loss are GJB2, GJB6, SLC26A4, OTOF, CDH23, STRC and MT-RNR1. Genetic testing in newborns with hearing loss has several benefits, including the aetiological determination of the cause of hearing loss, collaboration in distinguishing syndromic causes with possible general involvement in the newborn, providing information about the possible evolution of hearing loss and the possibility of helping to prevent certain triggers that produce or worsen the degree of hearing loss. However, genetic testing does not currently allow for differential treatment for newborns with hearing loss. Despite this, there is a possibility that carrying out genetic testing could help improve future differential treatment, with future gene therapies being of particular interest. Currently, there are three clinical trials in progress that are targeting pathogenic variants in the OTOF gene, which encodes for the protein otorfelin, one of which involves three Spanish healthcare centres. So far, no risks have been reported associated with carrying out genetic tests for the aetiological diagnosis of hearing loss, although it is true that there is a segment of the population that may be reluctant to undergo genetic testing to find out about genetic alterations in themselves or their relatives. The procedure for carrying out genetic tests for hearing loss must be carried out in a healthcare setting and includes the extraction of a biological sample, the extraction of genetic material, the performance of the specific genetic test and the analysis and interpretation of the results, including the issuing of a genetic report and the provision of genetic counselling to the newborn's family members.

Objective:

The general objective of this health technology assessment (HTA) report is to evaluate genetic tests for the aetiological diagnosis of hearing loss in newborns and to determine their role in the current population screening programme for neonatal hearing loss in newborns with a positive or abnormal hearing screening test (OAE or AABR tests).

Seven specific objectives have been defined: (i) the identification and description of existing genetic hearing loss tests, (ii) the review of the available evidence on the diagnostic utility of genetic hearing loss tests in newborns, (iii) the review of the available scientific evidence on the safety, efficacy and clinical effectiveness of genetic hearing loss tests in newborns, (iv) a review of the available evidence on the cost-effectiveness of genetic hearing loss screening in newborns, (v) an assessment of the budgetary impact of the use of genetic hearing loss screening in newborns in the context of the Spanish National Health System (SNS in Spanish), (vi) the analysis of the implementation of genetic hearing loss tests in SNS healthcare centres, and (vii) the identification and description of the organisational, social, ethical and legal implications of the use of genetic hearing loss tests in newborns.

Material and methods:

This HTA report has been developed in accordance with the guidelines of the European Network for Health Technology Assessment and the Spanish Network of Agencies for Assessing National Health System Technologies and Performance of the National Health System (RedETS). To meet the objectives of this report, different working methodologies have been used: (i) a scoping review of the scientific literature considering the recommendations of the PRISMA statement for scoping reviews, (ii) a systematic review of the literature in accordance with the methodology and guidelines of the Cochrane collaboration and the PRISMA statement, (iii) a primary budget impact study, and (iv) a survey addressed to the healthcare centres of the SNS.

Two panoramic reviews of the literature have been carried out. The first panoramic review has made it possible to identify and describe the existing genetic tests for hearing loss. A specific bibliographic search was designed and executed on 23 June 2023 and 16 February 2024 (update) in six databases: Medline, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Web of Science, Epistemonikos and International HTA Database. The management of the search results and the elimination of duplicates were carried out using the EndNote programme. The selection criteria were formulated using the PCC research question format (population, concept, and context), which is recommended for this type of review according to the methodological guidelines of the Joanna Briggs Institute. The population considered had to include at least one newborn who had undergone a genetic test for hearing loss. The concept was the typologies and technical characteristics of the genetic tests that can detect pathogenic variants specific to hearing loss to determine its genetic aetiology. The context included only specialised care in healthcare centres, without geographical filters. Panoramic reviews or systematic reviews, HTA reports, randomised

clinical trials (RCTs), longitudinal and prospective observational studies, cross-sectional and cohort observational studies, qualitative studies, cost analysis studies and narrative reviews were considered. All publications in English, Spanish, and Catalan published in the last 10 years (2013-2024) were considered. The screening process of the included publications and the data extraction were carried out using the Covidence platform. The quality and risk of bias of the included publications were not evaluated. For the data extraction, information regarding the identification of the study, its design and methodology, and the results were recorded. The extracted information was synthesised in tabular form. The second literature review evaluated the organisational, social, ethical and legal aspects of the use of genetic tests for hearing loss. A specific literature search was designed in which specific filters for these dimensions used by the working group of documentalists of the RedETS were introduced. The literature search was carried out on 26-27 July 2023 and 16 February 2024 (update). The management of the search results and the elimination of duplicates were carried out using the EndNote programme. The selection criteria were formulated using the PCC research question format. The population considered had to include at least one newborn baby who had undergone genetic testing for hearing loss. The concept was the organisational, social, ethical and legal implications of carrying out genetic tests for hearing loss. The context included exclusively specialised care in healthcare centres, without geographical filters. Systematic reviews on organisational, social, ethical or legal aspects, or complete primary studies related to these dimensions were considered. All publications in English, Spanish, and Catalan published in the last 10 years (2013-2024) were considered. The screening process for the publications included and the extraction of the data were carried out using the Covidence platform. The quality and risk of bias of the included publications were not evaluated. Information was recorded regarding the identification of the study, its design and methodology, and the results (organisational, social, ethical and religious aspects associated with the use of genetic hearing loss tests in newborns). The results obtained were synthesised in tabular and narrative form.

Two systematic literature reviews were carried out. The first systematic review analysed the diagnostic utility, safety, efficacy and clinical effectiveness of genetic hearing loss tests. A specific literature search was designed and carried out on 24 June 2023 and 16 February 2024 (update) in six databases: Medline, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Web of Science, Epistemonikos and International HTA Database. The management of the search results and the elimination of duplicates were carried out using the EndNote programme. The selection criteria were formulated using the PICO research question format (population, intervention, comparator, and outcomes) for each specific objective. For the evaluation of the diagnostic utility of genetic tests for hearing loss, the population consisted of neonates,

the intervention was a genetic test to detect pathogenic variants specific to hearing loss, and the established comparator was another genetic test to characterise the genetic aetiology of hearing loss and different from the intervention. For the analysis of the safety, efficacy and clinical effectiveness of genetic hearing loss tests, it was established that the study population would be made up of newborns with a positive hearing loss screening by OAE/AABR, that the intervention would be genetic tests to detect pathogenic variants specific to hearing loss and that the comparator would be the non-performance of genetic tests specific to hearing loss. In both specific objectives, HTA reports, systematic reviews with or without meta-analysis, randomised clinical trials, non-randomised trials, observational studies of diagnostic tests and primary studies were evaluated. All publications in English, Spanish, and Catalan published in the last 10 years (2013-2024) were considered. The screening process of the included publications and the data extraction were carried out using the Covidence platform by one author of the report, with the support of a second author. An evaluation of the quality and risk of bias of the included studies was carried out. For the data extraction, information regarding the identification of the study, its design and methodology, and the results presented were recorded. The synthesis of the evidence was carried out by means of a descriptive analysis. The second systematic review of the literature evaluated the economic impact of the use of genetic tests for the aetiological diagnosis of hearing loss. A specific literature search was designed that included the use of filters for economic evaluations from Canada's Drug Agency (Canada) and was run on 24-27 July 2023 and 16 February 2024 (update) in six databases. Management of search results and removal of duplicates were performed using the EndNote programme. The selection criteria were formulated using the PICO research question format. The study population consisted of newborns with a positive hearing loss screening by OAE/PEATC-A, the intervention was genetic testing to detect pathogenic variants specific to hearing loss, and the comparator was the non-performance of genetic testing specific to hearing loss. Systematic reviews of full economic studies and full primary studies with cost-effectiveness analyses were included. All publications in English, Spanish, and Catalan published in the last 10 years (2013-2024) were considered. The screening process for the publications was carried out on the Covidence platform by one author of the report, with the support of a second author. An evaluation of the quality and risk of bias of the included studies was carried out. For the data extraction, the information regarding the identification of the study, its design and methodology, and the results presented were recorded. The synthesis of the evidence was carried out by means of a descriptive analysis.

A budget impact analysis (BIA) has been designed to determine the financial impact on the Spanish National Health System (SNS in Spanish) of including genetic tests for the aetiological diagnosis of hearing loss in

newborns in Spain. The BIA has been carried out from the perspective of the SNS and has a time horizon of five years (2024–2028). Genetic testing for hearing loss has been evaluated in three distinct groups: genetic testing based on the analysis of individual genes, genetic panels using next-generation sequencing and exome/genome sequencing. The target population for the BIA has been established using birth data in Spain, obtained from the Spanish Institute of Statistics (INE) population projections for the period 2024–2074, and the estimated percentage of newborns with hearing loss. The BIA has involved a total of two scenarios: (i) the non-performance of any type of genetic test for hearing loss and (ii) the actual use of genetic tests for hearing loss in the SNS centres.

In order to ascertain the degree of implementation of genetic tests for hearing loss in the SNS, a survey was designed for all SNS healthcare centres. The survey consisted of a total of 20 questions divided into two blocks: (i) identifying data and whether or not genetic tests are used for the diagnosis of hearing loss and (ii) a description of the use of genetic tests for hearing loss in the healthcare centre. No pilot test of the survey was carried out. The target population of the survey was healthcare professionals specialising in otorhinolaryngology, audiology, neonatology and related fields, as well as healthcare managers. The survey was disseminated between March and May 2024. Invitations to participate were disseminated by the Technical Secretariat of RedETS, the Spanish Society of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery (SEORL-CCC) and the Spanish Society of Neonatology (SENEO). No reminders were issued. After the survey closed, the responses received were filtered and analysed. A descriptive analysis of the results was carried out, taking the SNS healthcare centres as the unit of analysis. The data extracted from the survey were analysed quantitatively and qualitatively and presented in tabulated format.

This report has included the participation of healthcare professionals in the clinical advisory and in the external review of the final report. Patients, family members and legal representatives of patients have also participated directly in the external review of the report. The direct participation of industry representatives has been rejected due to the large amount of genetic hearing loss tests from different manufacturers identified during the course of the report.

Results:

The scoping review on the characteristics of genetic hearing loss tests retrieved a total of 810 unique references. After the screening process, a total of 74 references were included in the evidence synthesis. 70.2% of the included publications were conducted in Asia. Overall, it has been determined that the identified genetic tests for hearing loss analyse a total of 331 genes

and 145 different pathogenic variants. However, 57 of the 74 publications included evaluated 10 genes or fewer. The most frequently analysed genes were GJB2, SLC26A4, MT-RNR1 and GJB3. The genetic mutations most frequently characterised in the literature have been c.35delG and c.235delC (GJB2 gene), mt.1494C>T and mt.1555A>G (MT-RNR1 gene) and 919-2A>G (IV7-2A>G, SLC26A4 gene). Five large groups of genetic testing techniques have been identified that allow the analysis of individual genes related to genetic hearing loss: (i) microarray chips, (ii) mass spectrometry (MALDI-TOF MS), (iii) direct or Sanger sequencing, (iv) Next-Generation Sequencing (NGS), and (v) genetic tests based on PCR or restriction enzyme digestion. Four of the 74 publications included were produced in Spain, and have made it possible to identify the use in Spain of a direct sequencing technique using PCR and high-resolution electrophoresis and two NGS-based genetic panels (OTOgenics™ panel and GHELP panel).

The systematic review on the diagnostic utility, efficacy, effectiveness and clinical safety of genetic tests for hearing loss has retrieved a total of 810 unique references. After the screening process, a total of 11 references have been included in the evidence synthesis. Nine publications were produced in China (81.8%) and the other two in South Korea (18.2%). The 11 publications included in the evidence synthesis analysed a total of 85 genes and 24 different pathogenic variants. The evaluation of the quality of the evidence and the risk of bias has made it possible to determine the existence of a generally high risk of bias in all the publications included. Regarding the diagnostic utility of genetic tests for hearing loss, the 11 publications included have provided results. For the outcome of diagnostic sensitivity and specificity, the scientific evidence has been very limited and only for tests analysing individual genes. All the genetic tests for which evidence has been obtained (a genetic technique based on mass spectrometry, a technique based on HRMA PCR and a technique based on direct sequencing) have shown adequate values of sensitivity and specificity. The analysis of the positive and negative predictive value has shown correct values, up to 100%, based on the evidence presented by three publications. Regarding the reliability of the evaluated genetic tests, both a technique based on mass spectrometry and a technique based on RT-PCR and a TaqMan assay have shown a very high reliability. Finally, regarding the outcome of the concordance of the genetic test with its comparator, it was observed that all the publications reported a 100% concordance of the evaluated genetic test with the reference standard, which was generally Sanger sequencing. With regard to the efficacy, effectiveness and clinical safety of genetic tests for the aetiological diagnosis of hearing loss, it has not been possible to identify studies that meet the inclusion criteria defined in this HTA report and that provide results on these dimensions. In turn, the systematic review on the economic aspects of genetic tests for the aetiological diagnosis of hearing loss retrieved a total of 102 unique references. After the screening process,

it was determined that no study had been identified that met the inclusion criteria defined for the present HTA report and that provided results on the economic aspects of the use of genetic tests for the aetiological diagnosis of hearing loss.

The BIA has made it possible to analyse the financial impact that including genetic tests for the aetiological diagnosis of hearing loss in newborns would have on the SNS. If we analyse the first scenario of the BIA — the use of not carrying out genetic tests for hearing loss as a comparator — it is possible to determine that the analysis of individual genes would mean a budget increase of €218,585.38 in 2024. The budget increase would be higher each year, reaching €232,813.73 in 2028. The use of NGS-based genetic panels would mean an economic increase of €318,770.34 in 2024 and €339,520.02 in 2028. Finally, massive genome/exome sequencing would imply a budget increase of €587,448.20 in 2024 and €625,686.89 in 2028. In the second BIA scenario - comparing with the actual use of genetic hearing loss tests in Spain - the systematic incorporation of individual gene analysis would require a budget increase of €74,710.12 in 2024 and €79,573.21 in 2028. In the case of using NGS-based genetic panels, the budget increase would range from €174,895.08 in 2024 to €186,279.50 in 2028. Finally, the massive sequencing of the exome or genome of newborns with hearing loss would mean a budget increase of €443,572.94 in 2024 and €472,446.38 in 2028. The sensitivity analysis carried out showed that the variable that implies the most significant changes in the BIA is the incidence of hearing loss, while the cost of genetic testing for hearing loss and the number of births in Spain would also modify the result of the BIA, but to a more modest degree.

The survey distributed to the SNS healthcare centres resulted in a total of 97 valid responses. The Regions of Madrid and Andalusia were the autonomous communities with the highest number of responses sent and healthcare centres participating. Of the 97 participating healthcare centres, 43 were tertiary care centres (44.3%), 38 were secondary care centres (39.2%) and 16 were primary care centres (16.5%). The most represented healthcare service in the responses of the healthcare centres to the survey was otorhinolaryngology, followed by paediatrics. Forty-four of the 97 SNS healthcare centres that responded to the survey (45.4%) reported using a specific genetic test for the aetiological diagnosis of hearing loss in newborns. Based on the responses received in the survey, it was determined that 16 of the 17 autonomous communities have at least one healthcare centre that performs genetic tests for the aetiological determination of hearing loss. However, heterogeneity was observed in the type of genetic tests performed according to the autonomous community. The genetic test most frequently used in the SNS centres was NGS-based genetic panels (61.4% of centres). This was followed by genetic sequencing tests of one or a few genes (47.7%) and whole exome sequencing (40.9%). Among the centres that perform sequencing of one or a few genes, the most frequently analysed genes were

GJB2, GJB6, OTOF and MT-RNR1. On the other hand, among the centres that perform genetic panels using NGS and reported the data, the range of genes analysed in the panels would vary between 35 and 1,564. The responses received made it possible to identify three different commercial panels. 70.5% of the SNS centres reported having a specific protocol for genetic testing in newborns. Among the responses received, a great heterogeneity of protocols was observed. However, it has been possible to identify two main lines of action according to the centres: (i) centres that first request a test to analyse the genes they consider most frequent for hearing loss and if this test is negative, they carry out a second study using a gene panel or massive exome/genome sequencing and (ii) centres that directly request an NGS-based genetic panel in all patients with hearing loss. 77.3% of the centres reported having a specific protocol for therapeutic intervention and/or follow-up after performing genetic tests on newborns with hearing loss. Finally, 79.5% of the centres reported also performing a cytomegalovirus PCR on newborns, with the majority of centres performing it before any genetic testing (88.5%).

The scoping review on the organisational, social, ethical and legal implications of genetic hearing loss testing retrieved a total of 369 unique references. After the screening process, a total of four references were included in the evidence synthesis. Of the four publications, two were conducted in Australia, one in the USA and one in China. The overview identified two organisational aspects, two social aspects and four relevant ethical aspects associated with the use of genetic tests for neonatal hearing loss. The organisational aspects were (i) the timing of follow-up in patients with no identified genetic cause and suspected genetic hearing loss and (ii) the use of decision support tools. The two social aspects were (i) the desire to obtain clinical and diagnostic information on genetic hearing loss and (ii) the mechanism for communicating the results of a genetic hearing loss test. The four ethical aspects were (i) communication and terminology between professionals and people with hearing loss, (ii) perspective, personal and family preferences in relation to hearing loss, (iii) the possibility of false negatives in an exclusively auditory neonatal screening and, (iv) the ethical implications of genetic screening for hearing loss in birth control. It has not been possible to identify any legal issues associated with the use of genetic tests for neonatal hearing loss.

Conclusions:

The main conclusions that can be drawn from this HTA report are as follows. It is concluded that there is a high degree of heterogeneity in existing genetic tests for hearing loss, both at a technical level and with respect to the number and type of genes and pathogenic variants analysed. Likewise, it is concluded

that genetic tests for hearing loss are used universally and extensively in health systems, including the SNS. Regarding the diagnostic utility of genetic tests for hearing loss, it is concluded that the existing scientific evidence is very limited due to the number and type of genetic tests evaluated, as well as the generally high risk of bias in the identified publications. It should also be noted that no publication has been identified in the European or Spanish context that reports on the diagnostic utility of a genetic test in newborns with hearing loss in order to extrapolate this information to the context of the SNS. It has not been possible to obtain scientific evidence on the efficacy, clinical effectiveness and safety of the use of genetic tests for the diagnosis of genetic hearing loss in newborns. This aspect constitutes a very significant knowledge gap for the purposes of this HTA report. Nor has evidence been obtained on the cost-effectiveness of carrying out genetic hearing loss tests, but the BIA developed in this report estimates that the implementation of genetic tests in newborns with hearing loss would entail, by the year 2024, an additional cost for the SNS of between €74,710.12 and €443,572.94 compared to the current use of these tests in SNS healthcare centres. The analysis of the implementation of genetic hearing loss tests in the SNS has made it possible to determine that genetic hearing loss tests are carried out in a significant number of healthcare centres. However, there is a high degree of heterogeneity between centres in terms of the type of genetic test used, the number of genes evaluated, the protocol to be followed for its performance and the protocol for the clinical follow-up of newborns with hearing loss. Two protocols for performing genetic tests in SNS healthcare centres have been identified. The first involves carrying out a genetic test based on the analysis of one or a few genes, and if this test is negative, requesting additional genetic studies. The second involves requesting a single genetic study by analysing a complete genetic panel. Finally, this HTA report has concluded that there are relevant organisational, social and ethical considerations associated with the use of genetic tests for genetic hearing loss.

Recommendations for future research:

It is recommended that an epidemiological study should be carried out to determine the frequency of genetic alterations in the Spanish population with hearing loss. It is also recommended that the genetic test to be used in the SNS be standardised, assessing whether it is optimal to carry out a single complete analysis using a genetic panel or to carry out a first analysis of one or a few selected genes, and if negative, to do a second analysis using a genetic panel. After reaching a consensus on the genetic test to be used, it would be necessary to generate additional evidence through clinical validation studies in real clinical settings of the SNS that would allow for the evaluation of the diagnostic and clinical utility of the genetic test to be performed. It is also

suggested that diagnostic performance studies be carried out on the genetic tests for hearing loss in use in the Spanish National Health System in the population of newborns (up to 28 days old) with hearing loss and an RCT to evaluate the efficacy and safety of carrying out genetic tests in newborns with hearing loss.

Resum en català

Introducció:

La hipoacúsia o pèrdua auditiva és la incapacitat per a sentir tan bé com ho fan les persones amb audició normal, el llindar auditiu de la qual en totes dues oïdes és de 0 a 20-25 decibels. La hipoacúsia comprèn des de la pèrdua lleu fins a la pèrdua total de l'audició. Es tracta del trastorn neurosensorial més freqüent en l'ésser humà, i és detectable des del naixement en els nounats o nounats. Segons l'OMS, la incidència de la hipoacúsia és d'un a tres casos per cada 1.000 nounats. S'estima que la prevalença de la hipoacúsia duplica la prevalença de qualsevol de les malalties i síndromes que es garbellen habitualment en néixer. La hipoacúsia congènita té una base genètica en un 60% a 80% dels casos d'hipoacúsia als països de rendes altes, mentre que les hipoacúsies congènites restants són degudes a causes adquirides, entre les quals destaquen la infecció per citomegalovirus o altres patògens com a rubèola o la toxoplasmosi. Les hipoacúsies genètiques poden ser classificades en dos tipus: les hipoacúsies sindròmiques i les hipoacúsies no sindròmiques. S'estima que entre el 20% i el 30% de les hipoacúsies genètiques són de tipus sindròmic, mentre que entre el 70% i el 80% restant, la hipoacúsia es presenta com no sindròmica. Les hipoacúsies sindròmiques són aquelles en les quals la hipoacúsia s'associa a malformacions de l'orella externa o altres òrgans, o a altres alteracions clíniques rellevants. En canvi, les hipoacúsies no sindròmiques abasten les formes de sordesa genètica simple o aïllada, no relacionada amb cap síndrome i que no s'associen a malformacions visibles de l'orella externa ni altres problemes clínics rellevants, encara que poden presentar-se malformacions de l'orella mitjana o intern. Les conseqüències de la hipoacúsia per als i les pacients i el seu cost social són elevats. La pèrdua total o parcial de l'audició impacta negativament en el desenvolupament comunicatiu i lingüístic dels nens/as. La hipoacúsia, de no ser tractada a temps i de manera adequada, també pot generar dificultats en el desenvolupament cognitiu, emocional, motor i social dels nens/es afectats/des. L'última *Enquesta de Discapacitat, Autonomia personal i situacions de Dependència*, desenvolupada l'any 2020 per l'Institut Nacional d'Estadística, va informar que existeixen un total d'1.230.000 persones de sis anys o més amb discapacitat auditiva a Espanya.

A Espanya s'utilitzen dues proves auditives per a realitzar el cribratge poblacional de la hipoacúsia neonatal: la prova de les otoemissions acústiques (OEA) i la prova dels potencials evocats auditius de tronc cerebral automatitzats (PEATC-A). Normalment, s'utilitza només una de

les dues, si bé totes dues proves no són excloents, sinó complementàries i, a vegades, poden ser realitzades de manera seqüencial. En pacients sense factors de risc, una de les principals vies de diagnòstic de la hipoacúsia són els programes de cribratge neonatal. En l'Estat espanyol, la detecció de la hipoacúsia es troba inclosa en la Cartera Comuna de Serveis del Sistema Nacional de Salut (SNS), regulada pel Reial decret 1030/2006. *El Programa de cribratge d'hipoacúsia neonatal* a Espanya va ser inicialment impulsat gràcies al consens aconseguit entre el Ministeri de Sanitat, les comunitats autònomes (CC AA) i diferents entitats com la Confederació d'Espanyola de Persones Sordes i la Comissió per a la Detecció Precoç de la Hipoacúsia. El cribratge de la hipoacúsia ha estat oficialment inclòs com a programa de cribratge poblacional neonatal dins de la cartera comuna de serveis de salut pública en l'Ordre SND/606/2024, de 13 de juny, i actualment es troba incorporat com a programa de cribratge en totes les CCAA. El programa de cribratge poblacional neonatal de la hipoacúsia a Espanya estableix que tots els nounats han de tenir accés a les proves de cribratge (incloent-hi proves de recribratge) mitjançant OEA i/o PEATC-A abans del transcurs del primer mes de vida. El diagnòstic de confirmació d'hipoacúsia ha de realitzar-se en els tres primers mesos de vida (tenint en compte l'edat corregida en el cas de prematuritat), amb l'objectiu de permetre l'inici de l'atenció precoç i l'adaptació audioprotètica necessària en cada cas abans dels sis mesos de vida. La intervenció terapèutica actual de la hipoacúsia es basa en la (re)educació auditiva, l'estimulació del llenguatge i la intervenció psicopedagògica. Per a això, es disposa de tres tipus de recursos terapèutics. La primera tipologia de recursos terapèutics són els recursos tecnològics: pròtesi d'estimulació per via aèria com els audiòfons convencionals; pròtesi d'estimulació per via òssia com les pròtesis d'adaptació quirúrgica; i pròtesi d'estimulació per via auditiva d'implantació quirúrgica com a implants coclears. Es disposa també de recursos mèdic-quirúrgics, que engloben els tractaments dirigits a tractar quirúrgicament la patologia basi que causa la hipoacúsia. Finalment, es disposa de recursos educatius, que engloben l'atenció precoç i la intervenció logopèdica especialitzada.

Les proves genètiques per al diagnòstic etiològic de la hipoacúsia poden classificar-se en tres grups, segons la quantitat de gens explorats durant la prova. D'una banda, estan les proves genètiques basades en l'anàlisi de gens individuals, que permeten analitzar un nombre limitat de gens –normalment, menys de 10 gens. D'altra banda, existeixen les proves genètiques basades en panells genètics, que permeten analitzar simultàniament centenars de gens diferents. I també poden utilitzar-se proves genètiques basades en l'anàlisi de l'exoma clínic / exomes complets o en l'estudi del genoma complet, i que permeten seqüenciar completament tots els exomes o tot el genoma per a trobar variants genètiques relacionades amb la hipoacúsia. Aquestes proves poden utilitzar-se per a determinar el diagnòstic etiològic de la hipoacúsia una vegada diagnosticada la hipoacúsia, però també poden integrar-se en un

programa de cribratge poblacional per a determinar l'etiologia del trastorn auditiu detectat, i fins i tot poden formar part d'un cribratge oportunista de la hipoacúsia. A Espanya, una vegada es confirma l'existència d'hipoacúsia mitjançant el programa de cribratge, no existeix un consens nacional sobre el protocol diagnòstic a seguir per a conèixer l'etiologia de la hipoacúsia mitjançant proves genètiques. No obstant això, la Comissió per a la Detecció Precoç de la Hipoacúsia recomana realitzar proves genètiques després de confirmar i caracteritzar la pèrdua auditiva en un nounat. Un programa de cribratge neonatal d'hipoacúsia amb proves genètiques hauria d'incorporar el cribratge auditiu abans de l'alta hospitalària, moment en el qual també hauria de recollir-se mostra de sang de taló per a iniciar l'anàlisi genètica. Abans del primer mes de vida hauria de realitzar-se la confirmació diagnòstica i avaluar els resultats genètics entre el primer i el segon mes de vida. Abans dels tres mesos de vida hauria d'aconseguir-se el diagnòstic i caracterització de la hipoacúsia, oferint consell genètic i, si fos necessari, proves genètiques addicionals. Finalment, abans dels sis mesos de vida hauria de realitzar-se la intervenció terapèutica. Els principals gens relacionats amb la hipoacúsia són els gens GJB2, GJB6, SLC26A4, OTOF, CDH23, STRC i MT-RNR1. La realització de proves genètiques en nounats amb hipoacúsia presenta diversos beneficis, entre els quals destaquen la determinació etiològica de la causa de la hipoacúsia, la col·laboració a distingir causes sindròmiques amb possible afectació general en el nounat, aportar informació sobre la possible evolució de la hipoacúsia i la possibilitat d'ajudar a prevenir uns certs desencadenants que produeixin o empitjorin el grau d'hipoacúsia. No obstant això, actualment les proves genètiques no permeten oferir un tractament diferencial per als nounats amb hipoacúsia. Malgrat això, existeix la possibilitat que la seva realització pogués ajudar a millorar un futur tractament diferencial, sent d'especial interès futures teràpies gèniques. En aquest moment, existeixen tres assajos clínics en desenvolupament que es dirigeixen a variants patogèniques en el gen OTOF, que codifica per a la proteïna otorfelina, un dels quals amb participació de tres centres assistencials espanyols. Fins al moment no s'han descrit riscos associats a la realització de proves genètiques per al diagnòstic etiològic de la hipoacúsia, si bé és cert que existeix un segment de la població que pot mostrar reticències a la realització de proves genètiques per a conèixer alteracions genètiques pròpies o dels seus familiars. El procediment per a realitzar proves genètiques d'hipoacúsia ha de realitzar-se en un àmbit assistencial i comprèn l'extracció d'una mostra biològica, l'extracció de material genètic, la realització de la prova genètica específica i l'anàlisi i interpretació dels resultats, incloent-hi l'emissió d'un informe genètic i la realització de consell genètic als familiars del nounat.

Objectiu:

L'objectiu general d'aquest informe d'avaluació de tecnologies sanitàries (ATS, en espanyol ETS) és l'avaluació de les proves genètiques per al diagnòstic etiològic de la hipoacúsia en nounats i la determinació del seu rol en el programa de cribratge poblacional de la hipoacúsia neonatal vigent en nounats amb una prova de cribratge auditiu positiva o alterada (proves OEA o PEATC-A).

S'han definit set objectius específics: (i) la identificació i descripció de les proves genètiques de la hipoacúsia existents, (ii) la revisió de l'evidència disponible sobre la utilitat diagnòstica de les proves genètiques de la hipoacúsia en nounats, (iii) la revisió de l'evidència científica disponible sobre la seguretat, l'eficàcia i l'efectivitat clínica de les proves genètiques de la hipoacúsia en nounats, (iv) la revisió de l'evidència disponible sobre el cost-efectivitat de les proves genètiques de la hipoacúsia en nounats, (v) l'avaluació de l'impacte pressupostari de l'ús de les proves genètiques de la hipoacúsia en nounats en el context de l'SNS d'Espanya, (vi) l'anàlisi de la implementació de les proves genètiques de la hipoacúsia en els centres assistencials de l'SNS, i (vii) la identificació i descripció de les implicacions organitzatives, socials, ètiques i legals de l'ús de les proves genètiques de la hipoacúsia en nounats.

Material i mètodes:

Aquest informe d'ATS s'ha desenvolupat d'acord amb les directrius de l'*European Network for Health Technology Assessment* i de la Xarxa Espanyola d'Agències d'Avaluació de Tecnologies i Prestacions del Sistema Nacional de Salut (RedETS). Per a donar resposta als objectius d'aquest informe, s'han utilitzat diferents metodologies de treball: (i) revisió panoràmica de la literatura científica tenint en compte les recomanacions de la declaració PRISMA per a revisions panoràmiques, (ii) revisió sistemàtica de la literatura d'acord amb la metodologia i directrius de la Col·laboració Cochrane i la declaració PRISMA, (iii) estudi primari d'impacte pressupostari, i (iv) enquesta dirigida als centres assistencials de l'SNS d'Espanya.

S'han desenvolupat dues revisions panoràmiques de la literatura. La primera revisió panoràmica ha permès identificar i descriure les proves genètiques de la hipoacúsia existents. S'ha dissenyat una cerca bibliogràfica específica que va ser executada els dies 23 de juny de 2023 i 16 de febrer de 2024 (actualització) en sis bases de dades: Medline, Embase, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Web of Science*, Epistemonikos i *International HTA Database*. La gestió dels resultats de la cerca i l'eliminació de duplicats van ser realitzades a través del programa EndNote. Els criteris de selecció

es van formular mitjançant el format de pregunta de recerca PCC (població, concepte i context), que és el recomanat per a aquesta mena de revisions segons les directrius metodològiques del *Joanna Briggs Institute*. La població considerada havia d'incloure, com a mínim, un nounat al qual se li hagués realitzat una prova genètica d'hipoacúsia. El concepte van ser les tipologies i característiques tècniques de les proves genètiques que permeten detectar variants patogèniques específiques de la hipoacúsia per a conèixer la seva etiologia genètica. El context va incloure només l'atenció especialitzada en centres assistencials, sense filtres geogràfics. S'han considerat revisions panoràmiques o revisions sistemàtiques, informes d'ATS, assajos clínics aleatoritzats (ACA, en espanyol ECA), estudis observacionals longitudinals i prospectius, estudis observacionals transversals i de cohorts, estudis qualitatius, estudis d'anàlisis de costos i revisions narratives. S'han considerat totes les publicacions en anglès, espanyol i català publicades els últims 10 anys (2013-2024). El procés de cribratge de les publicacions incloses i l'extracció de les dades van ser realitzats mitjançant la plataforma Covidence. No es va avaluar la qualitat i el risc de biaix de les publicacions incloses. Per a l'extracció de dades es va registrar la informació referent a la identificació de l'estudi, el seu disseny i metodologia i els resultats. La informació extreta va ser sintetitzada de forma tabulada. La segona revisió panoràmica de la literatura ha avaluat els aspectes organitzatius, socials, ètics i legals de l'ús de les proves genètiques de la hipoacúsia. S'ha dissenyat una cerca bibliogràfica específica en la qual s'han introduït els filtres específics per a aquestes dimensions utilitzats pel grup de treball dels documentalistes de la RedETS. La cerca bibliogràfica va ser executada els dies 26 i 27 de juliol de 2023 i 16 de febrer de 2024 (actualització). La gestió dels resultats de la cerca i l'eliminació de duplicats van ser realitzades a través del programa EndNote. Els criteris de selecció es van formular mitjançant el format de pregunta de recerca PCC. La població considerada havia d'incloure, com a mínim, un nounat al qual se li hagués realitzat una prova genètica d'hipoacúsia. El concepte van ser les implicacions organitzatives, socials, ètiques i legals de la realització de les proves genètiques d'hipoacúsia. El context va incloure exclusivament l'atenció especialitzada en centres assistencials, sense filtres geogràfics. S'han considerat revisions sistemàtiques sobre aspectes organitzatius, socials, ètics o legals, o bé estudis primaris complets relatius a aquestes dimensions. S'han considerat totes les publicacions en anglès, espanyol i català publicades els últims 10 anys (2013-2024). El procés de cribratge de les publicacions incloses i l'extracció de les dades van ser realitzats mitjançant la plataforma Covidence. No es va avaluar la qualitat i el risc de biaix de les publicacions incloses. Es va registrar la informació referent a la identificació de l'estudi, el seu disseny i metodologia i els resultats (aspectes organitzatius, socials, ètics i religiosos associats a l'ús de proves genètiques d'hipoacúsia en nounats). Els resultats obtinguts van ser sintetitzats de forma tabulada i narrativa.

S'han executat dues revisions sistemàtiques de la literatura. La primera revisió sistemàtica ha analitzat la utilitat diagnòstica, la seguretat, l'eficàcia i l'efectivitat clínica de les proves genètiques d'hipoacúsia. S'ha dissenyat una cerca bibliogràfica específica que va ser executada els dies 24 de juny de 2023 i 16 de febrer de 2024 (actualització) en sis bases de dades: Medline, Embase, *Cochrane Database of Systematic Reviews, Web of Science*, Epistemonikos i *International HTA Database*. La gestió dels resultats de la cerca i l'eliminació de duplicats van ser realitzades a través del programa EndNote. Els criteris de selecció es van formular mitjançant el format de pregunta de recerca PIC (població, intervenció, comparador i *outcomes*/desenllaços) per a cada objectiu específic. Per a l'avaluació de la utilitat diagnòstica de les proves genètiques de la hipoacúsia la població va estar constituïda per nounats, la intervenció va ser una prova genètica que permetés detectar variants patogèniques específiques d'hipoacúsia; i el comparador establert va ser una altra prova genètica per a caracteritzar l'etiologia genètica de la hipoacúsia i diferent de la intervenció. Per a l'anàlisi de la seguretat, l'eficàcia i l'efectivitat clínica de les proves genètiques d'hipoacúsia es va establir que la població d'estudi estigués formada per nounats amb un cribratge positiu d'hipoacúsia mitjançant OEA/PEATC-A, que la intervenció fossin proves genètiques que permetessin detectar variants patogèniques específiques de la hipoacúsia i que el comparador fos la no realització de proves genètiques específiques d'hipoacúsia. En tots dos objectius específics es van avaluar informes d'ATS, revisions sistemàtiques amb metaanàlisi o sense, assajos clínics aleatoritzats, assajos no aleatoritzats, estudis observacionals de proves diagnòstiques i estudis primaris. Es van considerar totes les publicacions en anglès, espanyol i català publicades els últims 10 anys (2013-2024). El procés de cribratge de les publicacions incloses i l'extracció de les dades van ser realitzats mitjançant la plataforma Covidence per una autora de l'informe, amb el suport d'una segona autora. S'ha realitzat una avaluació de la qualitat i el risc de biaix dels estudis inclosos. Per a l'extracció de dades es va registrar la informació referent a la identificació de l'estudi, el seu disseny i metodologia i els resultats presentats. La síntesi de l'evidència es va dur a terme mitjançant una anàlisi descriptiva. La segona revisió sistemàtica de la literatura ha avaluat l'impacte econòmic de l'ús de proves genètiques per al diagnòstic etiològic de la hipoacúsia. S'ha dissenyat una cerca bibliogràfica específica que ha inclòs l'ús de filtres per a avaluacions econòmiques de l'agència canadena Canada's Drug Agency i que va ser executada els dies 24 a 27 de juliol de 2023 i 16 de febrer de 2024 (actualització) en sis bases de dades. La gestió dels resultats de la cerca i l'eliminació de duplicats van ser realitzades a través del programa EndNote. Els criteris de selecció es van formular mitjançant el format de pregunta de recerca PIC. La població d'estudi va estar formada per nounats amb un cribratge positiu d'hipoacúsia mitjançant OEA/PEATC-A, la intervenció van ser proves genètiques que permetessin detectar variants patogèniques específiques de la hipoacúsia i

el comparador va ser la no realització de proves genètiques específiques d'hipoacúsia. Es van incloure revisions sistemàtiques d'estudis econòmics complets i estudis primaris complets amb anàlisis de cost-efectivitat. Es van considerar totes les publicacions en anglès, espanyol i català publicades els últims 10 anys (2013-2024). El procés de cribratge de les publicacions va ser realitzat en la plataforma Covidence per una autora de l'informe, amb el suport d'una segona autora. S'ha realitzat una avaluació de la qualitat i el risc de biaix dels estudis inclosos. Per a l'extracció de dades es va registrar la informació referent a la identificació de l'estudi, el seu disseny i metodologia i els resultats presentats. La síntesi de l'evidència es va dur a terme mitjançant una anàlisi descriptiva.

S'ha dissenyat una anàlisi d'impacte pressupostari (AIP) per a determinar l'impacte financer per a l'SNS que representaria la inclusió de les proves genètiques per al diagnòstic etiològic de la hipoacúsia en nounats a Espanya. L'AIP ha estat realitzat des de la perspectiva de l'SNS i ha comptat amb un horitzó temporal de cinc anys (2024 – 2028). Les proves genètiques de la hipoacúsia han estat avaluades en tres grups diferenciats: proves genètiques basades en l'anàlisi de gens individuals, panells genètics mitjançant seqüenciació de nova generació i seqüenciació massiva de l'exoma/genoma. La població diana de l'AIP ha estat establerta mitjançant les dades de naixements a Espanya, obtinguts a partir de les projeccions de població per al període 2024 – 2074 de l'INE, i el percentatge estimat de nounats amb hipoacúsia. L'AIP ha comprès un total de dos escenaris: (i) la no realització de cap mena de prova genètica de la hipoacúsia i (ii) l'ús real de les proves genètiques de la hipoacúsia en els centres de l'SNS.

Per a conèixer el grau d'implementació de les proves genètiques de la hipoacúsia en l'SNS s'ha dissenyat una enquesta dirigida a tots els centres assistencials de l'SNS. L'enquesta va consistir en un total de 20 preguntes dividides en dos blocs: (i) dades identificatives i ús o no de proves genètiques per al diagnòstic de la hipoacúsia i (ii) descripció de l'ús de proves genètiques de la hipoacúsia en el centre assistencial. No es va realitzar cap prova pilot de l'enquesta. La població diana de l'enquesta van ser professionals assistencials especialistes en otorrinolaringologia, audiologia, neonatologia i àmbits assistencials relacionats, així com gestors assistencials. La difusió de l'enquesta es va realitzar entre els mesos de març i maig de 2024. Les invitacions per a participar van ser difoses per la Secretaria Tècnica de la RedETS, la Societat Espanyola d'Otorrinolaringologia i Cirurgia de Cap i Coll (SEORL-CCC) i la Societat Espanyola de Neonatologia (SENEO). No s'hi van fer recordatoris. Després del tancament de l'enquesta, s'ha procedit a la depuració i anàlisi de les respostes rebudes. S'ha desenvolupat una anàlisi descriptiva dels resultats, prenent com a unitat d'anàlisi els centres assistencials de l'SNS. Les dades extretes de l'enquesta han estat analitzats quantitativament i qualitativament i s'han presentat en format tabulat.

Aquest informe ha inclòs la participació de professionals assistencials en l'assessoria clínica i en la revisió externa de l'informe final. Així mateix, s'ha comptat amb la participació directa de pacients, familiars i representants legals dels pacients en la revisió externa de l'informe. S'ha desestimat la participació directa de representants de la indústria a causa de l'àmplia quantitat de proves genètiques d'hipoacúsia de diferents fabricants identificades durant la realització de l'informe.

Resultats:

La revisió panoràmica sobre les característiques de les proves genètiques de la hipoacúsia ha recuperat un total de 810 referències úniques. Després del procés de cribratge, un total de 74 referències han estat incloses en la síntesi de l'evidència. Un 70,2% de les publicacions incloses van ser realitzades a Àsia. En global, s'ha determinat que les proves genètiques de la hipoacúsia identificades analitzen un total de 331 gens i 145 variants patogèniques diferents. No obstant això, 57 de les 74 publicacions incloses van avaluar una xifra igual o inferior a 10 gens. Els gens més sovint analitzats han estat els gens GJB2, SLC26A4, MT-RNR1 i GJB3. Les mutacions genètiques més sovint caracteritzades en la literatura han estat c.35delG i c.235delC (gen GJB2), mt.1494C>T i mt.1555A>G (gen MT-RNR1) i 919-2A>G (IV7-2A>G, gen SLC26A4). S'han identificat cinc grans grups de tècniques de proves genètiques que permeten l'anàlisi de gens individuals relacionats amb la hipoacúsia genètica: (i) els xips de bioxip, (ii) l'espectrometria de masses (MALDI-TOF MS), (iii) la seqüenciació directa o Sanger, (iv) la seqüenciació de nova generació (NGS), i (v) les proves genètiques basades en PCR o digestió mitjançant enzims de restricció. Quatre de les 74 publicacions incloses van ser realitzades a Espanya, i han permès identificar l'ús a Espanya d'una tècnica de seqüenciació directa mitjançant PCR i electroforesi d'alta resolució i de dos panells genètics basats en NGS (panell OTOgenics™ i panell GHELP).

La revisió sistemàtica sobre la utilitat diagnòstica, l'eficàcia, l'efectivitat i la seguretat clínica de les proves genètiques de la hipoacúsia ha recuperat un total de 810 referències úniques. Després del procés de cribratge, un total d'11 referències han estat incloses en la síntesi de l'evidència. Nou publicacions van ser realitzades a la Xina (81,8%) i les altres dues a Corea del Sud (18,2%). Les 11 publicacions incloses en la síntesi de l'evidència han analitzat un total de 85 gens i 24 variants patogèniques diferents. L'avaluació de la qualitat de l'evidència i el risc de biaix ha permès determinar l'existència d'un risc de biaix generalment alt en totes les publicacions incloses. Quant a la utilitat diagnòstica de les proves genètiques per a la hipoacúsia, les 11 publicacions incloses han aportat resultats. Per al desenllaç de sensibilitat i especificitat diagnòstica l'evidència científica ha estat molt limitada i només

per a proves d'anàlisis de gens individuals. Totes les proves genètiques de les quals s'ha obtingut evidència (una tècnica genètica basada en espectrometria de masses, una tècnica basada en PCR d'HRMA i una tècnica basada en seqüenciació directa) han presentat uns valors adequats de sensibilitat i especificitat. L'anàlisi del valor predictiu positiu i negatiu ha mostrat uns valors correctes, de fins a un 100%, sobre la base de l'evidència presentada per tres publicacions. Respecte a la fiabilitat de les proves genètiques avaluades, tant una tècnica basada en espectrometria de masses, com una tècnica basada en RT-PCR i un assaig TaqMan han presentat una fiabilitat molt elevada. Finalment, respecte al desenllaç de la concordança de la prova genètica amb el seu comparador, s'ha observat que totes les publicacions reportaven una concordança del 100% de la prova genètica avaluada amb l'estàndard de referència, que va ser generalment la seqüenciació de Sanger. Respecte a l'eficàcia, l'efectivitat i la seguretat clínica de les proves genètiques per al diagnòstic etiològic de la hipoacúsia, no ha estat possible identificar estudis conforme als criteris d'inclusió definits en el present informe d'ATS i que aportessin resultats sobre aquestes dimensions. Al seu torn, la revisió sistemàtica sobre els aspectes econòmics de les proves genètiques per al diagnòstic etiològic de la hipoacúsia va recuperar un total de 102 referències úniques. Després del procés de cribratge, es va determinar que no s'havia identificat cap estudi conforme als criteris d'inclusió definits per al present informe d'ATS i que aportés resultats sobre els aspectes econòmics de l'ús de les proves genètiques per al diagnòstic etiològic de la hipoacúsia.

L'AIP ha permès analitzar l'impacte financer que representaria per a l'SNS espanyol la inclusió de les proves genètiques per al diagnòstic etiològic de la hipoacúsia en nounats. Si analitzem el primer escenari de l'AIP —l'ús com a comparador de la no realització de proves genètiques de la hipoacúsia— és possible determinar que l'anàlisi de gens individuals suposaria un increment en el pressupost de 218.585,38 € en 2024. L'augment pressupostari seria superior cada any, fins a aconseguir els 232.813,73 € en 2028. L'ús de panells genètics basats en NGS suposaria un increment econòmic de 318.770,34 € en 2024 i de 339.520,02 € en 2028. Finalment, la seqüenciació massiva del genoma/exoma implicaria un increment en el pressupost de 587.448,20 € en 2024 i de 625.686,89 € l'any 2028. En el segon escenari de l'AIP – comparant amb l'ús real de les proves genètiques d'hipoacúsia a Espanya - la incorporació sistemàtica de l'anàlisi de gens individuals requeriria un increment pressupostari de 74.710,12 € en 2024 i de 79.573,21 € en 2028. En el cas d'utilitzar-se panells genètics basats en NGS, l'increment pressupostari oscil·laria entre 174.895,08 € l'any 2024 i 186.279,50 € l'any 2028. Finalment, la seqüenciació massiva de l'exoma o genoma dels nounats amb hipoacúsia suposaria un increment pressupostari de 443.572,94 € en 2024 i de 472.446,38 € en 2028. L'anàlisi de sensibilitat realitzat va mostrar que la variable que implica canvis més significatius en l'AIP és la incidència de la hipoacúsia, mentre que el cost de les proves

genètiques de la hipoacúsia i el nombre de naixements a Espanya també modificarien el resultat de l'AIP, però de forma més modesta.

L'enquesta difosa als centres assistencials de l'SNS ha permès obtenir un total de 97 respostes vàlides. La Comunitat de Madrid i la d'Andalusia van ser les CCAA amb major nombre de respostes enviades i centres assistencials participants. Dels 97 centres assistencials participants, 43 van ser de tercer nivell assistencial (44,3%), 38 van ser de segon nivell assistencial (39,2%) i 16 de primer nivell assistencial (16,5%). El servei assistencial més representat en les respostes dels centres assistencials a l'enquesta va ser el d'otorrinolaringologia, seguit del servei de pediatria. Quaranta-quatre dels 97 centres assistencials de l'SNS que van respondre l'enquesta (45,4%) van informar utilitzar alguna prova genètica específica per al diagnòstic etiològic de la hipoacúsia en nounats. Amb base en les respostes rebudes en l'enquesta, es va determinar que 16 de les 17 CCAA disposen d'un mínim d'un centre assistencial que realitza proves genètiques per a la determinació etiològica de la hipoacúsia. No obstant això, es va observar heterogeneïtat en la tipologia de proves genètiques realitzada segons la CCAA. La prova genètica més sovint utilitzada en els centres de l'SNS van ser els panells genètics mitjançant NGS (61,4% dels centres). Després d'ella es van situar les proves genètiques de seqüenciació d'un o pocs gens (47,7%) i la seqüenciació completa de l'exoma (40,9%). Entre els centres que realitzen la seqüenciació d'un o pocs gens, els gens més sovint analitzats van ser els gens GJB2, GJB6, OTOF i MT-RNR1. En canvi, entre els centres que realitzen panells genètics mitjançant NGS i van informar la dada, el rang de gens analitzats en els panells oscil·laria entre 35 i 1 564. Les respostes rebudes van permetre identificar tres panells comercials diferents. El 70,5% dels centres de l'SNS va informar disposar d'un protocol específic de proves genètiques en nounats. Entre les respostes rebudes es va observar una gran heterogeneïtat de protocols. No obstant això, ha estat possible identificar dues grans línies d'actuació segons els centres: (i) centres que sol·liciten primer una prova d'anàlisi dels gens que consideren més freqüents per a la hipoacúsia i si aquesta prova és negativa, realitzen un segon estudi mitjançant panell de gens o seqüenciació massiva d'exoma/genoma, i (ii) centres que sol·liciten directament un panell genètic basat en NGS en tots els pacients amb hipoacúsia. El 77,3% dels centres van informar disposar d'un protocol específic d'intervenció terapèutica i/o de seguiment després de realitzar proves genètiques en els nounats amb hipoacúsia. Finalment, el 79,5% dels centres van informar realitzar també una PCR de citomegalovirus en els nounats, realitzant-se en la majoria dels centres abans de practicar qualsevol prova genètica (88,5%).

La revisió panoràmica sobre les implicacions organitzatives, socials, ètiques i legals de les proves genètiques de la hipoacúsia ha recuperat un total de 369 referències úniques. Després del procés de cribratge, un total de quatre referències han estat incloses en la síntesi de l'evidència. De

les quatre publicacions, dues van ser realitzades a Austràlia, una als EUA i una altra a la Xina. La revisió panoràmica va permetre identificar dos aspectes organitzatius, dos aspectes socials i quatre aspectes ètics rellevants associats a l'ús de proves genètiques de la hipoacúsia neonatal. Els aspectes organitzatius van ser (i) la temporalització del seguiment en pacients sense causa genètica identificada i amb sospita d'hipoacúsia genètica i (ii) l'ús d'eines de suport a la decisió. Els dos aspectes socials van ser (i) el desig d'obtenir o no informació clínica i diagnòstica de la hipoacúsia genètica i (ii) el mecanisme de comunicació de resultats d'una prova genètica d'hipoacúsia. Els quatre aspectes ètics van ser (i) la comunicació i terminologia entre els professionals i les persones amb hipoacúsia, (ii) la perspectiva, preferències personals i familiars en relació amb la hipoacúsia, (iii) la possibilitat de falsos negatius en un cribratge neonatal exclusivament auditiu, i (iv) les implicacions ètiques del cribratge genètic de la hipoacúsia en el control de la natalitat. No ha estat possible identificar cap aspecte legal associat a l'ús de proves genètiques de la hipoacúsia neonatal.

Conclusions:

Les principals conclusions que poden extreure's del present informe d'ATS són les següents: Es conclou que existeix una elevada heterogeneïtat en les proves genètiques de la hipoacúsia existents, tant en l'àmbit tècnic com respecte al número i tipus de gens i variants patogèniques analitzades. Així mateix, es conclou que les proves genètiques de la hipoacúsia s'utilitzen de manera universal i generalitzada en els sistemes de salut, incloent-hi l'SNS d'Espanya. Sobre la utilitat diagnòstica de les proves genètiques d'hipoacúsia, es conclou que l'evidència científica existent és molt limitada pel número i la tipologia de proves genètiques avaluades, així com pel risc de biaix generalment alt en les publicacions identificades. Així mateix, ha de ressenyar-se que no s'ha identificat cap publicació realitzada en el context europeu o espanyol i que reporti la utilitat diagnòstica d'una prova genètica en nounats amb hipoacúsia per a poder extrapolar aquesta informació al context de l'SNS d'Espanya. No ha estat possible obtenir evidència científica sobre l'eficàcia, l'efectivitat clínica i la seguretat de l'ús de proves genètiques per al diagnòstic de la hipoacúsia genètica en nounats. Aquest aspecte constitueix una llacuna de coneixement molt rellevant per als propòsits d'aquest informe d'ATS. Tampoc s'ha obtingut evidència sobre el cost-efectivitat de la realització de les proves genètiques de la hipoacúsia, però l'AIP desenvolupat en aquest informe estima que la implementació de les proves genètiques en nounats amb hipoacúsia suposaria, per a l'any 2024, un cost addicional per a l'SNS d'entre 74.710,12 € i 443.572,94 € respecte a l'ús actual d'aquestes proves en els centres assistencials de l'SNS. L'anàlisi de la implementació de les proves genètiques de la hipoacúsia en

l'SNS d'Espanya ha permès determinar que les proves genètiques de la hipoacúsia es realitzen en un nombre significatiu de centres assistencials. No obstant això, existeix una elevada heterogeneïtat entre centres quant a la tipologia de prova genètica utilitzada, el nombre de gens avaluats, el protocol a seguir per a la seva realització i el protocol de seguiment clínic dels nounats amb hipoacúsia. S'han identificat dos protocols de realització de proves genètiques en els centres assistencials de l'SNS. El primer comprèn la realització d'una prova genètica basada en l'anàlisi d'un o pocs gens, i si aquesta prova és negativa, la sol·licitud d'estudis genètics addicionals. El segon comprèn la sol·licitud d'un únic estudi genètic mitjançant l'anàlisi d'un panell genètic complet. Finalment, aquest informe d'ATS ha conclòs que existeixen consideracions organitzatives, socials i ètiques rellevants associades a l'ús de les proves genètiques de la hipoacúsia genètica.

Recomanacions de recerca futura:

Es recomana el desenvolupament d'un estudi epidemiològic per a determinar la freqüència de les alteracions genètiques en la població espanyola amb hipoacúsia. Així mateix, es recomana estandarditzar la prova genètica a utilitzar en l'SNS d'Espanya, valorant si és òptim realitzar una única anàlisi completa mitjançant un panell genètic o bé realitzar una primera anàlisi d'un o pocs gens seleccionats, i de ser negatiu, fer una segona anàlisi mitjançant panell genètic. Després d'aconseguir consens en la prova genètica a utilitzar, seria necessari generar evidència addicional mitjançant estudis de validació clínica en entorns clínics reals de l'SNS que permetessin avaluar la utilitat diagnòstica i clínica de la prova genètica a realitzar. També se suggereix realitzar estudis de rendiment diagnòstic de les proves genètiques d'hipoacúsia en ús en l'SNS en la població dels nounats (fins a 28 dies d'edat) amb hipoacúsia i un ACA per a avaluar l'eficàcia i seguretat de la realització de proves genètiques en nounats amb hipoacúsia.

I. Introducción

I.1 Descripción del problema de salud

I.1.1 ¿Qué es la hipoacusia?

La hipoacusia o pérdida auditiva es la incapacidad para oír tan bien como lo hacen las personas con audición normal, cuyo umbral auditivo en ambos oídos es de 0 a 20-25 decibelios (dB). La hipoacusia comprende desde la pérdida leve hasta la pérdida total de la audición o cofosis y puede clasificarse según diferentes características, las cuales se presentan en la **Tabla 1** (1, 2):

Tabla 1. Clasificación de la hipoacusia según diferentes características clínicas

Características clínicas	Clasificación de la hipoacusia
Por la afectación de uno o ambos oídos	Hipoacusia unilateral (un oído) Hipoacusia bilateral (ambos oídos)
Momento en el que se produce la pérdida auditiva	Hipoacusia prelocutiva: antes del inicio del lenguaje Hipoacusia perilocutiva: en el período del aprendizaje del lenguaje Hipoacusia poslocutiva: después de la adquisición del lenguaje
Grado de pérdida auditiva	En el Sistema Nacional de Salud (SNS) se utilizan los criterios de la Oficina Internacional de Audiofonología (BIAP, siglas en francés): Hipoacusia leve: umbral auditivo entre 21 y 40 dB. Se percibe el habla con voz normal; sin embargo, aparecen problemas auditivos en ambientes ruidosos o con voz baja. Se perciben la mayoría de los ruidos familiares. Hipoacusia moderada: umbral auditivo entre 41 y 70 dB (primer grado 41-55 dB y segundo grado 56-70 dB). El habla se percibe si se eleva un poco la voz. El sujeto entiende mejor si mira cuando le hablan. Se perciben aún algunos ruidos familiares. Existen problemas para la adquisición del lenguaje. Hipoacusia severa: umbral auditivo entre 71 y 90 dB (primer grado 71-80 dB y segundo grado 81-90 dB). El habla se percibe con voz fuerte cerca del oído. Se perciben los ruidos fuertes. No se desarrolla el lenguaje sin ayuda. Hipoacusia profunda: umbral auditivo superior a 90 dB (primer grado 91-100 dB, segundo grado 101-110 dB, tercer grado 111-119 dB). La comprensión auditiva es nula y la comprensión es labial. Solo se perciben los ruidos muy potentes.
	La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece los siguientes grados de pérdida auditiva (3): Hipoacusia leve: umbral auditivo entre 20 y 35 dB. Hipoacusia moderada: umbral auditivo entre 35 y 65 dB. Hipoacusia severa: umbral auditivo entre 65 y 80 dB. Hipoacusia profunda: umbral auditivo de 80 dB o más.

Tabla 1. Clasificación de la hipoacusia según diferentes características clínicas (continuación)

Características clínicas	Clasificación de la hipoacusia
Localización anatómica de la lesión	Hipoacusia transmisiva o conductiva: la lesión se localiza en el oído externo y/o medio. Hipoacusia neurosensorial o de percepción: la lesión se localiza en la cóclea o en la vía auditiva retrococlear (trastorno del espectro de neuropatía auditiva). En las hipoacusias centrales, la lesión se localiza en las vías auditivas del sistema nervioso central. Hipoacusia mixta: por combinación de las anteriores.
Etiología	Hipoacusia genética Hipoacusia adquirida Hipoacusia idiopática
Tipología	Hipoacusia asimétrica Hipoacusia simétrica

La hipoacusia es el trastorno neurosensorial más frecuente en el ser humano. Es detectable desde el nacimiento y en recién nacidos (RN) o neonatos, que son los bebés que tienen menos de 28 días de vida (4). Según la OMS, la incidencia de la hipoacusia profunda es de 1 caso por cada 1.000 RN, mientras que para las hipoacusias moderadas se sitúa en 3 casos por cada 1.000 RN. Se estima que la prevalencia de la hipoacusia duplica la prevalencia de cualquiera de las enfermedades y síndromes que se criban habitualmente al nacer (5, 6). Algunos estudios apuntan que la hipoacusia afecta entre el 1,2 % y el 11 % de los RN prematuros, y entre el 1,6 % y el 13,7 % de los RN que requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) (7). En España se dispone de poca información sobre la prevalencia o la incidencia de la hipoacusia, pero un estudio realizado en Cantabria sobre los resultados del cribado universal de la hipoacusia congénita presentó unos resultados de incidencia de todas las formas de hipoacusia congénita de 8,5 casos por cada 1.000 RN y de hipoacusia neurosensorial y/o de transmisión grave y permanente de 1,38 casos de cada 1.000 RN (8).

Tradicionalmente, se había estimado que la hipoacusia congénita tenía una base genética en un 40 % o un 50 % de los casos diagnosticados (9, 10), aunque algunos estudios recientes apuntan que la causa genética podría explicar entre el 60 % y el 80 % de los casos de hipoacusia en los países de rentas altas (7, 11). Las hipoacusias congénitas restantes son debidas a causas adquiridas, entre las que destacan la infección por citomegalovirus (CMV) u otros patógenos como rubéola o la toxoplasmosis (7).

Las hipoacusias genéticas son generalmente trastornos monogénicos, es decir, debidos a mutaciones en un único gen y pueden ser clasificadas en dos tipos: las hipoacusias sindrómicas y las hipoacusias no sindrómicas (12, 13). Las hipoacusias sindrómicas son aquellas en las cuales la hipoacusia se asocia a malformaciones del oído externo u otros órganos, o a otras alteraciones clínicas relevantes (11). Se han descrito alrededor de 400 síndromes genéticos que

pueden incluir pérdida de audición y que se pueden clasificar según su patrón hereditario. En cambio, las hipoacusias no sindrómicas abarcan las formas de sordera genética simple o aislada, no relacionada con ningún síndrome y que no se asocian a malformaciones visibles del oído externo ni otros problemas clínicos relevantes, aunque pueden presentarse malformaciones del oído medio o interno (11). La **Tabla 2** presenta las hipoacusias genéticas más frecuentes, según su tipología y tipo de herencia genética.

Tabla 2. Clasificación de las hipoacusias genéticas más frecuentes.

Tipo de hipoacusia	Patrón de herencia	Formas más frecuentes	
Sindrómica	Autosómico dominante (AD)	**Síndrome de Waardenburg:** genes PAX3, MITF, SNAI2, SOX10, EDNRB, EDN3. **Síndrome branquio-oto-renal:** genes EYA1, SIX1, SIX5. **Síndrome de Stickler** (Artro oftalmopatía hereditaria): genes COL2A1, COL9A1, COL9A2, COL9A3 y COL11A1.	**Síndrome de Alport** (*): genes COL4A5, COL4A3, COL4A4. **Síndrome de Treacher-Collins** (Francheschetti): genes TCOF1, POLR1C, POLR1D, POLR1B. **Síndrome de LEOPARD:** genes PTPN11, RAF1, BRAF.
	Autosómico recesivo (AR)	**Síndrome de Usher:** genes MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15, USH1G, USH2A, ADGRV1, WHRN, CLRN1. **Síndrome de Cockayne:** genes CKN1, ERCC6. **Síndrome de Pendred:** genes SLC26A4, FOXI1, KCNJ10.	**Síndrome de Jervell-Lange-Nielsen:** genes KCNQ1, KCNE1. **Enfermedad de Refsum:** genes PEX7, PHYH. **Mucopolisacaridosis** (tipo I, IV-B y VI): genes IDUA, ARSB, GLB1. **Síndrome de Johanson-Blizzard:** gen UBR1.
	Ligado al cromosoma X	**Enfermedad de Norrie:** gen NDP. **Síndrome de Coffin-Lowry:** gen RPS6KA3.	**Síndrome de Gustavson:** gen RBMX. **Síndrome de Schimke:** desconocido.
	Herencia mitocondrial	Afectan mayoritariamente al adulto	
No sindrómica	AD (DFNA)	Variantes patogénicas en genes como WFS1, KCNQ4, COCH o TECTA.	
	AR (DFNB)	Variantes patogénicas en genes como GJB2 y GJB6 (conexina 26 y conexina 30, respectivamente), SLC26A4, MYO15A, OTOF, CDH23 o TMC1.	
	Ligado al cromosoma X (DFN)	Variantes patogénicas en genes como POU3F4.	
	Herencia mitocondrial	El gen mitocondrial más importante es MT-RNR1, que codifica el ARNr 12S, en el cual la variante patogénica 1555G>A es una causa bastante frecuente de sordera.	

Nota **Tabla 2**: (*) El síndrome de Alport presenta elevada heterogeneidad genética: se describen también formas genéticas AR y formas genéticas ligadas al sexo. ADN: ácido desoxirribonucleico. DFN: non-syndromic deafness loci. DFNA: hipoacusia autosómica dominante no sindrómica (autosomal dominant non-syndromic hearing loss). DFNB: hipoacusia autosómica recesiva no sindrómica (autosomal recessive non-syndromic hearing loss and deafness).

Se estima que entre el 20 % y el 30 % de las hipoacusias genéticas son de tipo sindrómico, mientras que entre el 70 % y el 80 % restante, la hipoacusia se presenta como no sindrómica (6, 7). El patrón de herencia genética más frecuente en hipoacusias sindrómicas y no sindrómicas es el patrón de herencia autosómico recesivo (AR), que se detecta en hasta el 75 % de los casos. Algunos estudios han estimado que la prevalencia de los diferentes tipos de hipoacusia no sindrómica es de un 77 % de casos con un patrón de herencia AR y un 22 % con patrón de herencia autosómico dominante (AD). El 1 % restante sería atribuible al patrón de herencia ligado al cromosoma X y a mutaciones en ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial (14). La mayor parte de los RN con hipoacusia congénita profunda, de patrón de herencia AR y no sindrómica tienen progenitores normoyentes (6).

I.1.2 Consecuencias de la hipoacusia para el paciente y coste social

Los RN con hipoacusia tienen como principal síntoma la disminución o pérdida total de la audición. Esta pérdida total o parcial de la audición impacta negativamente en el desarrollo comunicativo y lingüístico del infante. La hipoacusia, de no ser tratada a tiempo y de forma adecuada, también puede generar dificultades en el desarrollo cognitivo, emocional, motor y social de los niños/as afectados (15). Los niños y niñas con hipoacusia pueden tener dificultades en el acceso al léxico, la morfosintaxis y las expresiones idiomáticas, así como en otros aspectos de la comunicación verbal (16). Como consecuencia de las alteraciones en el desarrollo del lenguaje, pueden presentar una comprensión lectora disminuida en comparación con los niños/as de su edad, dificultades con la escritura, un pensamiento más concreto y menos hipotético y una memoria a corto plazo limitada (16). La detección precoz de la hipoacusia debe permitir un diagnóstico e intervención terapéutica tempranas y un seguimiento especializado. La intervención terapéutica temprana comprende el tratamiento médico y protésico inicial o definitivo, junto con la estimulación y atención temprana para ayudar a mejorar o desarrollar los aspectos comunicativos y lingüísticos de estos niños y niñas, para evitar que tengan repercusiones en su desarrollo global (5, 17).

La hipoacusia también representa un problema de gran importancia para toda la sociedad. Las principales consecuencias sociales de la hipoacusia infantil pueden identificarse en el ámbito sanitario, pero también en otros entornos como el educativo o el social. El manejo de la hipoacusia infantil requiere de la participación de múltiples perfiles profesionales: profesionales asistenciales, donde se incluye medicina (otorrinolaringología, pediatría, psicología, neurología…), enfermería, logopedia y audiología clínica y

protésica, así como profesionales de la educación y la psicopedagogía (18). La última *Encuesta de Discapacidad, Autonomía Personal y Situaciones de Dependencia* (EDAD), desarrollada el año 2020 por el Instituto Nacional de Estadística (INE) (19) informa que existe un total de 1.230.000 personas de seis años o más con discapacidad auditiva en España. Además, de estos, 27.300 son usuarias de la lengua de signos. La Confederación Española de Familias de Personas Sordas (FIAPAS) analizó la situación socioeducativa de las personas con hipoacusia en España (20), determinando que, de los casos incluidos en este estudio que contaban con calificación del grado de discapacidad, el 67 % tenía reconocido un grado de discapacidad de entre el 34 y el 64 %. Además, la sordera fue diagnosticada durante los doce primeros meses de vida en el 40 % de los casos de esta muestra. Solo el 17,6 % de los casos fue diagnosticado con más de tres años de edad, y fueron casos de sorderas unilaterales, leves, progresivas y/o sobrevenidas. También se evaluó la inserción escolar de la muestra, determinando que un 90 % se encontraba estudiando (aquellos que no lo hacían aludían incorporación al mercado laboral, haber finalizado estudios o estar en proceso de búsqueda de empleo), con una tasa de abandono escolar prácticamente inexistente (0,5 %) (20). La mayor parte de los alumnos con sordera que cursan enseñanzas no universitarias lo hacen en modalidad de escolarización ordinaria. Solo un 8 % está escolarizado en centros de educación especial y de ellos, la mitad presenta discapacidades asociadas a la sordera.

I.1.3 Factores de riesgo para el desarrollo de la hipoacusia en recién nacidos

El *Joint Committee on Infant Hearing* (JCIH) presentó los principales factores de riesgo para el desarrollo de hipoacusia en el año 2000 (21), los actualizó en el año 2007 (22) y en el año 2019 (23), estableciendo un total de nueve factores de riesgo para los RN:

I. Antecedentes familiares de hipoacusia infantil

II. Ingreso en una UCIN durante más de cinco días

III. Hiperbilirrubinemia que requiera transfusión, independientemente de los días de ingreso

IV. Administración de antibióticos aminoglucósidos durante más de cinco días

V. Asfixia o encefalopatía hipóxico-isquémica

VI. Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)

VII. Infecciones intrauterinas por CMV, herpes, rubéola, sífilis o toxoplasmosis. Detección del virus Zika en la madre, con o sin hallazgos sospechosos de infección en el RN

VIII. Malformaciones craneofaciales, microcefalia congénita, hidrocefalia o alteraciones del hueso temporal

IX. Presentar características clínicas compatibles con uno de los 400 síndromes que pueden comportar hipoacusia (hipoacusia sindrómica)

Los factores de riesgo definidos por el JCIH son los que cuentan con mayor consenso en la comunidad científica. Sin embargo, otros autores también han analizado los factores de riesgo para el desarrollo de la hipoacusia neonatal. Es de interés la propuesta de **Beswick *et al.*** (16, 24) del año 2012, ya que clasificaron los diversos factores de riesgo de hipoacusia infantil descritos en la literatura según el grado de evidencia existente y diseñaron cinco grados de recomendación (A-E, siendo A recomendación de seguimiento clínico al caso y E, recomendación de no hacer seguimiento clínico al caso). Los autores determinaron que existían cuatro factores de riesgo para los cuales puede recomendarse realizar seguimiento clínico (grado A): historia familiar de hipoacusia permanente en progenitores o hermanos/as, anomalías craneofaciales (excepto apéndices y fositas preauriculares), ECMO e infección congénita por CMV. Otros dos factores reciben, según los autores, un grado B o de posible recomendación de seguimiento: la existencia de un síndrome relacionado con la hipoacusia, como el síndrome de Down o el síndrome alcohólico fetal, y la ventilación asistida neonatal de duración superior a cinco días. La mayoría de estos factores de riesgo son compartidos con la propuesta de JCIH.

I.1.4 Manejo diagnóstico y terapéutico de la hipoacusia

I.1.4.1 Manejo diagnóstico de la hipoacusia

En España se utilizan dos pruebas auditivas para realizar el cribado poblacional de la hipoacusia neonatal (2, 17, 25): la prueba de las otoemisiones acústicas (OEA) y la prueba de los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral automatizados (PEATC-A). Normalmente, se utiliza solo una de las dos, si bien ambas pruebas no son excluyentes, sino complementarias y, en ocasiones, pueden ser realizadas de forma secuencial.

1. OEA: es una prueba que recoge la respuesta de las células ciliadas externas del oído mediante un receptor colocado en el conducto auditivo externo. La respuesta se recoge tras la estimulación sonora mediante

un clic, emitido por un micrófono colocado en el conducto auditivo. Debido a que la mayoría de las hipoacusias cursan con alteraciones del oído externo, medio o de la cóclea hasta las células ciliadas externas, las OEA se encuentran ausentes o reducidas en estos casos. Las OEA ayudan a establecer la topografía de la lesión auditiva. Es una técnica sencilla, rápida e inocua, con valores de sensibilidad de 80-100 % y de especificidad del 90 % (26, 27). Los resultados obtenidos en esta prueba son de «PASA» (si la respuesta auditiva es normal) o «NO PASA» (si la respuesta auditiva es anormal). Sin embargo, existe un porcentaje de lesiones (aproximadamente el 10 %) que no se podrán diagnosticar por este método y que corresponderán a las lesiones retrococleares. Esta técnica tiene una tasa de falsos positivos mayor que los PEATC-A, sobre todo en los primeros días de vida, debido a la acumulación de mucosidad o líquido amniótico en el conducto auditivo (28).

2. PEATC-A: esta prueba evalúa la actividad de la vía auditiva desde el oído externo hasta el mesencéfalo. Es una prueba que analiza automáticamente la respuesta evocada auditiva tronco-encefálica de un neonato, por medio de un algoritmo propio de cada dispositivo médico, frente a estímulos acústicos tipo clic de intensidades (35-40 dB) y frecuencias predeterminadas. La respuesta se obtiene colocando unos electrodos sobre la piel de la región cráneo-cervical, unos auriculares y unos transductores. Es una técnica con valores de sensibilidad de 82-100 % y de especificidad del 93-98 % (26, 29). La prueba finaliza automáticamente con un resultado de «PASA» o «NO PASA». Esta prueba permite detectar los casos de neuropatía auditiva.

La realización de OEA y PEATC-A es un procedimiento poco invasivo y no se han descrito problemas de seguridad relacionados con su aplicación para los programas de cribado de hipoacusia neonatal (16). En España, según la Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia (CODEPEH), se establece que la aplicación de ambas pruebas debe limitarse a aquellos casos concretos en los que se presenten factores de riesgo de trastorno del espectro de la neuropatía auditiva. Los demás RN podrán ser analizados con cualquiera de las dos pruebas (30).

En pacientes sin factores de riesgo para el desarrollo de la hipoacusia, la hipoacusia puede ser diagnosticada de forma oportunista o mediante programas de cribado neonatal. En ausencia de programas de cribado, la edad diagnóstica de la hipoacusia infantil suele situarse entre los dos y tres años de edad, aunque en casos leves o moderados puede diagnosticarse más allá de los cuatro años (16). Por ello, una de las principales vías de diagnóstico de la hipoacusia son los programas de cribado neonatal. La primera mención a un programa de cribado neonatal de la hipoacusia data del año 1957 (31) y su justificación recae en el hecho que el diagnóstico precoz de la hipoacusia mediante programas de cribado neonatal reduce de manera significativa las secuelas y la discapacidad asociadas a la

pérdida de audición (16, 18, 32, 33). Por este motivo, la OMS promovió dos resoluciones, una en 1995 y otra en 2017, urgiendo a los países miembros la implementación de programas de cribado de la hipoacusia neonatal. Un estudio de **Neumann *et al.*** del año 2020 (32, 34) evaluó la extensión de los cribados de hipoacusia en RN mediante una encuesta que respondieron 158 de los 196 países encuestados, concluyendo que menos de un tercio de los RN del mundo tiene acceso a un programa de cribado de la hipoacusia que cubra como mínimo al 85 % de los RN del país o región. Sin embargo, se estima que una proporción variable de niños (aproximadamente el 10 %) superan el cribado auditivo neonatal a pesar de tener hipoacusia. Algunos de ellos tendrán hipoacusia al nacimiento (falsos negativos del cribado, por ejemplo lesiones retrococleares y OEA), pero la mayoría presentan hipoacusias de comienzo tardío o hipoacusias adquiridas (16).

En España, la detección de la hipoacusia se encuentra incluida en la Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud, regulada por el Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, apartado 6.1 «Servicios de atención a la infancia» (25). El programa de cribado de hipoacusia neonatal fue impulsado gracias al consenso alcanzado entre el Ministerio de Sanidad, las comunidades autónomas (CC. AA.) y diferentes entidades como la Confederación de Española de Personas Sordas (FIAPAS) y la Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia (CODEPEH). Este programa se basa en el uso de pruebas objetivas, y sus contenidos mínimos y básicos comunes fueron establecidos en el Programa de Detección Precoz de la Hipoacusia en Recién Nacidos, aprobado el año 2003 por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS). El cribado de la hipoacusia ha sido oficialmente incluido como programa de cribado poblacional neonatal dentro de la cartera común de servicios de salud pública en la Orden SND/606/2024, de 13 de junio, por la que se crea el Comité Asesor para la Cartera Común de Servicios en el Área de Genética, y por la que se modifican los anexos I, II, III, VI y VII del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización, y actualmente se encuentra incorporado como programa de cribado en todas las CC. AA. (35). La Orden SND/606/2024 (35) establece la prestación sanitaria de la cartera común de servicios del SNS, y las CC. AA. son las que ofertan y gestionan los programas de cribado de hipoacusia neonatal en su territorio, de acuerdo con el funcionamiento del SNS y las competencias de gestión sanitaria transferidas. La Orden SND/606/2024 ha permitido estandarizar el protocolo de cribado de la hipoacusia neonatal. Esto es debido a que, en la práctica, tras aprobarse el Programa de Detección Precoz de la Hipoacusia en Recién Nacidos el año 2003, las diferentes CC. AA. desarrollaron protocolos de cribado de hipoacusia neonatal heterogéneos entre sí (25). Por este motivo, desde el Ministerio de Sanidad se inició un proceso de actualización para concretar

y revisar aspectos relativos al cribado neonatal de la hipoacusia, con el objetivo de que existiera un protocolo común entre CC. AA. conforme a los criterios de calidad establecidos en el documento de indicadores y criterios de calidad de hipoacusia aprobado por la Comisión de Salud Pública del Ministerio de Sanidad (36). El protocolo consensuado inicial fue elaborado por el Grupo de Trabajo de Cribado Neonatal de la Hipoacusia, dependiente de la Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública en el año 2024 bajo el título *Requisitos y recomendaciones para el desarrollo del programa de cribado neonatal de hipoacusia en el SNS* (37). Como todo programa de cribado, el programa de cribado de la hipoacusia neonatal ha debido ceñirse a los requisitos exigidos por el Documento Marco sobre cribado poblacional (38) desarrollado por el Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Este documento establece los criterios y requisitos clave para la implantación de programas de cribado en España, con el objetivo de guiar a los sistemas de salud de las CC. AA. para la toma de decisiones estratégicas sobre estos programas.

El programa de cribado poblacional neonatal de la hipoacusia en España establece que todos los RN deben tener acceso a las pruebas de cribado (incluyendo pruebas de recribado) mediante OEA y/o PEATC-A antes del transcurso del primer mes de vida. El diagnóstico de confirmación de hipoacusia debe realizarse en los tres primeros meses de vida (teniendo en cuenta la edad corregida en el caso de prematuridad), con el objetivo de permitir el inicio de la atención temprana y la adaptación audioprotésica necesaria en cada caso antes de los seis meses de vida (25, 36, 37). La estructura del programa es, por lo tanto, de 1-3-6 (confirmación al mes, diagnóstico a los tres meses e intervención a los seis meses), similar a otros programas de cribado como el propuesto por **Shearer *et al.*** (33), pero no se ajusta totalmente al documento de consenso del año 2019 del JCIH (23), que recomienda una estructura 1-2-3 (confirmación al mes, diagnóstico a los dos meses e instauración del tratamiento a los tres meses). En el programa de cribado también se debe garantizar que en el momento de la realización del cribado se definirá también el riesgo individual de hipoacusia congénita, para, en función de este, facilitar el manejo y seguimiento del RN a través de protocolos de actuación específicos. En la fase diagnóstica y de tratamiento deben intervenir equipos de otorrinolaringología y audiología clínica infantil, así como un equipo multidisciplinario e interdisciplinario de logopedas y psicopedagogos. Nueve de las 17 CC. AA. también ofertan un protocolo específico para el cribado selectivo en aquellos RN con factores de riesgo (25). El número de fases exploratorias que se llevan a cabo en las CC. AA. antes de referir a los RN con sospecha de hipoacusia a un diagnóstico posterior son de una, dos o tres fases cuando el cribado es poblacional y de una o dos fases cuando el cribado es específico para RN con factores de riesgo de hipoacusia (25). En el protocolo consensuado

por la Comisión de Salud Pública (37) se recoge que es recomendable que, ante la presencia de factores de riesgo, independientemente del resultado de la prueba de cribado, se realice una derivación a especialistas en otorrinolaringología para una correcta evaluación del RN. La Orden SND/606/2024 (35) establece que el programa de cribado neonatal de hipoacusia incluye también la atención temprana y el seguimiento en los centros que determine cada CC. AA., las mutualidades de funcionarios o el Instituto Nacional de Gestión Sanitaria.

La Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS) ha evaluado en tres ocasiones los programas de cribado neonatal de la hipoacusia, con objetivos distintos. El año 2016, el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) evaluó la efectividad, seguridad y eficiencia del cribado de hipoacusia en RN, sin poder obtener conclusiones sólidas sobre el coste-efectividad del cribado, debido a la existencia de estudios de baja calidad y con resultados poco comparables (39). El año 2017, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) realizó un informe de respuesta rápida cuyas conclusiones fueron similares (40). Finalmente, el año 2020, el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba) publicó un informe dirigido tanto a la evaluación económica de los programas de cribado como a la armonización de los programas de cribado de las CC. AA. españolas (25), concluyendo que los programas de cribado poblacional son coste-efectivos en comparación con no realizar el cribado neonatal de la hipoacusia. También concluyeron que realizar un cribado en RN con PEATC-A sería más coste-efectivo que realizarlo con OEA y que no era posible establecer elementos comunes en los programas de cribado de hipoacusia de las diferentes CC. AA. de España.

I.1.4.2 Manejo terapéutico de la hipoacusia

La intervención terapéutica actual de la hipoacusia se basa en la (re)educación auditiva, la estimulación del lenguaje y la intervención psicopedagógica. La guía de práctica clínica (GPC) de la CODEPEH del año 2019 (30) indica que la protetización auditiva permite que el paciente con hipoacusia acceda a un entorno con sonido y habla, lo que es imprescindible para su correcto desarrollo. Para ello se dispone de tres tipos de recursos terapéuticos: los tecnológicos, los médico-quirúrgicos y los educativos (5).

Abordaje terapéutico mediante recursos tecnológicos

Existen tres tipos de recursos tecnológicos para el tratamiento de la hipoacusia infantil, según el tipo de estímulo que generan (5):

- Prótesis de estimulación por vía aérea: audífonos convencionales

- Prótesis de estimulación por vía ósea: vibradores o prótesis de adaptación quirúrgica
- Prótesis de estimulación por vía auditiva de implantación quirúrgica: implantes cocleares, implantes auditivos de tronco cerebral e implantes del oído medio

Los dos recursos tecnológicos más relevantes son los audífonos convencionales y los implantes cocleares. Los audífonos convencionales son unos dispositivos mecánicos que captan y amplifican las señales sonoras, adaptando dichas señales al grado de pérdida auditiva del portador o la portadora. Están formados por cuatro elementos: un micrófono, un bloque amplificador, un auricular y un molde-adaptador. Su principal función es compensar la pérdida auditiva. El protocolo para el tratamiento de la hipoacusia neonatal desarrollado por la Agència de Salut Pública de Catalunya (ASPCAT) (5) recomienda realizar adaptación audioprotésica con audífonos en pacientes con una hipoacusia neurosensorial bilateral con pérdida auditiva superior a 40 dB y en pacientes con una hipoacusia bilateral de transmisión permanente y/o transitoria superior a 40 dB. La GPC de la CODEPEH (30) recomienda iniciar la adaptación audioprotésica antes de los seis meses de edad mediante el uso de audífonos retroauriculares. En las prótesis pediátricas está indicado que tengan bobina de inducción magnética, dado el necesario uso de los recursos de apoyo en el ámbito educativo. La utilización de audífonos convencionales deberá realizarse siguiendo las recomendaciones de adaptación audioprotésica infantil. Los implantes cocleares son dispositivos quirúrgicos que estimulan eléctricamente el nervio auditivo (41), lo que permite a la persona recibir y procesar sonidos. Se recomienda implantarlos antes de los primeros 12 meses de vida, con el objetivo de facilitar el aprendizaje del lenguaje en los lactantes (42). La activación y programación del implante la realiza una persona experta en audiología de forma individualizada para cada paciente (5). Las GPC (5, 30) suelen recomendar el uso de los implantes cocleares tras un primer período de prueba con audífonos con resultados subóptimos.

Abordaje terapéutico mediante recursos médico-quirúrgicos

Este abordaje terapéutico engloba los tratamientos dirigidos a tratar quirúrgicamente la patología base que causa la hipoacusia. El abordaje terapéutico mediante recursos médico-quirúrgicos suele ser posible en las patologías que afectan el oído externo y/o el oído medio (5).

Abordaje terapéutico mediante atención temprana e intervención logopédica especializada

Es necesario ofrecer a los/las niños/as con hipoacusia una intervención logopédica precoz para facilitar la estimulación auditiva y el desarrollo del

lenguaje oral, en la cual debe participar también la familia (30). Los centros educativos ofrecen servicios de apoyo para adecuar el planteamiento educativo a las necesidades educativas de los infantes con hipoacusia a lo largo de todas las etapas educativas. Los profesionales implicados son especialistas en otorrinolaringología infantil, logopedia, psicopedagogía, audiología clínica infantil y audiología protésica infantojuvenil (5).

I.1.5 Población diana

La población diana de este informe de ETS son los RN o neonatos. Los RN o neonatos son los bebés cuya edad no supera los 28 días de vida, de acuerdo con la OMS (4).

En España nacieron el año 2022 un total de 329.251 bebés, de acuerdo con las últimas cifras consolidadas ofrecidas por el INE (43). En el año 2022 la población de España comprendió un total de 47.921.519 habitantes; los RN representan un 0,7 % del total de la población.

I.2 Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio

I.2.1 Características de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia

I.2.1.1 Tipos de pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia

Las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia que se realizan actualmente pueden clasificarse en tres grupos, según la cantidad de genes explorados durante la prueba:

I. **Pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales:** este tipo de pruebas genéticas permiten analizar un número limitado de genes, que no suele superar los 10. Las alteraciones más frecuentes en la hipoacusia no sindrómica son debidas a variantes patogénicas en los genes GJB2 o GJB6 (44), que codifican para las proteínas conexina 26 y conexina 30, respectivamente, por lo que una de las pruebas genéticas más frecuente en este grupo es la que estudia los genes GJB2 y GJB6 conjuntamente.

II. **Pruebas genéticas basadas en paneles genéticos:** este tipo de pruebas genéticas permiten analizar simultáneamente cientos de genes incluidos en un panel genético. Existen una gran variedad de paneles genéticos, ejemplos de estos paneles serían el panel de 245

genes de OTOgenics™ (45)[1], el panel de 180 genes desarrollado en el proyecto GHELP (46) o el panel de 126 genes del University Medical Centre de Liubliana (Eslovenia) (41).

III. **Pruebas genéticas basadas en el análisis del exoma clínico/ exomas completos o en el estudio de genoma completo (regiones codificantes y no codificantes del genoma)**[2]: este tipo de pruebas genéticas permite secuenciar completamente todos los exomas para encontrar variaciones en genes relacionados con hipoacusia que se conocen actualmente o bien todo el genoma, que no se limita solo a los exomas, para identificar también cambios fuera de los exones que pudieran relacionarse con la hipoacusia. Un ejemplo de este tipo de prueba genética sería el Kit SureSelect Human All Exon (Agilent Technology).

I.2.1.2 Uso previsto de las pruebas genéticas para el diagnóstico de la hipoacusia en el manejo diagnóstico del problema de salud

Existen un total de tres usos previstos de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia neonatal: diagnóstico etiológico, cribado poblacional y cribado oportunista.

Diagnóstico etiológico de la hipoacusia neonatal

Las pruebas genéticas permiten determinar el diagnóstico etiológico de la hipoacusia una vez se ha establecido la existencia de un diagnóstico de hipoacusia. La guía para la evaluación y el diagnóstico etiológico de la hipoacusia del *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) (47) propone hacer un estudio genético de acuerdo con los siguientes criterios:

- Sospecha de hipoacusia sindrómica: efectuar estudios genéticos/ genómicos enfocados al diagnóstico de los síndromes que cursan frecuentemente con hipoacusia.

- Sospecha de hipoacusia no sindrómica: realizar, en primera instancia, estudios de genes aislados (GJB2/GJB6). Si estos resultan negativos, se sugiere ampliar a estudios con paneles genéticos o secuenciación masiva del exoma o el genoma.

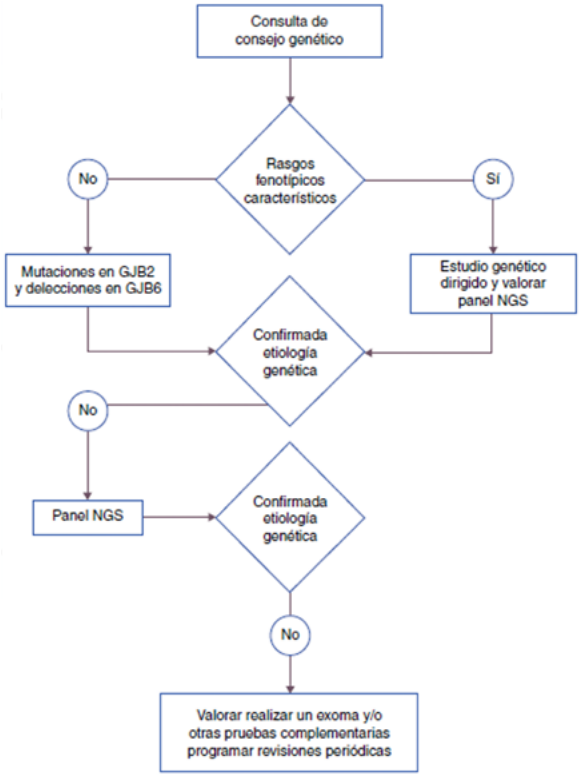
1 - Actualmente no disponible como panel OTOgenics. La compañía Dreamgenics oferta un panel similar denominado panel DG Otorrino (249 genes).
2 - Los estudios de genoma completo se encuentran, en general, en fase de investigación y validación.

Cribado poblacional de la hipoacusia neonatal

Las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia neonatal también pueden integrarse dentro de un programa de cribado poblacional de la hipoacusia en RN. En España, de acuerdo con la Ley 33/2011 General de Salud Pública, se entiende como cribado aquellas actividades orientadas a la detección precoz de la enfermedad, su diagnóstico y tratamiento temprano, y que se ofrecen activamente al conjunto de la población susceptible de padecer la enfermedad, aunque no presenten síntomas o hayan demandado ayuda médica. El programa de cribado poblacional de la hipoacusia neonatal en España (25) es una actividad preventiva que se aplica de manera sistemática a todos los RN nacidos y residentes en España y establece que si se detecta a un RN con hipoacusia mediante las pruebas OEA y/o PEATC-A, este debe ser estudiado con el propósito de confirmar el diagnóstico (prueba de los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral o PEATC), caracterizar la hipoacusia (umbral auditivo, diagnóstico topográfico…), determinar la etiología del trastorno auditivo, identificar posibles defectos relacionados, derivarlo a los especialistas que correspondan y recomendar el tratamiento adecuado (18). Los componentes de esta evaluación médica son la historia clínica, la historia familiar de hipoacusia en sujetos jóvenes, la identificación de síndromes asociados con la hipoacusia temprana o de desarrollo tardío, la exploración clínica, y la petición de pruebas complementarias, tanto de imagen como de laboratorio (sangre y orina, especialmente la prueba de reacción en cadena de la polimerasa [PCR] para determinar una infección por CMV). Sin embargo, una vez se confirma la existencia de hipoacusia mediante el programa de cribado, no existe un consenso nacional sobre el protocolo diagnóstico a seguir para conocer la etiología de la hipoacusia mediante pruebas genéticas (18). Aun así, una vez llevadas a cabo las pruebas OEA y/o PEATC-A al RN, si no las ha superado y tras la confirmación del diagnóstico mediante PEATC, existe en España la posibilidad de realizar un estudio genético dentro de la fase clínica de identificación etiológica de la hipoacusia confirmada. Un estudio genético de la hipoacusia es la única forma de diagnosticar por medios mínimamente invasivos la etiología de una hipoacusia neurosensorial no sindrómica. Además, puede permitir identificar en el RN un síndrome clínico sin otras manifestaciones clínicas en edades tempranas (18).

Según la CODEPEH (48), una vez se detecta un caso de hipoacusia neurosensorial mediante las pruebas OEA y/o PEATC-A y tras el número de pruebas auditivas pertinentes (variable según protocolo de cada C. A.) para confirmar y caracterizar la pérdida auditiva, es preciso remitir al paciente a una consulta de genética clínica y se recomienda hacer pruebas genéticas. La realización de estas pruebas no es de obligado cumplimiento, por lo que cada hospital actúa de acuerdo a sus propios protocolos internos. El algoritmo de actuación propuesto por la CODEPEH puede verse en la **Figura 1**.

Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico genético de las hipoacusias neurosensoriales infantiles.



Nota **Figura 1**. Fuente de la imagen: CODEPEH 2016 (48).

Una posibilidad de cribado neonatal de la hipoacusia con pruebas genéticas es el presentado por **Shearer *et al.***, en un documento del año 2019 (33). Los autores presentaron un marco conceptual para un programa integral de cribado neonatal de la hipoacusia, el cual incorpora la detección fisiológica actual (evaluación auditiva), la evaluación diagnóstica mediante pruebas genéticas, la evaluación diagnóstica mediante análisis de infección por CMV y la evaluación clínica. Este marco conceptual puede resumirse de la siguiente manera:

- Cribado auditivo: realizar antes del alta hospitalaria. Se propone realizar cribado auditivo, recoger muestra de sangre de talón para empezar un análisis genético, recoger muestra de orina o saliva para análisis de infección por CMV y evaluación clínica por el profesional asistencial a cargo del RN.

- Confirmación diagnóstica de la hipoacusia: antes de un mes de vida. Se propone analizar los RN que no superaron el cribado auditivo, en los que deben evaluarse los resultados genéticos (se

dispondrá de ellos entre el primer y segundo mes de vida del bebé) y confirmar el análisis de infección por CMV. Se propone realizar también seguimiento clínico rutinario por atención primaria.

- Diagnóstico y caracterización de la hipoacusia: antes de los tres meses de vida. Se propone realizar pruebas auditivas y evaluar sus resultados, ofrecer consejo genético y pruebas genéticas adicionales si se requiriera y tratamiento con antivirales si fuera necesario por existir una infección por CMV. Para el seguimiento clínico se propone evaluación por parte de un otorrinolaringólogo para la caracterización de la hipoacusia y para valorar el abordaje terapéutico (audífonos, implantes cocleares…) y evaluación por parte de un profesional de la genética clínica si fuera necesario.

- Intervención terapéutica: antes de los seis meses de vida. Se propone repetir pruebas auditivas si están indicadas, evaluar los resultados del tratamiento antiviral (si aplica) y aplicación de la propuesta terapéutica (dispositivo auditivo), así como la entrada inmediata en programas de intervención precoz para infantes con hipoacusia.

Cribado oportunista en pacientes con hipoacusia neonatal para detectar otras patologías asociadas

En los RN, existen una serie de síndromes clínicos cuya primera manifestación clínica es la hipoacusia congénita. En estos casos, las pruebas genéticas podrían permitir identificar un síndrome sin que hayan aparecido aún otras manifestaciones clínicas en edades tempranas (18) a petición del interesado o los profesionales asistenciales responsables. Son ejemplos de ello el síndrome de Usher, que se caracteriza por la detección de hipoacusia congénita y la aparición posterior de problemas visuales (49), ciertas variantes patogénicas en el gen de la conexina 26 que se asocian con patologías de la piel (50), las alteraciones en los genes KCNQ1/KVLQT1, que están involucradas en el síndrome Jervell-Lange-Nielsen, el cual asocia sintomatología cardíaca mediante la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (síndrome de QT largo) (51) o el síndrome de Pendred, que se caracteriza por el aumento de la glándula tiroides (bocio) generalmente en la etapa adolescente, entre otros.

I.2.1.3 Principales genes relacionados con la hipoacusia

El año 1997 se identificó el gen GJB2 como el primer gen responsable de la hipoacusia no sindrómica (33) y desde entonces el número de genes identificados no ha parado de crecer. La plataforma web *Hereditary Hearing Loss Homepage* (52) recoge todos los genes asociados con la hipoacusia no

sindrómica, siendo 153 los genes identificados en la actualidad. En la **Tabla 3** se presentan los genes más relevantes en el desarrollo tanto de la hipoacusia sindrómica como la hipoacusia no sindrómica. La especial relevancia de estos genes es debida principalmente a la elevada frecuencia de variantes genéticas que se detectan en la población con hipoacusia, entre las cuales las variaciones en el número de copias (*copy number variations* o CNV) del gen (deleciones, duplicaciones, inversiones y translocaciones). El análisis de las variantes genéticas asociadas a la hipoacusia se realiza de acuerdo con los criterios de consenso establecidos el año 2015 por el ACMG y la *Association for Molecular Pathology* de EE. UU. (53). Las variantes genéticas pueden clasificarse como benignas (si ha sido posible comprobar que no se asocian a la hipoacusia), probablemente benignas (si se considera que no se asocian a la hipoacusia, pero no existe evidencia suficiente para confirmarlo), de significado incierto (no se dispone de suficiente evidencia), probablemente patogénicas (probablemente asociadas al desarrollo de hipoacusia, pero pendientes de confirmación) o patogénicas (asociadas a la hipoacusia).

Tabla 3. Principales genes que presentan variantes patogénicas causantes de hipoacusias genéticas.

Gen	Proteína	Descripción
GJB2	Conexina 26	**Hipoacusia no sindrómica.** Locus genético DFNB1A (52). La proteína conexina 26 es el principal componente de las uniones comunicantes de la cóclea. Se considera que la conexina 26 está implicada en el proceso de reciclaje del potasio que realizan las células pilosas de la cóclea en respuesta a los estímulos auditivos (7). Algunos estudios estiman que las variantes patogénicas en el gen GJB2 podrían causar hasta el 50 % de las hipoacusias no sindrómicas. Algunos alelos mutantes específicos de GJB2 son más frecuentes en algunas regiones que otras. Por ejemplo, en Europa y el Oriente Medio prevalece la variante patogénica 35delG, mientras que en Asia domina la variante patogénica 235delC, en el sudeste asiático la variante patogénica V37I y en la India la variante patogénica W24X (14).
GJB6	Conexina 30	**Hipoacusia no sindrómica.** Locus genético DFNB1B (52). La proteína conexina 30 también se encuentra en la cóclea. Una deleción en el gen GJB6 puede asociarse a la hipoacusia también mediante la reducción de la expresión de la conexina 26.
SLC26A4	Pendrina	**Hipoacusia sindrómica e hipoacusia no sindrómica.** El gen SLC26A4 codifica para la proteína pendrina, que da lugar a un intercambiador transmembrana de aniones y bases cuyas variantes patogénicas provocan malformaciones en el oído interno. Las variantes patogénicas en SLC26A4 pueden asociarse tanto con el síndrome de Pendred (hipoacusia sindrómica) (7) como con diferentes formas de hipoacusias no sindrómicas congénitas. Las variantes patogénicas en SLC26A4 representan la segunda causa de hipoacusias no sindrómicas congénitas, como la forma no sindrómica de pérdida auditiva recesiva (DFNB4) (14).

Tabla 3. Principales genes que presentan variantes patogénicas causantes de hipoacusias genéticas.

Gen	Proteína	Descripción
OTOF	Otoferlina	**Hipoacusia no sindrómica.** Locus genético DFNB9 (52). La proteína otoferlina es una proteína transmembrana codificada por el gen OTOF. La otoferlina se encuentra implicada en la fusión de membranas vesiculares en el oído interno y su función es esencial en el proceso de audición, ya que interviene en el mecanismo de neurotransmisión del sonido desde el oído al cerebro (14).
CDH23	Cadherina 23	**Hipoacusia sindrómica e hipoacusia no sindrómica.** Las variantes patogénicas en el gen CDH23 pueden asociarse al síndrome de Usher. La proteína cadherina 23 es una proteína implicada en la adhesión celular. Para las hipoacusias no sindrómicas le corresponde el locus genético DFNB12 (52).
STRC	Estereocilina	**Hipoacusia no sindrómica.** Locus genético DFNB16 (52). El gen STRC codifica para la proteína estereocilina, la cual se encuentra en el oído interno y se asocia con los estereocilios, presentes en las células ciliadas del oído interno.
MT-RNR1	ARNr 12S	**Hipoacusia no sindrómica.** El gen mitocondrial MT-RNR1 codifica para la molécula de ARN ribosómico 12S, en la cual la principal variante patogénica asociada con la hipoacusia es la 1555G>A. Las variantes patogénicas en el gen MT-RNR1 producen alteraciones de las células del oído interno y la función de las conexinas (54). En algunos casos, la hipoacusia puede ser consecuencia conjunta de la variante patogénica y de la administración de antibióticos aminoglucósidos, y en otros aparece espontáneamente (55).

I.2.2 Beneficios y riesgos de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia

La realización de pruebas genéticas en RN con hipoacusia presenta diversos beneficios (41), entre los cuales destacan la determinación etiológica de la causa de la hipoacusia, ayudar a distinguir causas sindrómicas con posible afectación general en el RN, aportar información acerca de la posible evolución de la hipoacusia y la posibilidad de ayudar a prevenir ciertos desencadenantes que produzcan o empeoren el grado de hipoacusia (12, 13). Determinar que una hipoacusia es sindrómica permite, a su vez, determinar el síndrome causante y caracterizar las otras alteraciones clínicas asociadas a la hipoacusia. De este modo, es posible iniciar el seguimiento clínico de otra sintomatología, como por ejemplo la pérdida de visión en pacientes con síndrome de Usher, la función renal en personas afectadas del síndrome de Alport o el hipotiroidismo en pacientes con el síndrome de Pendred (56), así como ofrecer tratamiento clínico para las comorbilidades asociadas. Otros beneficios de las pruebas genéticas en pacientes con hipoacusia son la posibilidad de ofrecer consejo genético a los pacientes y familiares, la identificación de pacientes susceptibles de recibir implantes cocleares y la identificación de posibles dianas terapéuticas para futuros tratamientos. En pacientes con hipoacusia, las pruebas genéticas presentan un rendimiento

diagnóstico más elevado que otras técnicas diagnósticas disponibles para determinar la etiología de la hipoacusia como la tomografía computarizada, la resonancia magnética, la evaluación oftalmológica, la ecografía renal o el electrocardiograma (33).

Sin embargo, actualmente las pruebas genéticas no permiten ofrecer un tratamiento diferencial para los RN con hipoacusia. A pesar de ello, existe la posibilidad que su realización pudiese ayudar a mejorar un futuro tratamiento diferencial, si llegase a existir esta posibilidad (30). Un ejemplo de ello sería que los resultados genéticos permitieran identificar la topografía de la lesión en el trastorno del espectro de la neuropatía auditiva, determinando si es presináptico, sináptico o postsináptico. Este aspecto no queda cubierto por las pruebas audiológicas disponibles, ya que, o bien no son específicas, o bien son de alta complejidad y requieren profesionales expertos en su realización. Otra posibilidad sería que, según la alteración genética detectada, el/la paciente pudiera optar a futuras terapias génicas. Algunos estudios en modelos murinos han mostrado una mejora o recuperación de la función auditiva tras el uso de una terapia génica (57). Actualmente, en humanos existen tres ensayos clínicos de terapia génica en marcha y más de 10 estudios en fase preclínica para casos de hipoacusia no sindrómica. Los tres ensayos clínicos actualmente en desarrollo se dirigen a variantes patogénicas en el gen OTOF, que codifica para la proteína otoferlina. Según clinicaltrials.gov, estos tres estudios se encuentran registrados como NCT05821959 (fase I/II), NCT05788536 (fase I/II) y NCT05901480 (fase I) (57). De estos tres ensayos, el de mayor relevancia para el contexto español es el NCT05788536 (58), promovido por la farmacéutica Regeneron & Decibel Therapeutics, debido a que cuenta con la aprobación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y participan en él tres centros asistenciales de España: el Hospital Público Ramón y Cajal de Madrid, la Clínica de la Universidad de Navarra y el Hospital Infantil de Las Palmas de Gran Canaria. Su fecha estimada de finalización es el año 2031. De los otros dos estudios, uno es multinacional (EE. UU., Taiwán y el Reino Unido; NCT05821959) y el otro se está desarrollando en China (NCT05901480).

Hasta el momento no se han descrito riesgos asociados a la realización de pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia, si bien es cierto que existe un segmento de la población que puede mostrar reticencias a la realización de pruebas genéticas para conocer alteraciones genéticas propias o de sus familiares (55).

I.2.3 Requerimientos técnicos de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia

La realización de pruebas genéticas solo puede realizarse en un ámbito asistencial, principalmente un laboratorio de análisis clínicos, y debe ser realizado y/o supervisado por profesionales de la genética. En la realización de pruebas genéticas participan profesionales de diversas especialidades, entre los cuales deben reseñarse los especialistas en análisis clínicos, los profesionales de la bioinformática y la biología molecular y técnicos superiores en laboratorio. Todos estos profesionales deben contar con una formación especializada y continua. En muchos centros asistenciales se cuenta con un Servicio o Unidad Clínica de Genética o Medicina Genética que suele coordinar la realización de estas pruebas. Para realizar un diagnóstico de la hipoacusia mediante pruebas genéticas es necesario seguir cuatro pasos. En primer lugar, debe obtenerse una muestra biológica del RN para extraer material genético (ADN). En la mayor parte de los casos, se opta por utilizar sangre, por ejemplo, sangre periférica (45), sangre del cordón umbilical o sangre del talón. En segundo lugar, debe realizarse la extracción de ADN. Seguidamente, podrá realizarse la prueba genética elegida, cuyos requerimientos técnicos serán diferentes en función de la prueba escogida:

I. **Pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales:** el método de Sanger, introducido el año 1977, es considerado el gold standard de la secuenciación génica. La secuenciación Sanger se basa en el uso de nucleótidos modificados denominados dideoxinucleótidos (ddNTPs) marcados con un fluorocromo. Tras una amplificación utilizando estos ddNTPs, los fragmentos se someten a una electroforesis capilar (41, 59). Actualmente, se están desarrollando nuevos métodos de secuenciación genómica basados en la secuenciación de nueva generación (NGS) que reducen el tiempo necesario de análisis en genes de tamaño grande, así como su coste económico (59). Otra técnica muy utilizada para el estudio de CNV en genes individuales o pequeños grupos de genes es la amplificación de sondas tras ligación múltiple, más conocida por su nombre en inglés (*multiple ligation-dependent probe* [MLPA]).

II. **Pruebas genéticas basadas en paneles genéticos:** el desarrollo de nuevas tecnologías en el campo de la genética en la década de 2000 ha permitido hacer posible un análisis simultáneo de genes mediante el análisis de los paneles génicos con la técnica de NGS. Existen diversos tipos de NGS, como la pirosecuenciación,

la secuenciación por ligadura, la secuenciación por síntesis o la tecnología de nanoporos, si bien no todas se utilizan en las rutinas de diagnóstico genético. Para generar un panel genético a analizar, deben determinarse primero los diferentes genes a incluir (puede hacerse mediante una revisión documental o adaptación de otros paneles ya existentes). Una vez determinados, deben diseñarse sondas genéticas dirigidas a las regiones genómicas de interés y, tras ello, secuenciar las regiones genómicas seleccionadas mediante un equipo de NGS (60). Se estima que el análisis de paneles genéticos puede permitir determinar la causa genética de la hipoacusia de entre el 50 % y 60 % de los casos estudiados (56).

III. **Pruebas genéticas basadas en la secuenciación masiva del exoma o del genoma:** la secuenciación masiva del exoma permite analizar a la vez millones de fragmentos de ADN codificante, mientras que, en el caso de la secuenciación masiva del genoma, se analiza todo el ADN, tanto si es codificante como no codificante (61). Ambas técnicas se basan en el uso de NGS.

Finalmente, el cuarto y último paso es que profesionales asistenciales con la debida experiencia efectúen un análisis e interpretación de los resultados obtenidos, tras lo cual se emite un informe genético y, posteriormente, se realiza consejo genético a los familiares del RN.

Respecto a los requerimientos en términos de equipamiento, deben considerarse los equipos de secuenciación genómica y los equipos e instrumentación necesarios para el procesamiento de las muestras biológicas. También hay que contar con los costes de mantenimiento y calibración de estos equipos, el gasto en consumibles y los requerimientos informáticos (ordenadores, servidores, software, etc.), así como con un laboratorio asistencial con la logística necesaria para hacer las pruebas en un plazo de tiempo razonable (que se estima en uno o dos meses, si bien el estudio puede acabar requiriendo de más tiempo).

I.2.4 Utilización, regulación y financiación de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia

Utilización

En la actualidad, la realización de pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia es muy variable entre países y centros asistenciales. En España, las pruebas genéticas no se llevan a cabo de forma sistemática en todos los RN diagnosticados con hipoacusia dentro del SNS. Sin embargo, algunos hospitales españoles sí realizan de forma sistemática

pruebas genéticas a RN que no han superado el cribado poblacional de hipoacusia mediante las pruebas auditivas OEA y/o PEATC-A, así como una PCR de CMV.

Regulación

En general, los dispositivos o test de diagnóstico in vitro (IVD), donde podemos incluir a las pruebas genéticas de la hipoacusia, deben disponer del certificado CE-IVD para poder ser comercializados en la Unión Europea (UE). De no disponer de este certificado, dichos IVD solo pueden utilizarse con fines de investigación (*research use only*, RUO) y no pueden ser utilizados en la práctica clínica habitual. Sin embargo, la regulación sobre los dispositivos médicos (*Medical Device Regulation*, MDR, EU-2017/745) permite que las instituciones sanitarias desarrollen y utilicen tecnologías desarrolladas *in-house* (por ejemplo, mediante kits RUO) bajo ciertas condiciones, cuando las necesidades clínicas no puedan ser cubiertas mediante las opciones disponibles en el mercado. Los paneles genéticos desarrollados *in-house* requieren una validación técnica y de seguridad intralaboratorio y su implementación debe enmarcarse dentro de un sistema de aseguramiento de la calidad. Actualmente, se encuentra vigente el Reglamento (UE) 2017/746 (62), el cual da respuesta a una preocupación generalizada respecto a la seguridad de los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* (63), debido a que los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* están en continuo desarrollo y los avances en innovación en este sector siguen una progresión exponencial. Sin embargo, el marco regulatorio sobre dispositivos IVD en Europa está experimentando cambios significativos con la nueva regulación sobre los dispositivos IVD (IVDR 2017/746), que entró en vigor el 26 de mayo de 2022 y que iguala la exigencia a la regulación MDR (EU) 2017/745. Esta nueva normativa implica que los paneles con certificación CE-IVD deben solicitar la nueva certificación CE-IVDR. Del mismo modo, los paneles actualmente clasificados como RUO que quieran comercializarse para su uso diagnóstico deberán solicitar esta misma certificación (Reglamento (UE) 2017/746 (62). En cuanto a la infraestructura, en España, los centros donde se llevan a cabo análisis genéticos deben estar reconocidos por la autoridad sanitaria autonómica o estatal competente y pueden acreditarse conforme a la norma internacional UNE-EN ISO 15189 —de aplicación a los laboratorios clínicos que analizan muestras biológicas de origen humano— y conforme a la norma UNE-EN ISO/IEC 17025 mediante la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC).

Financiación

Actualmente, en España, el cribado neonatal poblacional de la hipoacusia, incluyendo de forma sistemática la realización de pruebas genéticas específicas tras una prueba de cribado positiva o alterada, no es una

prestación pública en la Cartera Común de Servicios del SNS. Sin embargo, el Catálogo Común de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS fue aprobado por primera vez el 23 de junio de 2023 por el CISNS y detalla las pruebas genéticas sujetas a financiación en el SNS. En el momento de redactar este informe, la parte de enfermedades otorrinolaringológicas se encuentra en fase de elaboración[3] (64). Técnicas como la secuenciación por NGS para problemas de salud como la hipoacusia siguen recogidas genéricamente en el anexo III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre.

En términos económicos, el coste de hacer pruebas genéticas de hipoacusia es muy variable y depende del número de genes incluidos y de la técnica genética a utilizar, pero también de las analíticas y pruebas adicionales que deban ser realizadas hasta alcanzar un diagnóstico. Algunos artículos científicos ofrecen como estimación unos precios que podrían oscilar entre 1.500 USD y 5.000 USD para cada prueba genética, cuyos resultados se ofrecerían en un período de unos dos a tres meses (33, 65), sin embargo, resulta difícil precisar los costes debido a la heterogeneidad de pruebas genéticas y los avances técnicos, que van reduciendo su coste económico. Los principales costes se desglosan entre el procesamiento inicial de la muestra, lo que incluye la extracción del ADN y el procesamiento y análisis de la muestra, y el análisis bioinformático y la interpretación de los resultados obtenidos. Sin embargo, cuando una prueba genética para la detección de la hipoacusia se escala a nivel poblacional, los costes más elevados se deben a la interpretación clínica de los resultados. Con los avances de investigación actuales, el incremento de costes asociado a aumentar el número de genes analizados entre 10 y 100 en términos de secuenciación genómica sería prácticamente negligible (33).

3 - Última consulta: 19/12/2024.

II. Justificación

El presente informe surge a petición de la Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud (DGSP) del Ministerio de Sanidad, en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se ha llevado a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de 2022 de la RedETS. El objetivo de la petición es realizar un informe de ETS sobre el uso de las pruebas genéticas de hipoacusia en RN en el marco del programa de cribado poblacional de la hipoacusia neonatal vigente (sin pruebas genéticas) en el SNS con la finalidad de contribuir en la toma de decisiones sobre su incorporación o no tras una prueba de cribado auditivo positiva o alterada.

III. Objetivos y pregunta de investigación

III.1 Objetivos

III.1.1 Objetivo general

El objetivo general de este informe de ETS es la evaluación de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia en recién nacidos dentro de un programa de cribado poblacional de la hipoacusia neonatal.

III.1.2 Objetivos específicos

1. Identificar, clasificar y describir las características de las pruebas genéticas de hipoacusia que permiten el diagnóstico etiológico de la hipoacusia.

2. Revisar la evidencia científica disponible sobre la utilidad diagnóstica de las pruebas genéticas de hipoacusia en RN, incluidos aquellos con una prueba de cribado auditivo positiva o alterada (técnicas OEA o PEATC-A).

3. Revisar la evidencia científica disponible sobre la seguridad, eficacia y efectividad clínica de las pruebas genéticas de hipoacusia con resultados de utilidad diagnóstica realizadas en RN con una prueba de cribado auditivo positiva o alterada (técnicas OEA o PEATC-A).

4. Revisar la evidencia científica disponible sobre el coste-efectividad de las pruebas genéticas de hipoacusia con resultados de utilidad diagnóstica en RN con una prueba de cribado auditivo positiva o alterada (técnicas OEA o PEATC-A).

5. Evaluar el impacto presupuestario en el contexto del SNS español de la realización de las pruebas genéticas de hipoacusia en RN con una prueba de cribado auditivo positiva o alterada (técnicas OEA o PEATC-A).

6. Analizar la implementación de las pruebas genéticas de hipoacusia genética en RN con una prueba de cribado auditivo positiva o alterada (técnicas OEA o PEATC-A), por medio de la realización de una encuesta dirigida a los centros asistenciales del SNS.

7. Identificar, clasificar y describir las implicaciones organizativas, sociales, éticas y legales de la realización de pruebas genéticas de hipoacusia que permiten el diagnóstico etiológico de la hipoacusia en RN.

III.2 Preguntas de investigación

- **Pregunta 1:** ¿Cuál es la evidencia existente sobre las pruebas genéticas de hipoacusia para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia en RN?

- **Pregunta 2:** ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de las pruebas genéticas de hipoacusia para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia en RN, incluidos los RN con una prueba de cribado auditivo positiva o alterada (técnicas OEA o PEATC-A)?

- **Pregunta 3:** ¿La realización de pruebas genéticas de hipoacusia con resultados de utilidad diagnóstica en RN con una prueba de cribado auditivo positiva o alterada (técnicas OEA o PEATC-A) es segura, eficaz y efectiva en comparación con la no realización de dichas pruebas genéticas?

- **Pregunta 4:** ¿La realización de pruebas genéticas de hipoacusia en RN con una prueba de cribado auditivo positiva o alterada (técnicas OEA o PEATC-A) es coste-efectiva en comparación con la no realización de dichas pruebas genéticas según los estudios publicados?

- **Pregunta 5:** ¿Cuál es el impacto presupuestario de la realización de pruebas genéticas en RN con una prueba de cribado auditivo positiva o alterada (técnicas OEA o PEATC-A) en comparación con la no realización de dichas pruebas genéticas?

- **Pregunta 6:** ¿Cuál es el grado de implementación de las pruebas genéticas de hipoacusia en RN con una prueba de cribado auditivo positiva o alterada (técnicas OEA o PEATC-A) en el marco del cribado poblacional de la hipoacusia neonatal y en el contexto del SNS español?

- **Pregunta 7:** ¿Qué evidencia existe sobre el impacto organizativo, social, ético y legal de la realización de pruebas genéticas de hipoacusia en recién nacidos?

III.3 Alcance y usuarios del informe

Aspectos cubiertos:

- Pruebas genéticas que permitan la detección de variantes patogénicas genéticas específicas de hipoacusia. Para los propósitos de este informe no se ha establecido como requisito que las pruebas dispusieran de marcado CE y/o aprobación de la Food and Drug Administration (FDA, EE. UU.).

- Se ha valorado la utilidad diagnóstica de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia, así como las implicaciones organizativas, sociales, éticas y legales de su implementación en RN.

- Se ha valorado la seguridad, la eficacia, la efectividad clínica y la eficiencia (incluyendo un análisis del impacto presupuestario) de las pruebas genéticas de hipoacusia en RN con resultados de utilidad diagnóstica en RN con una prueba de cribado auditivo positiva o alterada (pruebas OEA o PEATC-A).

- Se ha evaluado el grado de implementación en el SNS español de las pruebas genéticas de hipoacusia en RN con una prueba de cribado auditivo positiva o alterada (pruebas OEA o PEATC-A) en el marco del cribado poblacional de la hipoacusia neonatal vigente.

- El contexto asistencial cubierto han sido centros asistenciales que tratan población pediátrica, independientemente del contexto geográfico analizado.

Aspectos no cubiertos:

- Población diferente a los RN (> 1 mes de vida).

- En los casos de hipoacusia sindrómica, el estudio de la patología asociada (incluidas malformaciones, alteraciones en otros órganos y problemas médicos derivados) no ha sido objeto de análisis.

- La evaluación del cumplimiento de los criterios y requisitos clave establecidos en el «Documento Marco sobre cribado poblacional» del SNS (38). La introducción de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia neonatal dentro de un programa de cribado poblacional de la hipoacusia implica la introducción de un cambio relevante en un programa de cribado

poblacional ya existente. Como se ha reseñado previamente, el programa de cribado de la hipoacusia neonatal ha debido ceñirse a los requisitos exigidos por el «Documento Marco sobre cribado poblacional» (38). Sin embargo, las pruebas genéticas representan una estrategia de identificación precoz de hipoacusias genéticas dentro del programa de cribado poblacional de la hipoacusia neonatal. En la actualidad, el «Documento Marco sobre cribado poblacional» (38) representa la normativa y procedimiento vigente en el SNS para la evaluación de programas de cribado poblacional, pero no existe una adaptación del mismo que dé respuesta a las necesidades de evaluación específicas surgidas en el análisis de la evidencia disponible para incorporar modificaciones en la fase de diagnóstico etiológico de la enfermedad cribada.

Usuarios del informe: Se contempla que los usuarios de este informe de ETS sean neonatólogos y otros especialistas relacionados con la hipoacusia neonatal, como otorrinolaringólogos especializados en atención materno-infantil, profesionales de la pediatría y profesionales de la genética clínica, así como pacientes y sus familiares y/o representantes legales. Asimismo, este informe de ETS se dirige a la Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud (DGSP) y a la Unidad de Programas de Cribado Poblacional del Ministerio de Sanidad.

IV. Metodología

El presente informe de ETS se ha desarrollado de acuerdo a las directrices recogidas en el manual metodológico «HTA Core Model® versión 3.0» de la *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA) (66) y la «Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS)» desarrollada por la RedETS (67). La descripción de la hipoacusia como problema de salud y la descripción y características técnicas de la tecnología a estudio han sido realizadas mediante una revisión narrativa de la literatura científica y la literatura gris. Para dar respuesta a cada uno de los objetivos específicos del presente informe se ha combinado el uso de diferentes metodologías, que se presentan a continuación:

- Revisión panorámica de la literatura científica (*scoping review,* ScR) teniendo en cuenta las recomendaciones de **Peters *et al.*** (68), **Pollock *et al.*** (69) y la declaración PRISMA para ScR (70) para dar respuesta a los objetivos específicos 1 y 7.

- Revisión sistemática (RS) de la literatura científica, de acuerdo con la metodología desarrollada por la colaboración Cochrane (71) y siguiendo las directrices de la declaración PRISMA (72) para dar respuesta a los objetivos específicos 2, 3 y 4.

- Estudio primario de evaluación económica con diseño de impacto presupuestario para dar respuesta al objetivo específico 5.

- Encuesta dirigida a los centros asistenciales del SNS español para dar respuesta al objetivo específico 6.

IV.1 Metodología de las revisiones panorámicas sobre las características de las pruebas genéticas de la hipoacusia y las implicaciones organizativas, sociales, éticas y legales de su implementación

IV.1.1 Fuentes de información y estrategias de búsqueda

El documentalista (RP) diseñó las estrategias de búsqueda inicial en Medline (OVID) para identificar los estudios relevantes, que fueron adaptadas a las demás bases de datos, teniendo en cuenta las características propias de estas, modificando tanto el lenguaje controlado como la sintaxis.

Para la evaluación de las características de las pruebas genéticas de la hipoacusia (objetivo específico 1) se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica el día 23 de junio de 2023 en un total de seis bases de datos: Medline (OVID), Embase, *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CENTRAL), *Web of Science*, Epistemonikos e *International HTA Database*. La búsqueda bibliográfica fue actualizada el día 16 de febrero de 2024. Las estrategias de búsqueda para cada base de datos se pueden consultar en el **Anexo I.1** (**Tabla A1**).

Para la evaluación de los aspectos organizativos, sociales, éticos y legales del uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia (objetivo específico 7) se introdujeron en la búsqueda los filtros utilizados por el grupo de documentalistas de la RedETS, que también se adaptaron a las otras bases de datos. Se realizó una búsqueda bibliográfica los días 26 y 27 de julio de 2023 en un total de seis bases de datos: Medline (OVID), Embase, *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CENTRAL), *Web of Science*, Epistemonikos e *International HTA Database*. La búsqueda bibliográfica fue actualizada el día 16 de febrero de 2024. Las estrategias de búsqueda para cada base de datos se pueden consultar en el **Anexo I.1** (**Tabla A2**).

Los resultados de las búsquedas bibliográficas fueron gestionados a través del programa EndNote versiones 20 y 21 (73), programa que también se utilizó para la eliminación de duplicados según el método de **Bramer et al** (74).

IV.1.2 Criterios de selección de los estudios

Los criterios de selección se han formulado mediante el formato de pregunta de investigación PCC (población, concepto y contexto), formato empleado para las revisiones panorámicas (68, 69). Los criterios para los objetivos específicos 1 y 7 se presentan en la **Tabla 4** y la **Tabla 5**.

Tabla 4. Criterios de selección de los estudios para el objetivo específico 1.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Población (P)	
Existencia de, como mínimo, un neonato, de cualquier sexo, menor de 28 días de edad. Se han considerado también las publicaciones en las cuales, además de neonatos, existieran otros pacientes > de 28 días de edad, a quienes se realizasen también pruebas genéticas.	Publicaciones con población formada exclusivamente por bebés mayores de 28 días de edad, así como publicaciones en las cuales no se ha podido determinar que hubiera un neonato.
Concepto (C)	
Tipologías y características técnicas de las pruebas genéticas que permitan detectar variantes patogénicas específicas de hipoacusia para conocer su etiología genética. Se han considerado pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales, paneles genéticos analizados mediante NGS o pruebas de secuenciación del exoma/genoma.	Tipologías y características técnicas de otras pruebas genéticas que no permitan identificar uno o más genes asociados a hipoacusia o no permitan conocer la etiología de la hipoacusia. No se ha considerado criterio de exclusión no conocer si la prueba genética dispone o no de marcado CE y/o FDA.
Contexto (C)	
Atención especializada en centros asistenciales.	Atención primaria o no especializada.
Diseño, idioma y fecha de publicación	
Diseño: Revisiones panorámicas, RS, informes de ETS, ECA, estudios observacionales longitudinales prospectivos, estudios observacionales transversales de cohortes prospectivos, estudios cualitativos, análisis de costes, revisiones narrativas. Idioma: inglés, español y catalán. Fecha de publicación: últimos 10 años (2013 – 2024).	Diseño: Publicaciones sin resumen, reportes de un solo caso, resúmenes de congresos, cartas al editor o publicaciones no revisadas por pares. Idioma: otros idiomas diferentes al inglés, español o catalán. Fecha de publicación: estudios publicados antes del año 2012.

Tabla 5. Criterios de selección de los estudios para el objetivo específico 7.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Población (P)	
Existencia de, como mínimo, un neonato, de cualquier sexo, menor de 28 días de edad. Se han considerado también las publicaciones en las cuales, además de neonatos, existieran otros pacientes > de 28 días de edad, a los cuales se realizasen también pruebas genéticas.	Publicaciones con población formada exclusivamente por bebés mayores de 28 días de edad, así como publicaciones en las cuales no se ha podido determinar que existiera un neonato.
Concepto (C)	
Aspectos organizativos, sociales, éticos y legales derivados del uso de pruebas genéticas que permitan detectar variantes patogénicas específicas de hipoacusia para conocer su etiología genética. Se han considerado pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales, paneles genéticos de NGS o pruebas de secuenciación del exoma/genoma.	Aspectos organizativos, sociales, éticos y legales derivados del uso de pruebas genéticas que no permitan identificar uno o más genes asociados a hipoacusia o no permitan conocer la etiología de la hipoacusia. No ha sido criterio de exclusión no conocer si la prueba genética dispone o no de marcado CE y/o FDA.

Tabla 5. Criterios de selección de los estudios para el objetivo específico 7(continuación).

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Contexto (C)	
Atención especializada en centros asistenciales.	Atención primaria o no especializada.
Diseño, idioma y fecha de publicación	
Diseño: RS sobre aspectos organizativos, sociales, éticos y legales. En su defecto, estudios primarios completos relativos a estos aspectos. Idioma: inglés, español y catalán. Fecha de publicación: últimos 10 años (2013 – 2024).	Diseño: Publicaciones sin resumen, reportes de un solo caso, resúmenes de congresos, cartas al editor o publicaciones no revisadas por pares. Idioma: otros idiomas diferentes al inglés, español o catalán. Fecha de publicación: estudios publicados antes del año 2012.

En las dos preguntas de investigación, los registros únicos fueron exportados a la plataforma Covidence (75) para llevar a cabo el proceso de cribado por título y resumen. El proceso se realizó por pares (EGC, LLM) y de forma independiente en una prueba piloto del 20 % de las referencias únicas identificadas. Tras haberse obtenido un grado de acuerdo ≥90 %, se acordó que este proceso fuera culminado por una sola autora (EGC). Todas las dudas y/o desacuerdos entre ambas autoras se resolvieron mediante discusión. Para el cribado del texto completo del documento se procedió de la misma manera. El proceso de selección de estudios se resumió en un diagrama de PRISMA-ScR (72).

IV.1.3 Evaluación de la calidad

De acuerdo con las indicaciones vigentes del *Joanna Briggs Institute* (76), no se ha realizado una evaluación de la calidad y el riesgo de sesgo de las publicaciones incluidas en las revisiones panorámicas de la literatura.

IV.1.4 Extracción y síntesis de los datos

La extracción y síntesis de los datos ha sido realizada por una autora del informe (LLM), con el soporte de una segunda autora del informe para resolver dudas y/o desacuerdos mediante discusión (MDE).

IV.1.4.1 Revisión panorámica para la evaluación de las características de las pruebas genéticas de la hipoacusia

Se ha diseñado un formulario de extracción de datos en la plataforma Covidence (75), en el cual se ha registrado la siguiente información:

- **Identificación del estudio:** título, primer autor, año de publicación, país de realización del estudio.

- **Diseño y metodología:** objetivo y diseño del estudio, características de los pacientes y financiación.

- **Resultados del estudio:**

    - Tipología de prueba genética, en tres categorías: prueba genética basada en el análisis de genes individuales, prueba genética basada en el uso de un panel genético analizado mediante NGS o prueba genética basada en la secuenciación masiva del exoma o del genoma.
    - Técnica o prueba genética concreta dentro de las tres categorías anteriores:
        - Prueba genética basada en el análisis de genes individuales: por ejemplo, la secuenciación Sanger.
        - Prueba genética basada en el uso de un panel genético analizado mediante NGS: por ejemplo, panel genético de OTOgenics™ (45) o panel genético del proyecto GHELP (46).
        - Prueba genética basada en la secuenciación masiva del exoma o del genoma: por ejemplo, el *Kit SureSelect Human All Exon* (Agilent Technology) o el *xGen® Exome Research Panel* (Integrated DNA Technologies).
    - Material biológico utilizado
    - Gen(es) que se detecta(n) y mutaciones (si aplica)
    - Evaluación del tipo de hipoacusia y su patrón de herencia: determinada a partir del gen o genes detectados por la técnica o prueba genética evaluada, según la **Tabla 2**.
    - Costes económicos de la prueba genética: según la información aportada por la publicación, sin búsqueda de información adicional.
    - Estado regulatorio (marcado CE y/o aprobación FDA): según la información aportada por la publicación, sin búsqueda de información adicional.
    - Grado de implementación de la prueba: solo en contexto español, se ha llevado a cabo búsqueda manual de información adicional para complementar la información aportada por la publicación.

Para la síntesis de la evidencia sobre las pruebas genéticas de la hipoacusia, se ha realizado un análisis descriptivo de las características de los estudios, de los métodos utilizados y de sus resultados. La información ha sido sintetizada haciendo uso de un formato tabulado. En primer lugar, se han

presentado las características principales de las publicaciones incluidas, y tras ello, se han presentado las diferentes pruebas genéticas identificadas en la revisión de la literatura, según la siguiente clasificación: pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales, paneles genéticos basados en la secuenciación NGS y pruebas genéticas basadas en la secuenciación masiva del exoma o del genoma.

- Pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales:
    - Chips de microarray
    - Espectrometría de masas (*matrix-assisted laser desorption/ ionization time-of-flight mass spectrometry* [MALDI-TOF MS])
    - Pruebas genéticas basadas en PCR o enzimas de restricción
    - Secuenciación directa o Sanger
    - NGS
    - Otras pruebas genéticas
- Paneles genéticos basados en la secuenciación NGS
- Pruebas genéticas basadas en la secuenciación masiva del exoma o del genoma

En la presentación de los resultados según la prueba genética descrita, las publicaciones han sido incluidas tantas veces como pruebas genéticas han mencionado siempre y cuando se ajustasen a los criterios de inclusión del presente informe. Así, una publicación que solo ha presentado información de una prueba genética basada en el análisis de genes individuales de tipo MALDI-TOF MS se presenta una sola vez. En cambio, una publicación que reseña dos pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales (prueba genética basada en PCR y prueba genética basada en secuenciación directa), un panel genético basado en la secuenciación NGS y una prueba genética basada en la secuenciación masiva del exoma o del genoma habrá sido reseñada cuatro veces.

IV.1.4.2 Revisión panorámica sobre los aspectos organizativos, sociales, éticos y legales del uso de pruebas genéticas de la hipoacusia

Se ha diseñado un formulario de extracción de datos en la plataforma Covidence (75), en el cual se ha registrado la siguiente información:

- **Identificación del estudio:** título, primer autor, año de publicación, país de realización del estudio.

- **Diseño y metodología:** objetivo y diseño del estudio, características de los pacientes, descripción de la intervención y financiación.
- **Resultados del estudio:** aspectos organizativos, sociales, éticos y legales asociados al uso de pruebas genéticas de hipoacusia en neonatos.

Los resultados obtenidos en la revisión panorámica han sido sintetizados de forma tabulada y de forma narrativa, clasificados según los cuatro desenlaces de interés: aspectos organizativos, aspectos sociales, aspectos éticos o aspectos legales.

Inicialmente, se ha presentado una descripción de las publicaciones incluidas, en la cual se ha reseñado la información extraída de la identificación del estudio, su diseño y su metodología. Las publicaciones se han presentado en orden cronológico, de más antigua a más reciente. Tras la descripción de las publicaciones, se ha presentado de forma tabulada los diferentes aspectos identificados para los cuatro desenlaces de interés. Seguidamente, se ha realizado una síntesis narrativa de cada aspecto identificado, clasificado según dimensión (organizativa, social, ética o legal) y se ha presentado la información extraída de cada publicación que lo había reseñado.

IV.2 Metodología de las revisiones sistemáticas sobre la utilidad diagnóstica, la eficacia, efectividad y seguridad clínica de las pruebas genéticas de la hipoacusia y los aspectos económicos de su implementación

IV.2.1 Fuentes de información y estrategias de búsqueda

Se diseñaron un total de dos estrategias de búsqueda bibliográfica independientes: la primera tuvo como objetivo hallar publicaciones referidas a la utilidad diagnóstica, la seguridad, la eficacia y la efectividad clínica de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia (objetivos 2 y 3); y la segunda tuvo como finalidad identificar estudios referidos al impacto económico del uso de pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia (objetivo 4). Para la identificación de los estudios se diseñó una estrategia de búsqueda inicial en Medline (OVID), que fue adaptada a las demás bases de datos, teniendo en cuenta las características propias de estas, adaptando tanto el lenguaje controlado como la sintaxis. Para la búsqueda de evaluaciones económicas se aplicó el filtro para evaluaciones

económicas y modelos de la agencia CADTH (actualmente CAD, Canadá) (77), que se adaptó también a las demás bases de datos consultadas. Las búsquedas bibliográficas fueron realizadas entre los días 24 y 27 de julio de 2023 en un total de seis bases de datos: Medline (OVID), Embase, *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CENTRAL), *Web of Science*, Epistemonikos e *International HTA Database* y fueron actualizadas el día 16 de febrero de 2024. Las estrategias de búsqueda para cada base de datos se pueden consultar en el **Anexo I.2** (**Tabla A3** y **Tabla A4**). Los resultados de la búsqueda en las bases de datos fueron gestionados a través del programa EndNote versiones 20 y 21 (73), programa que también fue utilizado para la eliminación de duplicados según el método de **Bramer *et al.*** (74). También se revisaron las referencias de las publicaciones incluidas y se hizo una búsqueda adicional de estudios en curso durante el mes de mayo de 2024. Para identificar estudios en curso, se consultaron las siguientes páginas de registros de ensayos clínicos: *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), Clinicaltrials.gov, ICTRP database (*International Clinical Trials Registry Platform*) y la base de datos PROSPERO.

IV.2.2 Criterios de selección de los estudios

Los criterios de selección del objetivo específico 2 fueron los siguientes (**Tabla 6**):

Tabla 6. Criterios de selección de los estudios para el objetivo específico 2.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Población	
Neonatos de ambos sexos con menos de 28 días de edad.	Bebés mayores de 28 días de edad.
Intervención / Prueba índice	
Prueba genética que permita detectar variantes patogénicas específicas de hipoacusia para conocer su etiología genética. Puede ser una prueba genética basada en el análisis de genes individuales, un panel genético de NGS o una prueba de secuenciación del exoma/genoma.	Pruebas o test genéticos que no permitan identificar uno o más genes asociados a hipoacusia. Pruebas no genéticas para conocer la etiología de la hipoacusia.
Estándar de referencia	
Otras pruebas genéticas para caracterizar la etiología genética de la hipoacusia que no se correspondan con las pruebas genéticas detalladas en la prueba índice.	Otro estándar de referencia no contemplado en los criterios de inclusión.

Tabla 6. Criterios de selección de los estudios para el objetivo específico 2 (continuación).

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Desenlaces de utilidad diagnóstica	
Validez diagnóstica: sensibilidad y especificidad, falsos positivos y falsos negativos. Fiabilidad: concordancia medida con el índice Kappa, reproductibilidad. Rendimiento diagnóstico: odds ratio diagnóstica, razón de verosimilitud positiva y negativa, valores predictivos positivo y negativo.	Publicaciones cuyo objetivo no fuera establecer la utilidad diagnóstica de la prueba índice evaluada.
Diseño	
En el siguiente orden de prioridad: informes de ETS, RS con o sin MA, ECA, ensayos no aleatorizados (NECA) y estudios observacionales de pruebas diagnósticas.	Publicaciones sin resumen, publicaciones en idiomas diferentes a catalán/español/inglés, reportes de un solo caso, resúmenes de congresos, cartas al editor o publicaciones no revisadas por pares.
Idioma y fecha de publicación	
Inglés, español y catalán. Últimos 10 años (2013 – 2024).	Otros idiomas diferentes al inglés, español y catalán. Estudios con fecha de publicación anterior a 2013.

Los criterios de selección del **objetivo específico 3** fueron los siguientes (**Tabla 7**):

Tabla 7. Criterios de selección de los estudios para el objetivo específico 3.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Población	
Neonatos de ambos sexos de hasta 28 días de edad, con un cribado positivo de hipoacusia mediante OEA/PEATC-A y que son derivados a diagnóstico genético.	Bebés mayores de 28 días de edad.
Intervención	
Pruebas genéticas que permitan detectar variantes patogénicas específicas de hipoacusia para conocer su etiología genética y con resultados de utilidad diagnóstica (según objetivo específico 2). Se han considerado pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales, paneles genéticos de NGS o pruebas de secuenciación del exoma/genoma.	Pruebas o test genéticos que no permitan identificar uno o más genes asociados a hipoacusia. Pruebas no genéticas para conocer la etiología de la hipoacusia. Pruebas genéticas para determinar la etiología genética de la hipoacusia sin evidencia de su utilidad diagnóstica.
Comparador	
No realización de pruebas genéticas específicas de hipoacusia para realizar un diagnóstico precoz y conocer la etiología genética de la hipoacusia.	Realización de otro tipo de prueba o test genético, y otros comparadores no contemplados en los criterios de inclusión.

Tabla 7. Criterios de selección de los estudios para el objetivo específico 3 (continuación).

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Desenlaces	
Seguridad: sobrediagnóstico, aumento del tiempo en que se conoce una determinada alteración, otras variables que se encuentren en la literatura. Eficacia y efectividad clínica: morbilidad (síntomas, signos y eventos relacionados con la hipoacusia, progresión de la enfermedad), variables funcionales (desarrollo motor, intelectual, social y del lenguaje), satisfacción y aceptabilidad de los familiares del paciente, acceso a la atención temprana, otras variables que se encuentren en la literatura.	Cualquier desenlace no considerado en los criterios de inclusión.
Diseño	
En el siguiente orden de prioridad: informes de ETS, revisiones sistemáticas con o sin MA, estudios primarios. Se priorizarán ECA sobre ensayos clínicos no aleatorizados y sobre estudios observacionales con grupo control.	Publicaciones sin resumen, publicaciones en idiomas diferentes a catalán/español/inglés, reportes de un solo caso, resúmenes de congresos, cartas al editor o publicaciones no revisadas por pares.
Idioma y fecha de publicación	
Inglés, español y catalán. Últimos 10 años (2013 – 2024).	Otros idiomas diferentes al inglés, español y catalán. Estudios con fecha de publicación anterior a 2013.

Los criterios de selección del **objetivo específico 4** fueron los siguientes (**Tabla 8**):

Tabla 8. Criterios de selección de los estudios para el objetivo específico 4.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Población	
Neonatos de ambos sexos de hasta 28 días de edad, con un cribado positivo de hipoacusia mediante OEA/PEATC-A y que son derivados a diagnóstico genético.	Bebés mayores de 28 días de edad.
Intervención	
Pruebas genéticas que permitan detectar variantes patogénicas específicas de hipoacusia para conocer su etiología genética y con resultados de utilidad diagnóstica (según objetivo específico 2). Se han considerado pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales, paneles genéticos de NGS o pruebas de secuenciación del exoma/genoma.	Pruebas o tests genéticos que no permitan identificar uno o más genes asociados a hipoacusia. Pruebas no genéticas para conocer la etiología de la hipoacusia. Pruebas genéticas para determinar la etiología genética de la hipoacusia sin evidencia de su utilidad diagnóstica.
Comparador	
No realización de pruebas genéticas específicas de hipoacusia para realizar un diagnóstico precoz y conocer la etiología genética de la hipoacusia.	Realización de otro tipo de prueba o test genético, otros comparadores no contemplados en los criterios de inclusión.

Tabla 8. Criterios de selección de los estudios para el objetivo específico 4 (continuación).

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Desenlaces	
Análisis de coste-efectividad teniendo en cuenta variables como los AVAC o el coste económico de las pruebas genéticas.	Cualquier desenlace no considerado en los criterios de inclusión.
Diseño	
RS de estudios económicos completos (que incluyan comparador) y, en su defecto, estudios primarios completos con análisis de coste-efectividad.	Publicaciones sin resumen, publicaciones en idiomas diferentes a catalán/español/inglés, reportes de un solo caso, resúmenes de congresos, cartas al editor o publicaciones no revisadas por pares.
Idioma y fecha de publicación	
Inglés, español y catalán. Últimos 10 años (2013 – 2024).	Otros idiomas diferentes al inglés, español y catalán. Estudios con fecha de publicación anterior a 2013.

Los registros únicos fueron exportados a la plataforma Covidence (75) para el proceso de cribado por título y resumen. El proceso de selección a título y resumen fue realizado por una única autora (EGC) después de haber obtenido un grado de acuerdo ≥90 % con una segunda autora (LLM) en una prueba piloto del 20 % de los artículos identificados a título y resumen. Las dudas y desacuerdos entre ambas autoras fueron resueltos mediante discusión y acuerdo. La selección del texto completo del documento fue realizada por una única autora (EGC). El proceso de selección, tanto para el cribado a título y resumen como para la selección del texto completo del documento, fue realizado mediante la plataforma Covidence (75).

IV.2.3 Evaluación de calidad

La evaluación de la calidad y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos ha sido realizada mediante el uso de la herramienta QUADAS-2 para estudios sobre pruebas diagnósticas (78, 79). Esta herramienta analiza la probabilidad de sesgo de los estudios de pruebas diagnósticas y permite determinar si su aplicabilidad es alta, baja o incierta. No se presentan detalles de otras herramientas de calidad como ROBINS-I o RoB 2, ya que no han sido utilizadas en este informe de ETS por no identificarse literatura correspondiente a los diseños que evalúan dichas herramientas.

La valoración de la calidad y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos fue realizada por una autora (LLM), con el soporte de una segunda autora del informe (MDE). Las dudas y desacuerdos fueron resueltos mediante discusión hasta alcanzar un consenso.

IV.2.4 Extracción y síntesis de los datos

La extracción y síntesis de los datos ha sido realizada por una autora del informe (LLM), con el soporte de una segunda autora del informe para resolver dudas y/o desacuerdos mediante discusión (MDE).

Se diseñó un formulario en la plataforma Covidence (75) para realizar la extracción de los datos de la RS sobre utilidad diagnóstica, basado en las recomendaciones del *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. No se diseñaron formularios adicionales para las otras RS por no localizarse evidencia a incluir en el informe final (ver secciones 5.2.4 y 5.3). En el formulario se registró la siguiente información:

Identificación del estudio: título de la publicación, primer autor y año de publicación, país de realización del estudio y financiación.

Diseño y metodología:

- Objetivo, diseño del estudio y características de los pacientes
- Descripción de la intervención
    - Tipología de prueba genética, en tres categorías: prueba genética basada en el análisis de genes individuales, prueba genética basada en el uso de un panel genético analizado mediante NGS o prueba genética basada en la secuenciación masiva del exoma o del genoma.
    - Técnica o prueba genética concreta dentro de las tres categorías anteriores: p. ej. secuenciación Sanger o panel concreto de genes basado en NGS.
- Descripción del comparador o estándar de referencia.
- Material biológico utilizado
- Gen(es) que se detecta(n) y mutaciones (si aplica)
- Evaluación del tipo de hipoacusia y su patrón de herencia: determinada a partir del gen o genes detectados por la técnica o prueba genética evaluada, según la **Tabla 2**.
- Estado regulatorio: según la información aportada por la publicación, sin búsqueda de información adicional.

Resultados del estudio:

- Sensibilidad diagnóstica
- Especificidad diagnóstica

- Falsos negativos y falsos positivos
- Valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN)
- Fiabilidad
- Concordancia

La síntesis de la evidencia se llevó a cabo mediante un análisis descriptivo. Se ha realizado una síntesis narrativa de las características de los estudios, de los métodos utilizados y de las medidas de resultado empleadas.

Para presentar los resultados de las diferentes pruebas genéticas, en primer lugar, se ha hecho una clasificación según la medida de resultado evaluada (sensibilidad y especificidad diagnóstica, VPP y VPN, fiabilidad, concordancia).

Dentro de cada medida de resultado evaluada, los resultados de cada prueba genética se han agregado de acuerdo con la tipología y la técnica de cada prueba genética según la siguiente clasificación:

- Pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales:
    - Chips de microarray
    - Espectrometría de masas (MALDI-TOF MS)
    - Pruebas genéticas basadas en PCR o enzimas de restricción
    - Secuenciación directa o Sanger
    - NGS
    - Otras pruebas genéticas
- Paneles genéticos basados en la secuenciación NGS
- Pruebas genéticas basadas en la secuenciación masiva del exoma o del genoma

No se han realizado cálculos adicionales de las medidas de desenlace, sintetizándose exclusivamente la información presente en las publicaciones incluidas en el presente informe.

IV.3 Metodología de la evaluación económica

IV.3.1 Diseño

El protocolo aprobado de este informe de ETS incluía como un objetivo específico llevar a cabo un análisis de coste-efectividad *de novo* de las pruebas genéticas de la hipoacusia (intervención) en el contexto del SNS español en comparación con la no intervención (no efectuar pruebas genéticas de

la hipoacusia). Sin embargo, no se ha encontrado en la literatura ninguna justificación que demuestre que la realización de las pruebas genéticas de la hipoacusia modifique el tratamiento que recibirá el RN con hipoacusia en comparación con el que recibirá el RN con hipoacusia que no haya recibido pruebas genéticas. El hecho de no considerarse ninguna intervención diferente posterior implica que los resultados en salud esperados serán los mismos en el grupo con la intervención y en el grupo comparador. Por ello, de realizarse una evaluación de coste-efectividad, dado que la prueba genética conlleva unos costes incrementales, los resultados indicarían en cualquier caso que la no intervención dominaría a la intervención. En consecuencia, el equipo autor del presente informe ha desestimado hacer este análisis de coste-efectividad de novo y ha considerado la necesidad de un análisis del impacto presupuestario (AIP).

Se ha llevado a cabo un AIP para determinar el impacto financiero para el SNS que representaría la inclusión de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia en RN en España. El estudio se ha hecho desde la perspectiva del SNS, desgranando los costes directos que este debe incurrir en función de la incidencia de la hipoacusia en España. Se ha establecido un horizonte temporal para el análisis de cinco años, de modo que el período analizado es el comprendido entre los años 2024 y 2028. Los valores monetarios no han sido descontados al valor presente neto, pues el pagador realizará los desembolsos en los periodos de interés, y no en el momento actual.

El AIP ha recogido el potencial impacto presupuestario de las tres tipologías de pruebas genéticas para el diagnóstico de la hipoacusia reseñadas en este informe de ETS:

1. Pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales
2. Paneles genéticos mediante secuenciación de nueva generación (NGS)
3. Secuenciación masiva del exoma o del genoma

Los resultados que se presentan son distintos para cada tipo de prueba genética y para cada año. Se han analizado los costes económicos que supondría la realización de cada una de las pruebas genéticas, de manera individual, a todos los RN con hipoacusia. A modo de comparador se ha utilizado la no realización de ningún tipo de prueba genética, pues en España dichas pruebas no se practican de forma sistemática a todos los RN diagnosticados con hipoacusia. En consecuencia, el coste de las distintas pruebas genéticas en función de la incidencia de hipoacusia se ha contabilizado como un incremento neto en el presupuesto. Sin embargo, este informe de ETS ha permitido determinar que algunos hospitales españoles sí realizan pruebas genéticas a RN que no han superado el cribado poblacional

de hipoacusia mediante pruebas auditivas. Los datos del porcentaje de centros de cada C. A. que llevan a cabo pruebas genéticas, así como el tipo de prueba genética que utilizan, han sido determinados mediante una encuesta difundida a los centros asistenciales del SNS (ver sección 4.4). Estos datos se han utilizado como escenario a comparar, ponderando los porcentajes de uso de cada tipo de prueba genética en cada C. A. con el peso poblacional de cada una de ellas. Para controlar la incertidumbre que pudiera generar el cálculo del AIP se ha realizado un análisis de sensibilidad univariante. Dicho análisis ha servido para estudiar los efectos que una variación en las variables de población e incidencia o de costes podrían suponer en el resultado global. Se han utilizado los intervalos de confianza del 95 % para determinar la variabilidad de las variables de incidencia y población. En el caso de los costes, como no ha sido posible disponer de dicha información, la variabilidad ha sido calculada realizando un aumento y una disminución del 20 % del valor determinístico. Los resultados del análisis de sensibilidad se han reportado gráficamente a través de un diagrama de Tornado.

IV.3.2 Población diana

Los datos de nacimientos se han obtenido a partir de la información del INE (80), que en octubre de 2022 realizó un estudio para determinar las proyecciones de población para el período 2024-2074. Para el AIP se han utilizado los datos de nacimientos para los años 2024, 2025, 2026, 2027 y 2028. El número de nacimientos previsto, es, respectivamente: 324.990, 331.620, 338.500, 345.190 y 351.470.

Para determinar la población diana también se ha recogido el porcentaje de RN con hipoacusia. Se ha utilizado el estudio de **González de Aledo *et al.*** (8), que describió los resultados del cribado auditivo universal en Cantabria y determinó que un 0,138 % de los RN padecen hipoacusia. Se ha asumido que este porcentaje no varía durante los cinco años que comprenden el horizonte temporal de este análisis.

IV.3.3 Escenarios

Como se ha descrito con anterioridad, en este AIP el uso de los tres tipos de pruebas genéticas para la hipoacusia ha sido comparado con dos escenarios distintos:

1. La no realización de ningún tipo de prueba genética de la hipoacusia.

2. El uso real de las pruebas genéticas de hipoacusia en los centros asistenciales españoles.

El segundo escenario se ha analizado según los resultados obtenidos en la encuesta realizada en este mismo informe de ETS (ver sección 5.4). Estos resultados han sido desagregados por C. A. y han permitido determinar qué tipo de prueba genética realiza cada centro asistencial. Aun así, debe considerarse que existen diferencias importantes entre el número de RN que visita cada centro asistencial. Por consiguiente, realizar una media estatal del porcentaje de centros que realizan cada prueba genética de hipoacusia no sería un buen indicador del número de RN a los que se les somete a dicha prueba genética. Como las CC. AA. presentan diferencias poblacionales importantes, se ha optado por aplicar un factor de corrección para ajustar el peso de cada una de ellas. La población de cada C. A. ha sido obtenida mediante consulta de los datos del INE (81). De esta manera, el porcentaje de centros que utilizan cada prueba genética de hipoacusia ha sido ajustado por el peso poblacional de cada C. A., y al calcular el porcentaje de uso de pruebas genéticas de la hipoacusia a nivel estatal, se ha tenido en cuenta que aquellas CC. AA. más pobladas atienden un número superior de RN. Los cálculos se pueden consultar en el **Anexo 2** (**Tabla A9**). Con el ajuste por población se ha obtenido el siguiente resultado para el total de España: 13,1 % para el análisis de genes individuales, 16,8 % para el uso de paneles genéticos basados en NGS y 10,5 % para la secuenciación masiva del exoma o genoma.

IV.3.4 Costes

Se han determinado los costes directos sanitarios necesarios para realizar cada una de las tres tipologías de pruebas genéticas de hipoacusia. Sin embargo, la cuantificación de los costes de la realización de las pruebas genéticas es compleja debido a diversos factores. Por ejemplo, en el caso de las pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales dependerá del gen o genes individuales a evaluar, de cuántos genes se quieran evaluar y de la técnica concreta de prueba genética que se utilice para ello (secuenciación de Sanger, MLPA…). En los paneles genéticos a analizar mediante NGS y la secuenciación masiva del exoma o del genoma dependerá del panel o kit concreto a utilizar y de la cobertura genética que tenga la prueba. A estos costes debe sumarse el gasto en personal para la realización e interpretación de los resultados y los costes de equipamiento, mantenimiento y calibración.

Por este motivo, para la realización del AIP se han utilizado unos costes aproximados para cada una de las tres tipologías de pruebas genéticas, que han sido validados por un miembro del equipo autor (MACP) en colaboración con el Servicio de Medicina Genética y Molecular del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona. Para las pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales se ha optado por escoger de forma representativa el estudio de las conexinas GJB2 y GJB6, debido a su relevancia en España (44), y se ha determinado un coste de 480 € por

prueba, considerando la realización de secuenciación Sanger y MLPA para los dos genes completos. Para determinar el precio de los paneles genéticos mediante NGS se ha considerado la realización de un exoma clínico dirigido a genes de la hipoacusia de 150 genes, cuyo coste se ha estimado en 700 € por prueba. Para la secuenciación completa del exoma o genoma se ha realizado un cálculo adicional de tipos de cambio y actualización de precios a 2024 a partir de los datos del estudio de **Downie *et al.*** 2021 (82), que ha dado como coste aproximado 1.290 € por prueba. La Tabla 9 muestra los costes de cada una de las pruebas genéticas descritas.

Tabla 9. Costes de las pruebas genéticas de la hipoacusia utilizados en el AIP.

Tipo de prueba genética de hipoacusia	Coste (€) / prueba	Fuente
Análisis de genes individuales (se ha utilizado la premisa de secuenciación de los genes GJB2 y GJB6).	480 €	Servicio de Medicina Genética y Molecular, Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona (información facilitada por MACP).
Panel genético basado en NGS.	700 €	Servicio de Medicina Genética y Molecular, Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona (información facilitada por MACP).
Secuenciación del exoma o del genoma.	1.290 €	Downie *et al.* 2021 (78)

IV.4 Metodología para conocer el grado de implementación de las pruebas genéticas de hipoacusia en el SNS

IV.4.1 Diseño de la encuesta

Se ha desarrollado una encuesta ad hoc dirigida a los centros asistenciales del SNS de España denominada *Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS*. Para el diseño de las preguntas específicas de la encuesta se consideraron los resultados de la revisión de la literatura científica y otras fuentes relevantes. Las preguntas fueron diseñadas conjuntamente entre el equipo técnico de AQuAS (LLM, RMVH) y dos profesionales expertos en hipoacusia y autores de este informe (MACP, MPS) por lo que se consideró innecesaria la realización de una prueba piloto.

La encuesta constó de un total de 20 preguntas englobadas en dos dominios: datos identificativos y uso de pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia. El primer dominio consistió en un total de 10 preguntas relacionadas con el centro asistencial (C. A., nivel asistencial) y la persona que daba respuesta a la encuesta (servicio, división o departamento, cargo o categoría profesional, sociedad científica). El primer dominio se cerró con una pregunta dirigida a determinar si en el centro asistencial se

utiliza alguna prueba genética para el diagnóstico etiológico de RN con hipoacusia, con tres posibles opciones (sí, no, NS/NC). La respuesta sí daba paso al segundo dominio de la encuesta, mientras que la respuesta no o NS/NC finalizaba la encuesta. El segundo dominio consistió en un total de 10 preguntas relacionadas con la tipología de pruebas genéticas que se realizan en el centro asistencial: tipo de pruebas genéticas, inclusión o no de los genes GJB2/GJB6, existencia de un protocolo específico de pruebas genéticas y existencia de una intervención terapéutica y/o de seguimiento específica según el resultado de las pruebas genéticas. También se preguntó por la realización de PCR de CMV, al ser dicha infección congénita una de las principales causas de hipoacusia congénita no genética. La encuesta completa, así como las posibles respuestas que se ofrecían a los participantes, puede consultarse en la **Tabla A10** del **Anexo 3**. La encuesta fue generada en formato electrónico mediante la herramienta *Microsoft Forms*.

IV.4.2 Participación en la encuesta

La población diana de la encuesta han sido profesionales asistenciales especialistas en otorrinolaringología, audiología, neonatología y ámbitos asistenciales relacionados. También se ha dirigido a gestores asistenciales (jefe/a de servicio, director/a médico…). La difusión de la encuesta se realizó mediante el envío del enlace a la encuesta por correo electrónico entre los meses de marzo y mayo de 2024. Para actuar acorde con la ley de protección de datos, AQuAS no envió la encuesta directamente. Las invitaciones para participar fueron difundidas por la Secretaría Técnica de la RedETS, la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (SEORL-CCC) y la Sociedad Española de Neonatología (SENEO). La Secretaría Técnica de la RedETS remitió la encuesta a la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación del Ministerio de Sanidad con el ruego que enviaran la encuesta a los hospitales y centros sanitarios de las diferentes CC. AA. La SEORL-CCC y la SENEO difundieron la encuesta entre sus afiliados/as. Las circunstancias del envío condicionaron los recordatorios y estos no se realizaron. La recogida de datos de la participación y las respuestas obtenidas se realizó mediante la descarga de los registros de respuesta de la herramienta *Microsoft Forms*. Las respuestas a la encuesta fueron recogidas desde el día de apertura, el miércoles 13 de marzo de 2024, hasta el día de cierre, el miércoles 8 de mayo de 2024.

IV.4.3 Análisis de los resultados obtenidos

Una vez cerrada la encuesta, se procedió a la depuración y análisis de las respuestas recibidas por parte del equipo autor. En los casos en los que se recibió más de una respuesta de un centro asistencial se analizaron todas las respuestas recibidas y se sintetizaron en una respuesta única por centro

asistencial. Si existieron discrepancias menores entre las respuestas, se consideró como base la respuesta más completa recibida y se incorporó información de las demás respuestas duplicadas si era de interés para el informe. Si las discrepancias entre respuestas fueron mayores —por ejemplo, respuestas contrarias a la pregunta de si el centro asistencial utiliza o no pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia— se contactó con las personas de contacto de la encuesta para tratar de resolver las discrepancias existentes y generar una respuesta única para el centro asistencial.

Se ha realizado un análisis descriptivo (LLM) de los resultados de la encuesta tomando como unidad de análisis los centros asistenciales del SNS. Los datos extraídos de la encuesta han sido analizados mediante un análisis cualitativo y se han presentado en formato tabular. El análisis se ha realizado mediante *Microsoft Excel.*

Debido a que AQuAS no se encargó del envío de la encuesta, no ha podido obtenerse el número de centros asistenciales contactados, por lo que no se presentan resultados de tasa de respuesta. Se ha realizado un primer análisis descriptivo de los resultados generales obtenidos en la encuesta, reseñando participación por CC. AA. y ciudades autónomas, el perfil de los profesionales que participaron en la encuesta y la realización o no de pruebas genéticas de hipoacusia en el centro asistencial. Se ha considerado que un centro asistencial no realiza pruebas genéticas de hipoacusia si ha indicado no hacerlas o si ha respondido «NS/NC» a la pregunta. Se ha analizado la relación del centro con el SNS (centros públicos o existencia de concierto con la red de utilización pública), así como el nivel asistencial de los centros.

Tras ello, los centros asistenciales han sido divididos según la realización o no de pruebas genéticas de hipoacusia y solo se ha utilizado los datos de los centros que sí efectúan pruebas genéticas de hipoacusia para los análisis posteriores. Se ha hecho un análisis descriptivo y cuantitativo de los centros que realizan pruebas genéticas de hipoacusia, en general y estratificado por CC. AA. de España. Se ha evaluado la tipología de pruebas genéticas de hipoacusia llevadas a cabo, los protocolos específicos de realización de pruebas genéticas de hipoacusia y de intervención terapéutica y/o de seguimiento tras su realización y el análisis de la infección congénita por CMV mediante PCR. Este análisis descriptivo y cuantitativo ha sido complementado con una síntesis narrativa de los resultados de texto libre obtenidos en las preguntas 13, 15, 17, 19 y 20 de la encuesta (**Tabla A10** del **Anexo 3**).

IV.5 Participación de grupos de interés

IV.5.1 Participación de pacientes, familiares y representantes legales

La participación de pacientes, familiares y representantes legales en el presente informe de ETS ha seguido el *Procedimiento para la participación de pacientes en informes de evaluación* desarrollado por AQuAS (83) y ha tenido lugar en la revisión externa del informe. Se invitó a FIAPAS a participar como representante de los pacientes, quien proporcionó el contacto de una persona de su equipo técnico. Se envió el borrador del informe de ETS a la persona participante, junto con un formulario específicamente diseñado para recoger los comentarios y modificaciones que deseara hacer al documento del informe. La representante de los pacientes dispuso de 21 días laborables para realizar la revisión externa. Una vez recibida la revisión, el equipo autor del informe revisaron todos los comentarios e hicieron las modificaciones pertinentes en el informe. También proporcionaron a la representante de los pacientes una respuesta justificada a todos los comentarios recibidos.

IV.5.2 Participación de profesionales sanitarios

La participación de los profesionales sanitarios ha seguido la *Guía de buenas prácticas en la participación de los/las profesionales sanitarios/as en los informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* (ETS) elaborada por AQuAS (84) y ha tenido lugar en la asesoría clínica y la revisión externa del informe de ETS. Los responsables de la elaboración de este informe de ETS realizaron una revisión de publicaciones científicas indexadas y GPC relacionadas con el tema, para identificar a expertos/as en el problema de salud. Dos profesionales asistenciales expertos en hipoacusia (MACP, MPS) fueron invitados a participar en la elaboración del informe como asesores clínicos. Los dos asesores clínicos han participado en la revisión del protocolo del informe de ETS, han colaborado en la revisión de estudios incluidos y excluidos, han resuelto dudas clínicas durante el desarrollo de todo el informe y han aportado información adicional cuando ha sido necesaria. Los dos asesores clínicos también han realizado la revisión interna del informe antes de su publicación. Ambos profesionales han sido considerados autores del informe. Para el proceso de revisión externa del informe se invitó a participar a dos revisores externos, un especialista en pediatría y una especialista en genética. Se proporcionó a los revisores el borrador del informe de ETS, junto con un formulario específicamente diseñado para recoger los comentarios y modificaciones que desearan hacer al documento del informe. Los revisores externos dispusieron de 15 días laborables para realizar la revisión externa. Todos los cambios y modificaciones aportados tuvieron que estar sustentados

en evidencia científica y acompañados de la bibliografía correspondiente. Una vez recibidas las revisiones externas, el equipo autor del informe revisó todos los comentarios y realizó las modificaciones pertinentes en el informe. También se proporcionó a los revisores externos una respuesta justificada a todos los comentarios recibidos.

IV.5.3 Participación de la industria

En este informe de ETS no se ha contado con la participación de la industria debido a la amplia cantidad de pruebas genéticas de hipoacusia de diferentes fabricantes identificadas durante la realización del informe, y asumiendo que sería suficiente con la información identificada de otras fuentes, según descrito en la metodología de este informe.

V. Resultados

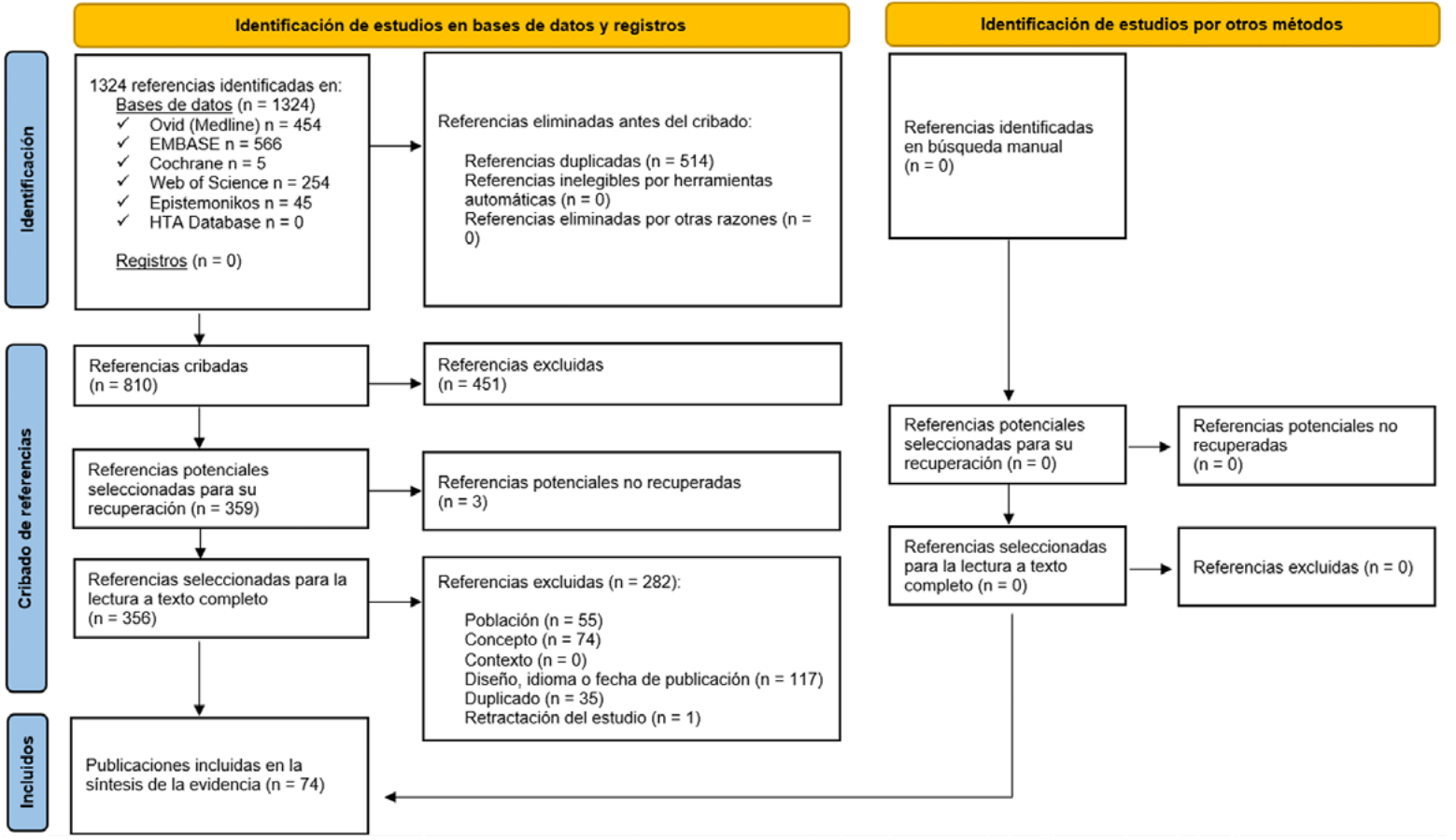
V.1 Resultados de la revisión panorámica sobre las características de las pruebas genéticas de la hipoacusia

V.1.1 Resultados de la búsqueda

La búsqueda bibliográfica en las bases de datos para dar respuesta al objetivo específico 1 recuperó un total de 1.324 referencias, de las cuales 810 fueron referencias únicas. Después del proceso de cribado por título y resumen, se seleccionaron un total de 359 referencias para la recuperación del texto completo, de las cuales fue posible recuperar el texto completo de un total de 356 referencias. Tras el cribado del texto completo, se excluyeron un total de 282 referencias por no cumplir los criterios de selección preestablecidos (**Tabla 4**). El listado completo de las publicaciones excluidas tras la lectura del texto completo puede consultarse en la **Tabla A5** del **Anexo 1.3**. Tras la exclusión de referencias una vez leído el texto completo de los documentos, finalmente se incluyeron un total de 74 referencias en la revisión panorámica de la literatura.

La **Figura 2** presenta el diagrama de flujo PRISMA-ScR con los resultados de la búsqueda bibliográfica realizada.

Figura 2. Diagrama descriptivo PRISMA-ScR sobre las características de las pruebas genéticas de hipoacusia.



Nota **Figura 2**: diagrama adaptado y modificado de **Page, M. J. *et al.*** (72).

V.1.2 Descripción de las características principales de las publicaciones incluidas

En la revisión panorámica dirigida a identificar, clasificar y describir las características de las pruebas genéticas de la hipoacusia y así conocer su etiología genética se han incluido un total de 74 publicaciones científicas (6, 33, 85-155) (objetivo específico 1).

V.1.2.1 Publicaciones incluidas según el país de realización

De las 74 publicaciones, 52 fueron realizadas en Asia (70,2 %), 10 en Europa (13,5 %), 10 en América (13,5 %), una en África (1,4 %), y una en Oceanía (1,4 %). Cuatro publicaciones han sido realizadas en España (**Tabla 10**).

Tabla 10. Distribución geográfica de los países de los cuales se han identificado publicaciones sobre el uso de pruebas genéticas de la hipoacusia.

Asia (n=52)		Europa (n=10)		América (n=10)	África (n=1)	Oceanía (n=1)
China (n=44) Corea del Sur (n=2) Hong Kong (n=1)	Iraq (n=1) Japón (n=1) Taiwán (n=3)	Alemania (n=2) Austria (n=1) Bélgica (n=1)	España (n=4) Reino Unido (n=1) Rusia/ Bielorrusia (n=1)	EE. UU. (n= 9) México (n=1)	Ghana (n=1)	Australia (n=1)

V.1.2.2 Publicaciones incluidas según el año de publicación y el diseño del estudio

Veintiuna publicaciones fueron realizadas entre los años 2013 y 2016 (28,4 %), 33 se publicaron entre los años 2017 y 2020 (44,6 %) y las 20 publicaciones restantes correspondieron a los años 2021 a 2024 (27 %).

El diseño más frecuente fue el de estudio observacional, con 41 publicaciones, seguido de los estudios de pruebas diagnósticas (21 publicaciones). Se incluyeron también ocho revisiones narrativas, dos RS, una revisión panorámica y un documento de posicionamiento/consenso.

V.1.2.3 Publicaciones incluidas según la tipología y el número de pruebas genéticas informadas

De las 74 publicaciones incluidas, sesenta reportaron datos únicamente sobre una de las tres tipologías de pruebas genéticas (81,1 %), mientras que las 14 publicaciones restantes presentaron información sobre más de una tipología de pruebas genéticas (18,9 %).

Entre las sesenta publicaciones que reportaron datos sobre una tipología concreta de pruebas genéticas, se identificaron:

- Pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales: 50 publicaciones (83,3 %).

- Pruebas genéticas que hacen uso de un panel genético basado en NGS: siete publicaciones (11,7 %).

- Pruebas genéticas basadas en la secuenciación masiva del exoma o del genoma: tres publicaciones (5 %).

Las 14 publicaciones restantes presentaron información sobre diversas tipologías de pruebas genéticas:

- Pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales y pruebas genéticas que hacen uso de un panel genético basado en NGS: diez publicaciones (71,4 %)

- Pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales y pruebas genéticas basadas en la secuenciación masiva del exoma o del genoma: dos publicaciones (14,3 %)

- Pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales, pruebas genéticas que hacen uso de un panel genético basado en NGS y pruebas genéticas basadas en la secuenciación masiva del exoma o del genoma: dos publicaciones (14,3 %)

Si contabilizamos por separado cada publicación según la tipología de prueba genética presentada, observamos que globalmente, 64 publicaciones incluyeron información sobre pruebas genéticas para el análisis de genes individuales, 19 publicaciones expusieron datos sobre pruebas genéticas que hacen uso de un panel genético basado en NGS y siete publicaciones refirieron información sobre secuenciación masiva del exoma o del genoma.

V.1.3 Descripción de las pruebas genéticas identificadas

V.1.3.1 Genes y mutaciones genéticas evaluadas

La revisión panorámica de la literatura científica ha mostrado que la mayoría de publicaciones analizan un conjunto muy limitado de genes relacionados con la hipoacusia. En concreto, 57 de las 74 publicaciones incluidas (77 % del total de publicaciones) evalúan o reseñan una cifra igual o inferior a 10 genes. Los cuatro genes que más frecuentemente se analizan mediante pruebas genéticas de hipoacusia son, por este orden, los genes GJB2, SLC26A4, MT-RNR1 y GJB3. Es habitual también en la literatura científica que los cuatro genes reseñados sean analizados conjuntamente. A pesar de ello, la revisión panorámica de la literatura ha permitido determinar que las pruebas genéticas identificadas analizan un total de 331 genes diferentes. El listado completo de genes identificados se presenta en la **Tabla A11**.

También ha sido posible analizar las mutaciones genéticas analizadas por las pruebas genéticas identificadas. Se han identificado un total de 145 mutaciones genéticas evaluables con alguna de las pruebas genéticas identificadas. El listado completo de mutaciones genéticas identificadas se presenta en la **Tabla A12**. Las mutaciones genéticas más frecuentemente caracterizadas en la literatura han sido c.35delG y c.235delC (gen GJB2), mt.1494C>T y mt.1555A>G (gen MT-RNR1) y 919-2A>G (IV7-2A>G, gen SLC26A4).

V.1.3.2 Análisis de las características de las pruebas genéticas evaluadas

Pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales

La revisión panorámica de la literatura científica ha permitido identificar cinco grandes grupos de técnicas de pruebas genéticas que permiten el análisis de genes individuales relacionados con la hipoacusia genética (**Tabla 11**): los chips de microarray, la espectrometría de masas (MALDI-TOF MS), la secuenciación directa o Sanger, la secuenciación de nueva generación (NGS) y las pruebas genéticas basadas en PCR o digestión mediante enzimas de restricción. Además, se han identificado algunos tipos adicionales de pruebas genéticas que no han podido ser agrupadas debido a su heterogeneidad.

Tabla 11. Pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales identificadas en la revisión panorámica de la literatura.

Grupo de pruebas genéticas	Pruebas genéticas identificadas
Chips de microarray	Asia • *Allele specific PCR-based universal array* (ASPUA), China. • *Deafness Gene Variant Detection Array Kit* (CapitalBio Corporation, China). • *Jingxin nine genetic deafness gene detection kit* (CapitalBio Corporation, China). • *Microarray Detection Kit of Genetic Hearing Loss* (CapitalBio Corporation, China) • *CapitalBioMiamiOto microarray* (China) • *Hybridizer HBHM-3000S* (Hybribio Limited, Hong Kong). • *Invader array* (Japón). Australia, EE. UU. y Europa • *Hearing loss biochip* (Murdoch Children's Institute), Australia. • *SoundGene screening panel* (Pediatrix Medical Group). • *Hereditary hearing loss arrayed primer extension microarray* (APEX array, Stanford University Medical Center). • *Otochip: oligonucleotide hybridization. Affymetrix Genechip Customseq sequencing microarray* (Harvard Medical School / Cincinnatti Children's Hospital). • *SpectroCHIP* bioarray (Sequenom) • *Array CGC* (CGC Genetics), EE. UU., Portugal, España.

Tabla 11. Pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales identificadas en la revisión panorámica de la literatura (continuación).

Grupo de pruebas genéticas	Pruebas genéticas identificadas
Espectrometría de masas (MALDI-TOF MS)	Ensayo *MALDI-TOF MS - based minisequencing assay* (TheraTyper-GJB2). *MassARRAY system* (Sequenom Inc., San Diego, EE. UU.). Otras técnicas basadas en MALDI-TOF MS.
Pruebas genéticas basadas en PCR o enzimas de restricción	Técnicas basadas en PCR a tiempo real (RT-PCR). Técnicas basadas en PCR cuantitativa (qPCR). Técnicas basadas en el sistema SNaPshot (Applied Biosystems, EE. UU. / Life Technologies / Thermo Fisher Scientific, EE. UU.). Técnicas basadas en el análisis de curvas de fusión (incluyendo *high-resolution melting analysis* [HRMA] y *multicolor melting curve analysis* [MMCA]). Técnicas basadas en el sistema TaqMan. Otras técnicas basadas en PCR como: *PCR-reverse dot blot (RDB) assay; tetra-primer amplification refractory mutation system PCR (tetra-primer ARMS PCR)* o *PCR multiplex amplicon sequencing assay.* Técnicas basadas en el análisis de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP).
Secuenciación directa o Sanger	Secuenciación directa o Sanger
Secuenciación de nueva generación (NGS)	Secuenciación mediante nanobolas de ADN. Secuenciación de alto rendimiento (*high-throughput sequencing*).
Otras pruebas genéticas	Técnicas basadas en citometría de flujo (Luminex xMAP). Técnicas basadas en el análisis de variantes genéticas mediante cromatografía líquida.

En la **Tabla 12** se presentan las características principales de las pruebas genéticas que permiten el análisis de genes individuales, identificadas según la publicación que las ha presentado, reseñando objetivo, diseño y financiación de la publicación, características de la población, técnica de la prueba genética, material biológico utilizado, número de genes y mutaciones evaluadas, costes económicos y estado regulatorio.

Pruebas genéticas basadas en el uso de un panel genético analizado mediante NGS

En la **Tabla 13** se presentan las características principales de las pruebas genéticas que hacen uso de un panel genético basado en NGS, identificadas según la publicación que las ha presentado, reseñando objetivo, diseño y financiación de la publicación, características de la población, técnica de la prueba genética, material biológico utilizado, número de genes y mutaciones evaluadas, costes económicos y estado regulatorio.

Pruebas genéticas basadas en la secuenciación masiva del exoma o del genoma

En la Tabla 14 se presentan las características principales de las pruebas genéticas basadas en la secuenciación masiva del exoma o del genoma,

identificadas según la publicación que las ha presentado, reseñando objetivo, diseño y financiación de la publicación, características de la población, técnica de la prueba genética, material biológico utilizado, número de genes y mutaciones evaluadas, costes económicos y estado regulatorio.

Tabla 12. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el análisis de genes individuales.

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes de la prueba genética	Estado regulatorio
CHIPS DE MICROARRAY									
Linden 2013, Reino Unido (87)	Revisión narrativa. Department of Health for England, National Institute for Health Research, Great Ormond Street Hospital Children's Charity (GOSHCC), Wellcome Trust, Deafness Research UK.	Recién nacidos tratados en el NHS *Newborn Hearing Screening Programme* (Reino Unido).	Se mencionan siete chips de microarray: • Hearing loss biochip (Murdoch Children's Institute), Australia. • Allele specific PCR-based universal array (ASPUA), China. • SoundGene screening panel (Pediatrix Medical Group), EE. UU. • Invader array, Japón. • Hereditary hearing loss arrayed primer extension microarray (APEX array, Stanford University Medical Center), EE. UU. • Array CGC (CGC Genetics), EE. UU., Portugal, España. • Otochip: oligonucleotide hybridization. Affymetrix Genechip Cutomseq sequencing microarray (Harvard Medical School / Cincinnatti Children's Hospital), EE. UU.	N/A	4 4 4 9 8 31 19	15 11 15 41 198 312 ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	N/A

Tabla 12. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el análisis de genes individuales (continuación).

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes de la prueba genética	Estado regulatorio
Liang 2014, China (95)	Estudio observacional. No se explicita financiación.	17 recién nacidos atendidos en el Third Hospital of Peking University.	*Jingxin nine genetic deafness gene detection kit* (Beijing CapitalBio Corporation, 300065). Análisis mediante *Jingxin LuxScan 10K-B chip microarray scanner.*	Sangre periférica	4	9	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	ND
Han 2016, China (101)	Estudio observacional. National Natural Science Foundation (China), Beijing Natural Science Foundation y Beijing NOVA Program.	37.573 recién nacidos de la ciudad de Pequín, China.	*Detection Array Kit* (CapitalBio Corporation, Pekín, China). Análisis mediante *xScanTM 10 KB Microarray Scanner* (CapitalBio, Pekín, China).	Sangre de talón	4	9	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	Nº de registro de dispositivo médico (Agencia Estatal de China para Alimentos y Medicamentos): 0903084.
Tang 2016, China (104)	Estudio observacional. No se explicita financiación.	3.331 recién nacidos de etnia Han y de la provincia de Anhui (China).	*SpectroCHIP bioarray* (Sequenom, EE. UU.)	Sangre de talón	4	20	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	ND
He 2018, China (114)	Estudio de pruebas diagnósticas. No se explicita financiación.	2.500 recién nacidos atendidos en el Hospital General de Ningxia, la gran mayoría de etnia Han.	*Jingxin nine genetic deafness gene detection kit* (CapitalBio Corporation, nº 300065, China). Análisis mediante J*ingxin LuxScan 10K-B chip microarray scanner.*	Sangre de talón	4	9	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	ND
Yang 2018, China (117)	Estudio observacional. No se explicita financiación.	2.305 recién nacidos ingresados en la UCIN del Hospital Guang Dong Maternal and Children entre 1/07/2013 y 1/07/2015.	*Detection Array Kit* (CapitalBio Corporation, Pequín, China). Análisis mediante *xScanTM 10 KB Microarray Scanner* (CapitalBio, Pekín, China).	Sangre periférica	4	9	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	N.º de registro de dispositivo médico (Agencia Estatal de China para Alimentos y Medicamentos): 0903084.

Tabla 12. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el análisis de genes individuales (continuación).

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes de la prueba genética	Estado regulatorio
Chen 2019 (119)	Revisión sistemática. Se indica que no se ha recibido financiación.	Recién nacidos de China.	Chip de microarray.	N/A	4	9 / 20 según la publicación	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	N/A
D'Aguillo 2019, EE. UU. (120)	Revisión narrativa. No se explicita financiación.	Recién nacidos y niños con hipoacusia.	CapitalBioMiamiOto microarray.	ND	Se comentan 3	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	30 USD por paciente.	N/A
Dai 2019, China (121)	Estudio observacional. National Key R&D Program, China; National Natural Science Foundation of China; Beijing Natural Science Foundation, China; China Disabled Persons' Federation; Capital's Funds for Health Improvement and Research, China; Fostering Funds of Chinese PLA General Hospital for National Distinguished Young Scholar Science Fund; National Institute on Deafness and Other Communication Disorders	180.469 recién nacidos de Pequín, China.	*Deafness Gene Variant Detection Array Kit* (CapitalBio Corporation, Pekín, China).	Gotas de sangre seca.	4	9	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	ND
Fu 2019, China (122)	Revisión sistemática. Clinical Medical Science and Technology Project of Jiangsu Province Science and Technology Department; Provincial Science and Technology Projects of Jiangsu Province Science and Technology Department.	Recién nacidos con hipoacusia.	Chip de microarray.	N/A	3	6	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	N/A

Tabla 12. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el análisis de genes individuales (continuación).

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes de la prueba genética	Estado regulatorio
Shearer 2019, EE. UU. (33)	Documento de consenso. Health Resources and Services Administration (US Department of Health and Human Services); National Institute on Deafness and Other Communication Disorders.	Recién nacidos en el programa de cribado de hipoacusia neonatal de EE. UU. (NBHS).	Chip de microarray.	Gotas de sangre seca; Sangre periférica; Sangre de talón	13	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	Se estima en 30 USD por muestra.	N/A
Cao 2020, China (130)	Estudio de pruebas diagnósticas. No se explicita financiación.	47.538 recién nacidos atendidos en el Foshan Neonate Disease Screening Center, Foshan Maternity and Children's Healthcare Hospital.	Chip de microarray. PCR y *flow-through hybridization.* Se utiliza el dispositivo *automatic nucleic molecular hybridizer HBHM-3000S* (Hybribio Limited).	Sangre de talón	4	13	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	No
Thorpe 2020, EE. UU. (134)	Revisión narrativa. National Institute for Health - National Institute on Deafness and Other Communication Disorders.	Recién nacidos en el programa de cribado de hipoacusia neonatal de EE. UU. (NBHS).	Chip de microarray.	ND	17	7 a 18 mutaciones.	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	N/A
Zeng 2020, China (135)	Estudio observacional. Se indica que no se ha recibido financiación.	4.205 recién nacidos del Hospital Materno-Infantil de Heyuan (China).	Chip de microarray. PCR y *flow-through hybridization technology platform* (Hybribio, Chaozhou, China).	Sangre periférica	4	13	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	No

Tabla 12. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el análisis de genes individuales (continuación).

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes de la prueba genética	Estado regulatorio
Zhu 2021, China (140)	Estudio observacional. Jiangsu Science and Technology Department, China; the Jiangsu Commission of Health, China; the Nantong Science and Technology Bureau, China.	32.512 recién nacidos en Nantong (China)	*Deafness Gene Variant Detection Array Kit* (CapitalBio Corporation, Pekín, China). Análisis mediante *LuxScan 10K-B Microarray Scanner* (CapitalBio, Beijing, China).	Sangre de talón	4	15	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	38 USD por muestra analizada.	ND
Wen 2023, China (149)	Estudio observacional. National Research and Development Program of China; Capital's Funds for Health Improvement and Research; National Natural Science Foundation of China.	76.460 recién nacidos atendidos en 24 hospitales maternales o infantiles de Pequín entre 01/2019 y 12/2020.	Deafness Gene Variant Detection Array Kit (Capital Bio Corporation, Pekín, China).	Gotas de sangre seca	4	15	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	ND
Wen 2023, China (150)	Revisión narrativa. Capital's Funds for Health Improvement and Research; the National Natural Science Foundation of China.	Recién nacidos sujetos a un programa universal de cribado neonatal de hipoacusia en China	Chip de microarray.	ND	4	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	N/A
Kun 2024, China (154)	Estudio observacional. Key Project on Science and Technology Program of Fujian Health Commission.	77.647 recién nacidos atendidos en centros asistenciales de la ciudad de Putian, China.	*Microarray Detection Kit of Genetic Hearing Loss* (CapitalBio, Cat. No. 300068) Análisis mediante *LuxScan 10K-B Microarray Scanner (*CapitalBio, Beijing, China).	Sangre de talón	4	15	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	ND

Tabla 12. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el análisis de genes individuales (continuación).

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes de la prueba genética	Estado regulatorio
ESPECTROMETRÍA DE MASAS (MALDI-TOF MS)									
Zhang 2013, China (90)	Estudio observacional. National Major Science Research Project; Tianjin Binhai New Area Science and Technology Commission; Beijing Post Doc Innovation and Practice Workstation Project; National Natural Science Foundation of China, Major Project.	58.397 recién nacidos atendidos en un centro hospitalario de Tianjin, China.	MALDI-TOF MS	Sangre	4	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	No (prueba *in-house).*
Chun 2014, Corea del Sur (93)	Estudio de pruebas diagnósticas. Ministry of Science, ICT and Future Planning (Corea del Sur).	1.113 recién nacidos coreanos (laboratorio Green Cross Reference de Yongin).	*MALDI-TOF MS - based minisequencing assay* (TheraTyper-GJB2).	Sangre de talón	1	3	Hipoacusia no sindrómica, patrón de herencia AR.	Coste directo por test (incluye reactivos y personal) es inferior a 30 USD por muestra.	ND
Yao 2014, China (96)	Estudio observacional. The Key Program of Handan and the Science and Technology Support Program of Hebei.	1.000 recién nacidos del Hospital Handan Center (Handan, China) entre 11/2010 y 10/2011.	*MassARRAY system* (Sequenom Inc., San Diego, CA, USA). Análisis mediante *MassARRAY RT software.*	Sangre de cordón umbilical	2	14	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	ND
Li 2015, China (99)	Estudio de pruebas diagnósticas. Key Program of Handan; Science and Technology Support Program of Hebei.	646 recién nacidos atendidos en el Hospital Central de Handan (China).	*MassARRAY system* (Sequenom Inc., San Diego, CA, USA). Análisis mediante *MassARRAY RT realtime software* y *MassARRAY Typer software.*	Sangre de cordón umbilical	4	20	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	ND
Huang 2016, China (102)	Estudio de pruebas diagnósticas. International Technology Cooperation Project of Guizhou Province.	515 recién nacidos atendidos en el People's Hospital (provincia de Guizhou, China).	MALDI-TOF MS	Sangre de cordón umbilical	4	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	Inferior a 50 USD por muestra.	ND

Tabla 12. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el análisis de genes individuales (continuación).

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes de la prueba genética	Estado regulatorio
Peng 2016, China (103)	Estudio observacional. Dongguan Bureau of Science and Technology for the City Key Program of Science and Technology; Science and Technology Planning Project of Guangdong Province.	9.317 recién nacidos de etnia Han (China) atendidos en Children's Hospital of Dongguan o Dongguan People's Hospital.	MALDI-TOF MS	Sangre de talón	4	20	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	ND
Tang 2016, China (104)	Estudio observacional. No se explicita financiación.	3.331 recién nacidos de etnia Han y de la provincia de Anhui (China).	MALDI-TOF MS	Sangre de talón	4	20	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	ND
Chen 2019 (119)	Revisión sistemática. Se indica que no se ha recibido financiación.	Recién nacidos de China.	MALDI-TOF MS	N/A	4	9 / 20 según la publicación	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	N/A
Fu 2019, China (122)	Revisión sistemática. Clinical Medical Science and Technology Project of Jiangsu Province Science and Technology Department; Provincial Science and Technology Projects of Jiangsu Province Science and Technology Department.	Recién nacidos con hipoacusia.	MALDI-TOF MS	N/A	3	6	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	N/A
Shearer 2019, EE. UU. (33)	Documento de consenso. Health Resources and Services Administration (US Department of Health and Human Services); National Institute on Deafness and Other Communication Disorders.	Recién nacidos en el programa de cribado de hipoacusia neonatal de EE. UU. (NBHS).	MALDI-TOF MS	Gotas de sangre seca; Sangre periférica; Sangre de talón	13	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	N/A

Tabla 12. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el análisis de genes individuales (continuación).

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes de la prueba genética	Estado regulatorio
Wang 2019, China (127)	Estudio observacional. Shenzhen Engineering Laboratory for Innovative Molecular Diagnostics; National Natural Science Foundation of China; National Institutes of Health/the National Institute on Deafness and Other Communication Disorders; National Institute for Health Research (NIHR) Manchester Biomedical Research Centre.	12.778 recién nacidos de China	MALDI-TOF MS	Sangre de talón	4	20	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	Se estima entre 32 USD y 48 USD por muestra (variable según la región de China): cubre la parte administrativa de gestionar las pruebas, la recolección de muestras, la prueba genética realizada en laboratorio y la gestión de los resultados.	No
Satterfield 2020, EE. UU. (133)	Revisión de alcance. Se indica que no se ha recibido financiación.	Niños menores de < 2 años de edad	MALDI-TOF MS	Gotas de sangre seca	6	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	N/A
Liu 2021, China (137)	Estudio observacional. Shaoxing Science and Technology Project.	257 recién nacidos que no superan el cribado auditivo y 514 recién nacidos que superan el cribado auditivo.	MALDI-TOF MS	Sangre de talón	4	20	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	No (prueba *in-house*).
Wen 2023, China (150)	Revisión narrativa. Capital's Funds for Health Improvement and Research; the National Natural Science Foundation of China.	Recién nacidos sujetos a un programa universal de cribado neonatal de hipoacusia en China.	MALDI-TOF MS	ND	4	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	N/A

Tabla 12. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el análisis de genes individuales (continuación).

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes de la prueba genética	Estado regulatorio
Zhang 2023, China (151)	Estudio observacional. National Natural Science Foundation of China; Beijing Municipal Natural Science Foundation Youth Projects; Medical Technology Incubation Project for Youth; National Key Research and Development Project.	3.555.336 recién nacidos incluidos en el programa de cribado neonatal de hipoacusia.	MALDI-TOF MS	ND	4	20	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	No
PRUEBAS GENÉTICAS BASADAS EN PCR O ENZIMAS DE RESTRICCIÓN									
Han 2013, China (85)	Estudio de pruebas diagnósticas. National Natural Science Foundation (China).	1.181 recién nacidos chinos atendidos en el Hospital PLA General (Pekín).	*Tetra-primer amplification refractory mutation system PCR* (Tetra-primer ARMS PCR).	Sangre de cordón umbilical	3	4	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	No
Sagong 2013, Corea del Sur (88)	Estudio de pruebas diagnósticas. Basic Science Research Program; National Research Foundation of Korea; Ministry of Education, Science and Technology; Korea Health Technology Research & Development Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea.	139 recién nacidos atendidos en el Hospital Universitario Nacional de Kyungpook (Corea).	*SNaPshot minisequencing reaction.* SNaPshot Multiplex Ready Reaction Mix (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.). Análisis en *ABI 3130xl Genetic Analyzer* (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.) y *GeneMapper v3.7* (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) software.	Células bucales / Sangre periférica	3	7	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	12 USD por muestra, tomando como valor de equivalencia monetaria 1 USD = 1133.90 KRW.	ND
Bliznetz 2014, Rusia / Bielorusia (91)	Estudio de pruebas diagnósticas. No se explicita financiación.	Recién nacidos.	*Amplified fragment length polymorphism (AFLP)* y análisis de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP). Análisis en un *3130 ABI genetic analyzer device* (Applied Biosystems, EE. UU.).	Sangre periférica	1 (GJB2)	6	Hipoacusia no sindrómica, patrón de herencia AR	ND	No

Tabla 12. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el análisis de genes individuales (continuación).

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes de la prueba genética	Estado regulatorio
Chen 2014, China (92)	Estudio de pruebas diagnósticas. National Basic Research Program of China; National Science Foundation of China; Minister of Science and Technology; Eastern Scholar program from Shanghái Institutions of Higher Learning.	6.460 recién nacidos atendidos en el Hospital Xinhua de Shanghái, China.	*High-resolution melting analysis (HRMA).* Análisis en un *LightScanner96 system* (Idaho Technology Inc, USA).	Sangre de talón	1 (GJB2)	1	Hipoacusia no sindrómica, patrón de herencia AR	ND	No
Göpel 2014, Alemania (94)	Estudio observacional. Federal German Ministry of Education and Research.	Recién nacidos con un peso menor a 1,5 kg al nacer.	Técnica TaqMan personalizada. Análisis mediante un *HT7900 thermocycler* (Applied Biosystems, California, EE. UU.).	Células bucales / Sangre de cordón umbilical	1 (MT-RNR1)	1	Hipoacusia no sindrómica.	ND	No
Chen 2015, China (97)	Estudio observacional. The 'Twelfth Five' Key Medical Talent's Project in Science and Education of Jiangsu Province; Jiangsu Provincial Key Discipline Construction Project; Suzhou Key Laboratory of Translational Medicine Project.	5.800 recién nacidos atendidos en el Hospital de Suzhou.	*SNaPshot® Multiplex System* (Life Technologies).	Gotas de sangre seca	3	15	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica.	ND	ND

Tabla 12. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el análisis de genes individuales (continuación).

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes de la prueba genética	Estado regulatorio
Li 2017, China (106)	Estudio de pruebas diagnósticas. Dongguan Bureau of Science and Technology for the City Key Program of Science and Technology; Science and Technology Planning Project of Guangdong Province.	255 recién nacidos atendidos en el Dongguan Children's Hospital y que habían sido analizados mediante MALDI-TOF MS. 225 tenían alteraciones genéticas y 30 eran grupo control.	*PCR-reverse dot blot* (RDB) assay.	Sangre periférica	4	20	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	< 3 USD por muestra.	No, prueba *in-house*.
Wu 2017, Taiwán (109)	Estudio observacional. Ministry of Science and Technology of the Executive Yuan of Taiwan; National Taiwan University Hospital.	5.173 recién nacidos del Hospital Nacional Universitario de Taiwán.	PCR a tiempo real (RT-PCR) y f*luorescence resonance energy transfer hybridization probes*. Análisis en un instrumento *LightCycler 480* (Roche, Basel, Switzerland).	Sangre de talon	3	4	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica.	ND	No, prueba *in-house*.
Yuan 2017, China (110)	Estudio de pruebas diagnósticas. National Natural Science Foundation of China; National Basic Research Program of China; Research Project Foundation of Health and Family Planning Commission of Wuhan City.	101 recién nacidos atendidos en el Hospital de niños de Wuhan (China).	*High-resolution melting analysis* (HRMA). *LightScanner Primer Design Software* (Idaho Technology, EE. UU.) El genotipado mediante HRMA se realiza en un *LightScanner 32 system* (Idaho Technology, EE. UU.).	Sangre periférica	3	5	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica.	ND	ND
Choy 2018, Hong Kong (112)	Estudio de pruebas diagnósticas. Health and Medical Research Fund, Food and Health Bureau, Hong Kong SAR Government.	5.800 recién nacidos atendidos en el Hospital Suzhou.	*SNaPshot Multiplex System* (Thermo Fisher Scientific, EE. UU.)	Sangre	3	15	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica.	ND	ND

Tabla 12. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el análisis de genes individuales (continuación).

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes de la prueba genética	Estado regulatorio
Hao 2018, China (113)	Estudios de pruebas diagnósticas. Se indica que no se ha recibido financiación.	142.417 recién nacidos de Wuhan (China), atendidos en alguno de los 143 hospitales participantes.	PCR a tiempo real (RT-PCR) que realizan con tres kits independientes y uso de una plataforma de genotipado Taqman-MGB.	Sangre de talón	3	4	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica.	ND	ND
Lu 2018, Taiwán (115)	Estudio observacional. National Health Research Institute; Ministry of Science and Technology of Taiwan; National Taiwan University Hospital.	1.716 recién nacidos atendidos en el National Taiwan University Hospital y la clínica Dianthus Maternal Fetal Medicine Clinic.	PCR a tiempo real (RT-PCR) con *fluorescence resonance energy transfer (FRET) hybridization* probes en un *LightCycler 480 instrument* (Roche, Mannheim, Alemania).	Sangre de talon	3	4	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica.	ND	No
Chen 2019 (119)	Revisión sistemática. Se indica que no se ha recibido financiación.	Recién nacidos de China.	*PCR-reverse dot blot (*RDB) assay.	ND	4	9 / 20	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica.	ND	N/A
Lv 2019, China (125)	Estudio observacional. National Natural Science Foundation of China; Obstetric Diseases Translational Medicine Research Center Project of Liaoning Province; Outstanding Scientific Fund of Shengjing Hospital.	Un neonato y sus familiares (3 generaciones)	PCR a tiempo real (RT-PCR) y PCR cuantitativa (qPCR).	Sangre periférica	1 (SMPX)	ND	Hipoacusia no sindrómica	ND	No

Tabla 12. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el análisis de genes individuales (continuación).

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes de la prueba genética	Estado regulatorio
Shearer 2019, EE. UU. (33)	Documento de consenso. Health Resources and Services Administration (US Department of Health and Human Services); National Institute on Deafness and Other Communication Disorders.	Recién nacidos en el programa de cribado de hipoacusia neonatal de EE. UU. (NBHS).	• PCR + RDB 1. PCR a tiempo real (RT-PCR) y *melting curve analysis* de variantes genéticas 2. Ensayos de detección de variantes genéticas • Análisis de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP).	Gotas de sangre seca; Sangre periférica; Sangre de talón	13	115 20 12	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica.	115 variantes: 25 USD por muestra. 20 variantes: 3 USD por muestra 12 variantes genéticas: 10 USD por muestra.	N/A
Zou 2019, China (128)	Estudio observacional. The Science and Technology Program of Guangdong Province, China.	53.033 recién nacidos de los hospitales de Guangdong, Shandong y Sichuan entre 05/2016 y 12/2018.	Técnica de qPCR. Análisis mediante *ABI 7500 FAST Real-Time PCR System* y *SDS software Version 2.3* (Applied Biosystems, EE. UU.).	Sangre de talón	4	20	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica.	ND	ND
Adadey 2020, Ghana (129)	Revisión narrativa. WACCBIP DELTAS PhD fellowship; Africa Regional International Staff/Student Exchange (ARISE) II mobility fund.	Recién nacidos.	Análisis de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP).	ND	1 (GJB2)	1	Hipoacusia no sindrómica, patrón de herencia AR	ND	No
Doerfer 2020, EE. UU. (131)	Estudio observacional. American Hearing Research Foundation.	Pacientes pediátricos, incluyendo recién nacidos.	PCR a tiempo real (RT-PCR) y ensayo TaqMan (genes SLC26A4 y GJB6).	ND	2	4	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	En conjunto con la otra prueba genética: 2.238 USD si se realiza en el centro, 3.180 USD si se realiza fuera del centro.	No

Tabla 12. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el análisis de genes individuales (continuación).

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes de la prueba genética	Estado regulatorio
Satterfield 2020, EE. UU. (133)	Revisión de alcance. Se indica que no se ha recibido financiación.	Niños menores de < 2 años de edad	Digestión mediante enzimas de restricción	Gotas de sangre seca	6	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	N/A
Tang 2021, China (138)	Estudio observacional. Guangxi Medicine and Health Self-financing Research Project	9.506 recién nacidos de la provincia de Guangxi (China).	*Genetic Testing Kit for Hereditary Deafness* (China, ZeeSan, 802005), método *fluorescent PCR melting curve.* Los datos de la secuenciación fueron alineados al *Genome Reference Consortium Human Build 37* (GRCh37/hg19) utilizando el *software Sequencher* (versión 5.1).	Gotas de sangre seca	4	20	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	ND
Yang 2021, China (139)	Estudio de pruebas diagnósticas. Se indica que no se ha recibido financiación.	300 recién nacidos.	Ensayo de secuenciación directa basado en un método de *PCR multiplex amplicon sequencing assay*.	Gotas de sangre seca / Sangre periférica	3	8	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	No, prueba *in-house*
Amin 2022, Iraq (141)	Estudio de pruebas diagnósticas. Se indica que no se ha recibido financiación.	Recién nacidos y controles sanos.	*Multiplex tetra primer amplification mutation system PCR* (T-ARMS-PCR).	Sangre periférica	1 (MT-RNR1)	5	Hipoacusia no sindrómica	ND	No
Chen 2022, China (142)	Estudio observacional. National Natural Science Foundation of China (NSFC); National Key R&D Program of China; Shanghai Municipal Education Commission —Gaofeng Clinical Medicine Grant; Shanghai Key Laboratory of Translational Medicine on Ear and Nose Diseases.	7.398 recién nacidos atendidos en hospitales maternoinfantiles de China.	*High-resolution melting analysis* (HRMA).	Gotas de sangre seca	1 (GJB2)	1	Hipoacusia no sindrómica	ND	No
de la Torre 2022, México (143)	Revisión narrativa. Se indica que no se ha recibido financiación	Recién nacidos con hipoacusia en México.	PCR y análisis de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP).	ND	13	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	N/A

Tabla 12. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el análisis de genes individuales (continuación).

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes de la prueba genética	Estado regulatorio
Wen 2023, China (150)	Revisión narrativa. Capital's Funds for Health Improvement and Research; the National Natural Science Foundation of China.	Recién nacidos sujetos a un programa universal de cribado neonatal de hipoacusia en China	• PCR basadas en fluorescencia y curvas de fusión • Técnica *amplification refractory mutation system* (ARMS)	ND	4	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	N/A
Liu 2024, China (155)	Estudio observacional. The China Postdoctoral Fund Project; Youth Science and Technology Talent Support Project in Jiangsu Province; the Postdoctoral Fund Project in Nanjing; Maternal and child health "young talents" project; National Natural Science Foundation of China; the Postdoctoral Fund Project in Jiangsu Province; Jiangsu Maternal and Child Health Research Association; Jiangsu Provincial People's Hospital Excellent Young and Middle aged Talent Support Program Project.	2.488 recién nacidos de la provincia de Jiangsu.	*Multicolor melting curve analysis* (MMCA).	Sangre de talón	4	21	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	Aproximadamente 5 dólares por muestra y 3-4 horas por lote.	No, prueba *in-house*.
SECUENCIACIÓN DIRECTA O SANGER									
Linden 2013, Reino Unido (87)	Revisión narrativa. Department of Health for England, National Institute for Health Research, Great Ormond Street Hospital Children's Charity (GOSHCC), Wellcome Trust, Deafness Research UK.	Recién nacidos tratados en el *NHS Newborn Hearing Screening Programme* (Reino Unido).	Secuenciación Sanger.	N/A	6	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	0,10 USD por cada 1.000 bases.	N/A

Tabla 12. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el análisis de genes individuales (continuación).

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes de la prueba genética	Estado regulatorio
Sommen 2013, Bélgica (89)	Revisión narrativa. Action on Hearing Loss (RNID).	Recién nacidos	Secuenciación Sanger.	N/A	7	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	Entre 100 € y 2.000 € dependiendo del tamaño del gen a secuenciar. La secuenciación de 47 genes de hipoacusia podría costar unos 10.000 €.	N/A
Yao 2014, China (96)	Estudio observacional. The Key Program of Handan and the Science and Technology Support Program of Hebei.	1.000 recién nacidos del Hospital Handan Center (Handan, China) entre 11/2010 y 10/2011.	Secuenciación Sanger. Secuenciación del gen MT-RNR1 mediante cebadores comerciales de Shanghai Invitrogen Biotechnology Co., Ltd. Análisis mediante el *ABI3730XL automated sequencer* (Applied Biosystems, Foaster City, CA, EE. UU.) y el Sequencher Demo 3.0 and Mutation Surveyor Demo V4.0.	Sangre de cordón umbilical	1	2	Hipoacusia no sindrómica.	ND	No (prueba *in-house*).
Benito-Orejas 2015, España (6)	Revisión narrativa. No se explicita financiación.	Recién nacidos.	Secuenciación directa.	ND	4	ND	Hipoacusia no sindrómica.	ND	N/A
Chu 2015, Taiwán (98)	Estudio de pruebas diagnósticas. Department of Health (Taipei City Government); the Health Promotion Administration (Ministry of Health and Welfare in Taiwan); Taipei City Hospital.	26 recién nacidos con hipoacusia unilateral o bilateral.	Secuenciación directa. Análisis en un ABI 3730XL sequencer con reactivos BigDye (Life Technologies, Carlsbad, EE. UU.). Los resultados se analizan mediante el sistema Polyphred/ Phrap/Consed y se compara la secuencia con los datos de la base de datos GenBank o RefSeq.	Sangre	9	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica.	ND	No

Tabla 12. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el análisis de genes individuales (continuación).

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes de la prueba genética	Estado regulatorio
Fu 2016, China (100)	Estudio observacional. National Natural Science Foundation of China; Key Projects of Guangxi Health Department; Guangxi Natural Science Foundation Program.	192 recién nacidos con hipotiroidismo congénito e identificados en el cribado neonatal de hipotiroidismo en la región de Guangxi Zhuang (China).	Secuenciación directa. Análisis en la plataforma *Illumina Amplicon Viewer* (Illumina, EE. UU.).	Sangre periférica	1 (SLC26A4)	N/A	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica.	ND	No
Du 2017, China (105)	Estudio observacional. Beijing Natural Science Foundation; Beijing Municipal Science and Technology Commission.	582 recién nacidos del Hospital de Tongren (China).	Secuenciación directa.	Sangre periférica	4	9	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica.	ND	No
Parzefall 2017, Austria (107)	Estudio observacional. MedEl Corporation (Innsbruck, Austria); Oesterreichische Nationalbank.	56 recién nacidos y niños con o sin historial de hipoacusia.	Secuenciación directa.	Sangre periférica	1 (GJB2)	N/A	Hipoacusia no sindrómica	ND	No, prueba *in-house.*
Valido-Quintana 2017, España (108)	Estudio observacional. No se explicita financiación.	35 recién nacidos de la C. A. Islas Canarias incluidos en el programa de cribado de la hipoacusia neonatal y con historial familiar de hipoacusia en la infancia.	Secuenciación directa.	ND	2	3	Hipoacusia no sindrómica	ND	No, prueba *in-house.*
D'Aguillo 2019, EE. UU. (120)	Revisión narrativa. No se explicita financiación.	Recién nacidos y niños con hipoacusia.	Secuenciación Sanger.	ND	Se comentan 3	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	N/A

Tabla 12. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el análisis de genes individuales (continuación).

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes de la prueba genética	Estado regulatorio
Fu 2019, China (122)	Revisión sistemática. Clinical Medical Science and Technology Project of Jiangsu Province Science and Technology Department; Provincial Science and Technology Projects of Jiangsu Province Science and Technology Department.	Recién nacidos con hipoacusia.	Secuenciación directa.	ND	3	6	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica.	ND	No
Ganaha 2019, Japón (123)	Estudio observacional. Japan Society for the Promotion of Science (JSPS); Miyazaki University Hospital.	7 pacientes de cuatro familias no relacionadas entre sí.	Secuenciación Sanger.	Sangre periférica	Se detalla 1 (OTOG)	Se detalla 1 (c.330C>G)	Hipoacusia no sindrómica.	ND	No
Lv 2019, China (125)	Estudio observacional. National Natural Science Foundation of China; Obstetric Diseases Translational Medicine Research Center Project of Liaoning Province; Outstanding Scientific Fund of Shengjing Hospital.	Un neonato y sus familiares (tres generaciones)	Secuenciación Sanger. Secuenciación del gen SMPX mediante *primers* (cebadores) específicos.	Sangre periférica.	Se detalla 1 (SMPX)	ND	Hipoacusia no sindrómica.	ND	No
Raymond 2019, EE. UU. (126)	Estudio observacional. Se indica que no se ha recibido financiación.	192 bebés de 0 a 1 año de edad.	Secuenciación directa.	Sangre periférica	3	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica.	ND	ND
Shearer 2019, EE. UU. (33)	Documento de consenso. Health Resources and Services Administration (US Department of Health and Human Services); National Institute on Deafness and Other Communication Disorders.	Recién nacidos en el programa de cribado de hipoacusia neonatal de EE. UU. (NBHS).	Secuenciación Sanger.	Gotas de sangre seca; Sangre periférica; Sangre de talón	13	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	No

Tabla 12. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el análisis de genes individuales (continuación).

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes de la prueba genética	Estado regulatorio
Wang 2019, China (127)	Estudio observacional. Shenzhen Engineering Laboratory for Innovative Molecular Diagnostics; National Natural Science Foundation of China; National Institutes of Health/the National Institute on Deafness and Other Communication Disorders; National Institute for Health Research (NIHR) Manchester Biomedical Research Centre.	12.778 recién nacidos de China	Secuenciación Sanger.	Sangre de talón	4	20	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	No
Doerfer 2020, EE. UU. (131)	Estudio observacional. American Hearing Research Foundation.	Pacientes pediátricos, incluidos recién nacidos.	Secuenciación Sanger. Se secuencian los genes GJB2 y MT-RNR1.	ND	2	4	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	En conjunto con la otra prueba genética: 2.238 USD si se realiza en el centro, 3.180 USD si se realiza fuera del centro.	No, prueba *in-house*.
Satterfield 2020, EE. UU. (133)	Revisión de alcance. Se indica que no se ha recibido financiación.	Niños menores de 2 años de edad	Secuenciación directa	Gotas de sangre seca	6	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	N/A
Thorpe 2020, EE. UU. (134)	Revisión narrativa. National Institute for Health - National Institute on Deafness and Other Communication Disorders.	Recién nacidos en el programa de cribado de hipoacusia neonatal de EE. UU. (NBHS).	Secuenciación Sanger.	ND	17	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	ND
Tang 2021, China (138)	Estudio observacional. Guangxi Medicine and Health Self-financing Research Project.	9.506 recién nacidos de la provincia de Guangxi (China).	Secuenciación Sanger.	Gotas de sangre seca	4	20	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	ND

Tabla 12. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el análisis de genes individuales (continuación).

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes de la prueba genética	Estado regulatorio
de la Torre 2022, México (143)	Revisión narrativa. Se indica que no se ha recibido financiación.	Recién nacidos con hipoacusia en México.	Secuenciación Sanger.	ND	Se comentan 13	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	ND
Luo 2022, China (144)	Estudio observacional. Provincial Health Commission Program (Jiangxi); Jiangxi Provincial Key Laboratory of Birth Defect for Prevention and Control; National Natural Science Foundation of China; Postgraduate Innovation Special Fund Project of Jiangxi Province.	24.349 recién nacidos del Hospital Jiangxi Maternal and Child Health.	Secuenciación Sanger.	Sangre de talón	2	15	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	No
Zhu 2022, China (146)	Estudio observacional. No se explicita financiación.	8.078 recién nacidos atendidos en el Hospital Infantil de la Universidad de Fudan (Shanghái, China) e ingresados en la UCIN.	Secuenciación Sanger.	Sangre periférica	ND	ND	ND	ND	No
Ketterer 2023, Alemania (148)	Estudio observacional. Projekt DEAL.	Se analizan bebés de 22 familias, incluyendo conjuntos de hermanos, tras detectar un primer hermano con hipoacusia.	Secuenciación directa.	Sangre de cordón umbilical	3	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	No, prueba *in-house*.

Tabla 12. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el análisis de genes individuales (continuación).

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes de la prueba genética	Estado regulatorio
NGS									
Cai 2021, China (136)	Estudio de pruebas diagnósticas. Science and Technology Department of Zhejiang Province Government (China).	5.120 recién nacidos.	Secuenciación mediante nanobolas de ADN en una plataforma MGISEQ-2000.	Sangre de talón	22	159	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	No
Zhao 2023, China (153)	Estudio observacional. Science and Technology of Gannan Medical University, China; Science and Technology Program of Jiangxi Provincial Health Commission, China; Science and Technology Program of Ganzhou, China.	119.606 recién nacidos en 156 hospitales generales y hospitales materno-infantiles de Ganzhou (Jiangxi, China).	Secuenciación de alto rendimiento (h*igh-throughput sequencing*) mediante secuenciador BGISEQ-500.	Sangre de cordón umbilical / Sangre periférica	4	20	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	ND
OTRAS PRUEBAS GENÉTICAS									
Zou 2019, China (128)	Estudio observacional. The Science and Technology Program of Guangdong Province, China.	53.033 recién nacidos atendidos en hospitales de Guangdong, Shandong y Sichuan entre 05/2016 y 12/2018.	Suspension array analysis, basado en la técnica Luminex xMAP. Análisis en un citómetro de flujo Luminex MagPrix.	Sangre de talón	4	20	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica.	ND	ND
Satterfield 2020, EE. UU. (133)	Revisión de alcance. Se indica que no se ha recibido financiación.	Niños menores de 2 años de edad	Análisis de variantes genéticas mediante cromatografía líquida	Gotas de sangre seca	6	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	N/A

Nota **Tabla 12**. ND: no disponible. N/A: no aplica.

Tabla 13. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el uso de paneles genéticos analizados mediante secuenciación de nueva generación (NGS).

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Resultados del estudio						
			Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes económicos	Estado regulatorio
Lim 2013, EE. UU. (86)	Estudio observacional. Empresa privada MEDNAX Pediatric Medical Group.	Neonatos (< 14 días de edad), nacidos con más de 34 semanas de embarazo.	Panel genético SoundGene®.	Sangre periférica	5	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	ND
Linden 2013, Reino Unido (87)	Revisión narrativa. Department of Health for England, National Institute for Health Research, Great Ormond Street Hospital Children's Charity (GOSHCC), Wellcome Trust, Deafness Research UK.	Recién nacidos tratados en el *NHS Newborn Hearing Screening Programme* del Reino Unido.	Técnicas: Agilent SureSelect y NimbleGen. Panel OtoSCOPE (*Otological Sequence Capture Of Pathogenic Exons*, Universidad de Iowa)	NA	252 (Panel OtoSCOPE)	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	454 Roche: 0,02 USD/1.000 bases. Illumina o SOLiD (ABI Life Tecnologies): 0,001 USD por 1.000 bases. Equipamento: 500.000 USD a 1.000.000 USD (equivale a 340.000 – 680.000 €). Otogenetics Corporation: NGS de Illumina + targeted sequence capture de 84 genes asociados a hipoacusia por 500 USD / muestra.	N/A
Sommen 2013, Bélgica (89)	Revisión narrativa. Action on Hearing Loss (RNID).	Recién nacidos.	ND	ND	ND	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	N/A

Tabla 13. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el uso de paneles genéticos analizados mediante secuenciación de nueva generación (NGS) (continuación).

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Resultados del estudio						
			Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes económicos	Estado regulatorio
Benito-Orejas 2015, España (6)	Revisión narrativa. No se explicita financiación.	Recién nacidos.	ND	ND	ND	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	N/A
Cabanillas 2018, España (111)	Estudio de pruebas diagnósticas. Fundación María Cristina Masaveu Peterson. Fundación de la Universidad de Oviedo.	50 pacientes, incluyendo 7 pacientes con hipoacusia neonatal	Panel OTOgenics	Sangre periférica	199	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	ND
Shearer 2018, EE. UU. (156)	Estudio de pruebas diagnósticas. National Institutes of Health, National Institute on Deafness and Other Communication Disorders.	4 pacientes, tres pacientes con hipoacusia neonatal	Panel OtoSCOPE v.4 / v.5 (U. de Iowa)	Gotas de sangre seca	152	NA	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	ND
Zhao 2018, China (118)	Estudio observacional. Natural Science Foundation of Guangdong Province, China; National Key Research and Development Program of China; Medical Scientific Research Foundation of Guangdong Province, China; Key Scientific and Technological Project of Meizhou People's Hospital (Huangtang Hospital) China.	1.252 recién nacidos atendidos en el Hospital Meizhou People's (Huangtang Hospital) entre mayo de 2016 y enero de 2018.	Ion Plus Fragment Library Kit (Life Technologies)	Sangre de cordon umbilical; Sangre periférica	18	100	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	ND

Tabla 13. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el uso de paneles genéticos analizados mediante secuenciación de nueva generación (NGS) (continuación).

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Resultados del estudio						
			Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes económicos	Estado regulatorio
D'Aguillo 2019, EE. UU. (120)	Revisión narrativa. No se explicita financiación.	Recién nacidos y niños con hipoacusia.	ND	ND	Se comentan 3	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	Se estiman unos costes de los paneles genéticos disponibles comercialmente para analizar entre 29 y 129 genes de entre 596 USD y 3.800 USD. Otros autores estiman costes de 580 USD por panel u 8 USD por amplicón + el consejo genético a 35 USD/hora y el genetista a 56 USD/hora.	N/A
Liu 2019, China (124)	Estudio observacional. Dongguan Social development project (Dongguan, China).	1.315 recién nacidos que no superaron el cribado auditivo neonatal y 1000 recién nacidos seleccionados aleatoriamente en el Hospital Maternal de Dongguan.	Panel de cribado genético de hipoacusia de CapitalBio Genomics Inc. Utiliza tecnología Ion Torrent™.	Gotas de sangre seca	18	101	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	N/A
Raymond 2019, EE. UU. (126)	Estudio observacional. Se indica que no se ha recibido financiación.	192 bebés de 0 a 1 año de edad.	Hearing Loss Panel (EGL Genetics, EE. UU.)	Sangre periférica	131	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	Se indican unos costes de 600 USD a 3.800 USD.	N/A

Tabla 13. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el uso de paneles genéticos analizados mediante secuenciación de nueva generación (NGS) (continuación).

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Resultados del estudio						
			Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes económicos	Estado regulatorio
Shearer 2019, EE.UU. (33)	Documento de consenso. Health Resources and Services Administration (US Department of Health and Human Services); National Institute on Deafness and Other Communication Disorders.	Recién nacidos en el programa de cribado de hipoacusia neonatal de EE.UU. (NBHS).	*Panel OtoSCOPE* (U. de Iowa)	Gotas de sangre seca; Sangre periférica; Sangre de talón	252	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	Se estima entre 1.500 USD y 5.000 USD por test.	N/A
Thorpe 2020, EE.UU. (134)	Revisión narrativa. National Institute for Health - National Institute on Deafness and Other Communication Disorders.	Recién nacidos en el programa de cribado de hipoacusia neonatal de EE.UU. (NBHS).	12 paneles disponibles en EE.UU: • Blueprint Genetics Comprehensive Hearing Loss and Deafness Panel (Blueprint Genetics) • GeneDx Hearing Loss Test (GeneDx) • Hereditary Hearing Loss and Deafness Panel (Prevention Genetics) • Comprehensive Hearing Loss Panel (sema4) • Fulgent Comprehensive Hearing Loss NGS Panel (Fulgent Genetics) • OtoGenomeTM (Partners Healthcare) • OtoSeq (Cincinnati Children's Hospital Medical Center Laboratory of Genetics and Genomics) • OtoSCOPE (version 9) (Molecular Otolaryngology and Renal Research Laboratories, University of Iowa) • Hearing Loss Panel (EGL Genetics) • Hearing Loss Sequencing Panel (Greenwood Genetic Center) • Expanded Hearing Loss Panel (ARUP Laboratories).	ND	239 150 202 92 167 110 23 252 131 91 56	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	N/A

Tabla 13. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el uso de paneles genéticos analizados mediante secuenciación de nueva generación (NGS) (continuación).

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Resultados del estudio						
			Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes económicos	Estado regulatorio
Zhu 2021, China (140)	Estudio observacional. Jiangsu Science and Technology Department, China; the Jiangsu Commission of Health, China; the Nantong Science and Technology Bureau, China.	32.512 recién nacidos en Nantong (China)	Panel NGS de CapitalBio (China)	Sangre de talón	228	NA	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	300 USD por muestra.	ND
de la Torre 2022, México (143)	Revisión narrativa. Se indica que no se ha recibido financiación.	Recién nacidos con hipoacusia en México	ND	ND	Se comentan 13	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	N/A
Luo 2022, China (144)	Estudio observacional. Provincial Health Commission Program (Jiangxi); Jiangxi Provincial Key Laboratory of Birth Defect for Prevention and Control; National Natural Science Foundation of China; Postgraduate Innovation Special Fund Project of Jiangxi Province.	24.349 recién nacidos del Hospital Jiangxi Maternal and Child Health	Se utiliza el *Combined Probe-Anchored Synthesis Kit*.	Sangre de talón	4	20	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	ND
Zhu 2022, China (146)	Estudio observacional. No se explicita financiación.	8.078 recién nacidos atendidos en el Hospital Infantil de la Universidad de Fudan (Shanghái, China) e ingresados en la UCIN.	*Agilent ClearSeq Inherited Disease panel kit* (Agilent Technologies)	Sangre periférica	2.742 (detallan 5)	Detallan 13	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	250 USD por muestra.	ND

Tabla 13. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en el uso de paneles genéticos analizados mediante secuenciación de nueva generación (NGS) (continuación).

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Resultados del estudio						
			Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Número de mutaciones	Tipo de hipoacusia	Costes económicos	Estado regulatorio
Imizcoz 2023, España (147)	Estudio observacional. Cooperation Program Interreg V-B Southwest Europe through the European Regional Development Fund (ERDF).	Cohorte retrospectiva: 134 pacientes con hipoacusia infantil. Cohorte prospectiva: 21 pacientes con hipoacusia neonatal.	Panel de NGS del proyecto GHELP (Universidad de Navarra)	Células bucales / Sangre periférica	179	NA	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	ND
Wen 2023, China (150)	Revisión narrativa. Capital's Funds for Health Improvement and Research; the National Natural Science Foundation of China.	Recién nacidos sujetos a un programa universal de cribado neonatal de hipoacusia en China	ND	ND	Se detallan 4	ND	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	N/A
Zhang 2023, China (152)	Estudio observacional. Key Discipline of Maternal and Child Health of Jiangsu Province.	93 recién nacidos a término con bajo peso al nacer (<2.500 gramos).	Panel Angel Care (BGI)	Gotas de sangre seca	159, detallan 5	Detallan 6	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	ND

Nota **Tabla 13**. ND: no disponible. N/A: no aplica.

Tabla 14. Características principales de las pruebas genéticas de hipoacusia basadas en la secuenciación masiva del exoma o del genoma.

Identificación estudio	Diseño del estudio y financiación	Población	Resultados del estudio					
			Detalles prueba genética	Material biológico	Número de genes	Tipo de hipoacusia	Costes económicos	Regulación
Sheppard 2018, EE. UU (116)	Estudio de pruebas diagnósticas. National Institutes of Health/National Human Genome Research Institute (Clinical Sequencing Exploratory Research Consortium); National Institute of General Medical Sciences.	43 recién nacidos con hipoacusia.	*Kit SureSelect version 4 capture* (Agilent, Santa Clara, EE. UU.). Secuenciador HiSeq 2500 (Illumina, San Diego, EE. UU.).	Sangre periférica.	NA	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	ND
Ganaha 2019, Japón (123)	Estudio observacional. Japan Society for the Promotion of Science; Miyazaki University Hospital.	7 pacientes de cuatro familias no relacionadas entre sí	*Kit SureSelect Human All Exon V6* (Agilent Technology, Santa Clara, EE. UU.). Secuenciador HiSeq 2500 (Illumina, San Diego, EE. UU.).	Sangre periférica.	Se detalla 1 (OTOG)	Hipoacusia no sindrómica	ND	ND
Lv 2019, China (125)	Estudio observacional. National Natural Science Foundation of China; Obstetric Diseases Translational Medicine Research Center Project of Liaoning Province; Outstanding Scientific Fund of Shengjing Hospital.	Un neonato y sus familiares (3 generaciones)	*xGen® Exome Research Panel v1.0,* (Integrated DNA Technologies, EE. UU.). Secuenciador HiSeq X10 (Illumina, San Diego, EE. UU.).	Sangre periférica.	Se detalla 1 (SMPX)	Hipoacusia no sindrómica	494 € (cuatro reacciones), sin incluir equipamiento y personal.	ND
Shearer 2019, EE. UU.	Documento de consenso. Health Resources and Services Administration (US Department of Health and Human Services); National Institute on Deafness and Other Communication Disorders.	Neonatos en el programa de cribado de hipoacusia neonatal de EE. UU.	ND	Gotas de sangre seca; Sangre periférica; Sangre de talón	Se detallan 13	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	ND
Downie 2020, Australia	Estudio observacional. State Government of Victoria (Department of Health and Human Services); Melbourne Genomics Health Alliance.	Recién nacidos con hipoacusia entre 2016 y 2017 en Victoria (Australia).	SureSelect Clinical Research Exome V.1 (Agilent, Santa Clara, EE. UU.). Secuenciador HiSeq4000 o NextSeq500 (Illumina, San Diego, EE. UU.).	Sangre periférica.	146 145 222	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	ND
De la Torre-González 2022, México	Revisión narrativa. Se indica que no se ha recibido financiación.	Recién nacidos con hipoacusia en México.	ND	ND	Se detallan 13	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	ND
Xiang 2022, China	Estudio de pruebas diagnósticas. No se explicita financiación.	Recién nacidos.	Panel de fabricación propia. Secuenciador MGISEQ-2000 (MGI Tech, China).	Sangre de talón	84	Hipoacusia sindrómica y no sindrómica	ND	No, pilotaje de panel propio.

Nota **Tabla 14**. ND: no disponible.

V.1.4 Grado de implementación de las pruebas genéticas en España

La revisión panorámica de la literatura ha permitido identificar 74 publicaciones que han aportado información sobre pruebas genéticas de la hipoacusia. De las 74 publicaciones, como se ha descrito previamente, cuatro han sido realizadas en España (**Tabla 10)**: **Benito-Orejas *et al.*** 2015 (6), **Valido Quintana *et al.*** 2017 (108), **Cabanillas *et al.*** 2018 (111) e **Imizcoz, *et al.*** 2023 (147). Las publicaciones han sido un estudio de pruebas diagnósticas (111), dos estudios observacionales (6, 108) y una revisión narrativa (147). Tres de las cuatro publicaciones han evaluado el uso de paneles basados en NGS para la hipoacusia (6, 111, 147), mientras que dos han mencionado técnicas de análisis de genes individuales (6, 108), que en ambos casos han sido técnicas de secuenciación directa.

El análisis del grado de implementación de las pruebas genéticas reseñadas ha permitido identificar el uso de una técnica de secuenciación directa mediante PCR y electroforesis de alta resolución en RN de las islas Canarias (108). También ha sido posible identificar dos paneles concretos basados en la NGS en el contexto español: el panel OTOgenics™ (111) y el panel GHELP (147).

- Panel NGS OTOgenics™: se ha podido determinar que el panel de NGS OTOgenics, desarrollado en el Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias (IMOMA) en conjunto con la empresa Dreamgenics, se utiliza en las CC. AA. de Asturias y Cantabria. Este panel ha presentado un total de dos versiones experimentales (v1 y v2) y dos versiones clínicas (v3 y v4). Se ha podido determinar que la versión 3 del panel está formada por 196 genes y la versión 4 por un total de 229 genes.

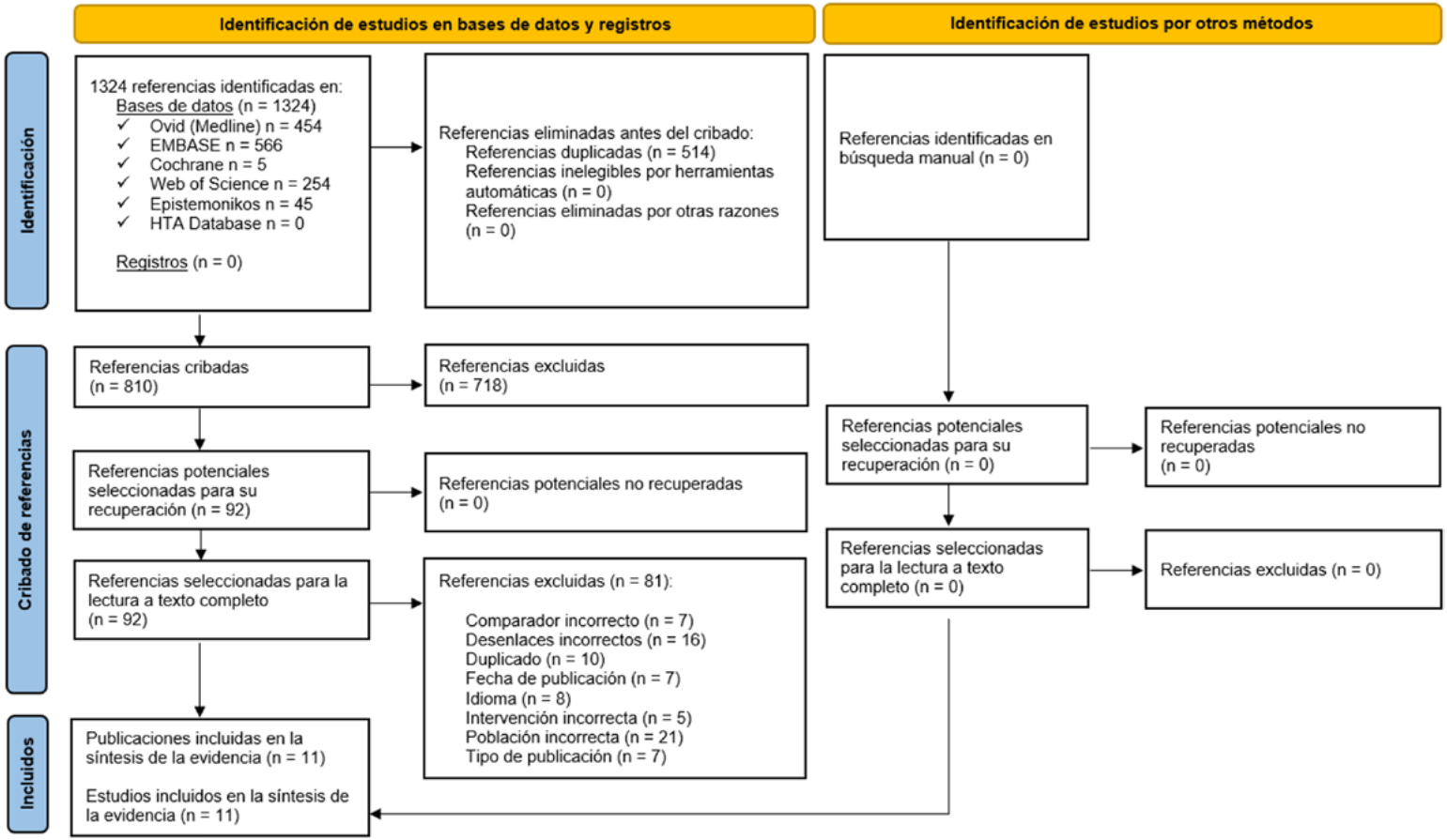
- Panel NGS GHELP: el panel de NGS GHELP incluye 180 genes y ha sido desarrollado en el marco del proyecto GHELP financiado por el programa *Interreg Sudoe* (Fondo Europeo de Desarrollo Regional, FEDER, Unión Europea), impulsado por la Universidad de Navarra con la colaboración de la empresa Dreamgenics. Se utiliza en las CC. AA. de Navarra y País Vasco.

V.2 Resultados de la revisión sistemática sobre la utilidad diagnóstica, la eficacia, la efectividad y la seguridad clínica de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia

V.2.1 Resultados de la búsqueda

La búsqueda bibliográfica en las bases de datos para dar respuesta a los objetivos específicos 2 y 3 recuperó un total de 1324 referencias, de las cuales 810 fueron referencias únicas. Después del proceso de cribado por título y resumen se seleccionaron un total de 92 referencias para la recuperación del texto completo. Tras el cribado del texto completo de los documentos, se excluyeron un total de 81 referencias por no cumplir los criterios de selección preestablecidos (**Tabla 6** y **Tabla 7**). El listado completo de las publicaciones excluidas tras la lectura del texto completo puede consultarse en la **Tabla A7** del **Anexo 1.4.** Tras la exclusión de referencias una vez leído el texto completo de los documentos, finalmente se incluyeron un total de 11 referencias en la revisión sistemática de la literatura. La **Figura 3** presenta el diagrama de flujo PRISMA con los resultados de la búsqueda bibliográfica realizada.

Figura 3. Diagrama descriptivo PRISMA sobre la utilidad diagnóstica, la eficacia, la efectividad clínica y la seguridad de las pruebas genéticas de hipoacusia.



Nota **Figura 3:** diagrama adaptado y modificado de **Page, M. J. *et al.*** (72).

V.2.2 Descripción y calidad de las publicaciones incluidas

V.2.2.1 Descripción de las publicaciones incluidas

En la revisión sistemática realizada para evaluar la utilidad diagnóstica, la eficacia, la efectividad clínica y la seguridad clínica del uso de pruebas genéticas para conocer la etiología genética de la hipoacusia se han incluido un total de 11 publicaciones científicas. Las 11 publicaciones incluidas han sido: **Chen *et al.***, 2014 (92); **Chun *et al.*** 2014 (93); **Han *et al.***, 2013 (85); **Hao *et al.***, 2018 (113); **He *et al.***, 2018 (114); **Huang *et al.***, 2016 (102); **Li *et al.***, 2017 (106); **Sagong *et al.***, 2013 (88); **Xiang *et al.***, 2022 (145); **Yang *et al.***, 2021 (139) y **Yuan *et al.***, 2017 (110). Nueve publicaciones fueron realizadas en China (81,8 %) (85, 92, 102, 106, 110, 113, 114, 139, 145) y las otras dos en Corea del Sur (18,2 %) (88, 93). No se localizaron publicaciones realizadas en Europa. Todos los estudios presentaron el diseño de estudio de pruebas diagnósticas.

Diez publicaciones han evaluado una prueba genética para el análisis de genes individuales:

- Chips de microarray: **He *et al.***, 2018 (114).
- Espectrometría de masas (MALDI-TOF MS): **Chun *et al.*** 2014 (93) y **Huang *et al.***, 2016 (102).
- Pruebas genéticas basadas en PCR o enzimas de restricción: **Chen *et al.***, 2014 (92), **Han *et al.***, 2013 (85), **Hao *et al.***, 2018 (113), **Li *et al.***, 2017 (106), **Sagong *et al.***, 2013 (88), **Yang *et al.***, 2021 (139) y **Yuan *et al.***, 2017 (110).
- Secuenciación directa o Sanger, NGS u otras pruebas genéticas: no se ha localizado evidencia científica.

Una publicación ha presentado una prueba genética basada en la secuenciación masiva del genoma (145). Ninguna publicación ha presentado la utilidad diagnóstica de una prueba genética basada en un panel de genes mediante NGS o basada en la secuenciación masiva del exoma.

Las 11 publicaciones incluidas en la síntesis de la evidencia han analizado un total de 85 genes y 24 mutaciones diferentes (**Tabla 15**). El número de genes evaluados en las publicaciones ha sido de entre uno y 84. El número de mutaciones analizadas en las publicaciones ha sido de entre una y 20. La mayor parte de las publicaciones se han dirigido a evaluar genes relacionados con las hipoacusias no sindrómicas (GJB2, GJB3, MT-RNR1), si bien debe considerarse que el gen SLC26A4 puede relacionarse tanto con una hipoacusia no sindrómica como una hipoacusia sindrómica (síndrome de Pendred).

Tabla 15. Genes y mutaciones evaluadas en las publicaciones sobre la utilidad diagnóstica de las pruebas genéticas de la hipoacusia.

Genes y mutaciones evaluadas			
Genes evaluados: ABHD12, ACTG1, ADGRVI1, AIFM1, BCS1L, BSND, CABP2, CDC14A, CDH23, CEP78, CHD7, CIB2, CISD2, CLDN14, CLPP, CLRN1, COL11A2, DIAPH1, ESPN, ESRRB, EYA1, EYA4, FGF3, GATA3, GIPC3, GJB2, GJB3, GPSM2, GRHL2, GRXCR1, GSDME, HSD17B4, ILDR1, KCNQ1, KCNQ4, LARS2, LHFPL5, LOXHD1, LROMT, MARVELD2, MITF, MPZL2, MT-RNR1, MT-TS1, MYH9, MYO15A, MYO3A, MYO6, MYO7A, OTOA, OTOF, OTOG, OTOGL, PAX3, PCDH15, PDZD7, PJVK, POU3F4, POU4F3, PRPS1, PTPRQ, RDX, S1PR2, SIX1, SLC17A8, SLC26A4, SLC52A2, SLC52A3, SLITRK6, SMPX, SOX10, STRC, TBC1D24, TECTA, TIMM8A, TMC1, TMIE, TMPRSS3, TPRN, TRIOBP, USH1C, USH1G, USH2A, WFS1, WHRN.			
Mutaciones evaluadas			
Gen GJB2	Gen GJB3	Gen MT-RNR1	Gen SLC26A4
c.35delG, c.109G>A (p.V37I), c.167delT, c.176_191del16, c.235delC, c.299_300delAT.	538C>T, c.547G>A.	mt.1494C>T, mt.1555A>G.	c.281C>T, c.439A>G, c.589G>A, c.919-2A>G (IVS7-2A>G), c.1149+3A>G, c.1174A>T, c.1226G>A, c.1229C>T, c.1707+5G>A, c.1975G>C, c.2027T>A, c.2162C>T, c.2168A>G, IVS15+5G>A.	

Seis publicaciones han evaluado una prueba genética comercializada (88, 92, 93, 110, 113, 114) y cinco han analizado una prueba genética desarrollada in-house (85, 102, 106, 139, 145). A continuación, se presentan las características de cada publicación de manera resumida y siguiendo un orden alfabético descendente del primer apellido, y la tabla de evidencia con la información extraída de cada una de ellas se presenta en el **Anexo 3.2** (**Tabla A13**).

1. Chen *et al.*, 2014 (92)

Estudio de pruebas diagnósticas desarrollado en China y publicado el año 2014. Este estudio ha tenido como objetivo evaluar una prueba genética basada en PCR, concretamente con la metodología HRMA para el cribado de la hipoacusia neonatal a gran escala. El comparador ha sido una prueba genética basada en la secuenciación directa. En esta publicación se ha analizado un único gen (GJB2) y una única variante patogénica (c.109G>A).

2. Chun *et al.* 2014 (93)

Estudio de pruebas diagnósticas desarrollado en Corea del Sur y publicado el año 2014. Su objetivo fue evaluar el rendimiento diagnóstico de una prueba genética basada en la metodología TheraTyper-GJB2, derivada a su vez de una técnica basada en la espectrometría de masas (MALDI-TOF MS). Se ha hecho uso de dos comparadores: uno interno mediante estándares de referencia y una prueba genética basada en la secuenciación directa. En esta publicación se ha analizado un único gen (GJB2) y tres mutaciones.

3. Han *et al.*, 2013 (85)

Estudio de pruebas diagnósticas desarrollado en China y publicado el año 2013, cuyo objetivo fue desarrollar un método que fuera sencillo y sirviera para el cribado de alteraciones genéticas relacionadas con la hipoacusia neonatal. La prueba genética evaluada fue una tipología de PCR (tetra-primer amplification refractory mutation system [tetra-primer ARMS] PCR). El comparador ha sido una prueba genética basada en la secuenciación Sanger. En esta publicación se han analizado tres genes (GJB2, SLC26A4, MT-RNR1) y cuatro mutaciones.

4. Hao *et al.*, 2018 (113)

Estudio de pruebas diagnósticas desarrollado en China y publicado el año 2018. Este estudio tuvo como objetivo generar una plataforma para el cribado genético neonatal mediante el uso de una prueba genética basada en una RT-PCR y el uso de una plataforma de genotipado TaqMan. Se ha hecho uso de dos comparadores, uno ha sido una prueba genética basada en la secuenciación Sanger y otro mediante la técnica de tetra-primer ARMS. En esta publicación se han analizado tres genes (GJB2, SLC26A4, MT-RNR1) y cuatro mutaciones.

5. He *et al.*, 2018 (114)

Estudio de pruebas diagnósticas desarrollado en China y publicado el año 2018. Este estudio ha tenido como objetivo evaluar una prueba genética basada en la hibridación y amplificación de las mutaciones genéticas de hipoacusia seleccionadas mediante el uso de un chip de microarray (bloodspot-based gene chip array) para el cribado genético poblacional. El comparador ha sido una prueba genética basada en la secuenciación Sanger. En esta publicación se han analizado cuatro genes (GJB2, GJB3, SLC26A4, MT-RNR1) y nueve mutaciones.

6. Huang *et al.*, 2016 (102)

Estudio de pruebas diagnósticas desarrollado en China y publicado el año 2016. Este estudio ha tenido dos objetivos. El primer objetivo fue analizar la frecuencia de cuatro trastornos genéticos en Guizhou (China). El segundo objetivo fue evaluar una prueba genética basada en espectrometría de masas (MALDI-TOF MS) para la detección neonatal de cuatro trastornos genéticos. El comparador ha sido una prueba genética basada en la secuenciación Sanger. En esta publicación se han analizado cuatro genes (GJB2, GJB3, SLC26A4, MT-RNR1).

7. Li *et al.*, 2017 (106)

Estudio de pruebas diagnósticas desarrollado en China y publicado el año 2017. Este estudio tuvo como objetivo desarrollar una prueba genética basada en la tecnología PCR-reverse dot blot assay para un programa de

cribado de mutaciones genéticas. El comparador ha sido una prueba genética basada en la secuenciación directa. En esta publicación se han analizado cuatro genes (GJB2, GJB3, SLC26A4, MT-RNR1) y 20 mutaciones.

8. Sagong *et al.*, 2013 (88)

Estudio de pruebas diagnósticas desarrollado en Corea del Sur y publicado el año 2013. Este estudio tuvo como objetivo evaluar una técnica basada en PCR, de tipo SNaPshot para el diagnóstico genético de la hipoacusia. El comparador ha sido una prueba genética basada en la secuenciación Sanger. En esta publicación se han analizado tres genes (GJB2, SLC26A4, MT-RNR1) y siete mutaciones.

9. Xiang *et al.*, 2022 (145)

Estudio de pruebas diagnósticas desarrollado en China el año 2022. Su objetivo fue validar una metodología basada en secuenciación masiva del genoma para el diagnóstico genético de la hipoacusia. El comparador fue una prueba genética basada en la secuenciación Sanger, y se analizaron un total de 84 genes (ABHD12, ACTG1, ADGRVI1, AIFM1, BCS1L, BSND, CABP2, CDC14A, CDH23, CEP78, CHD7, CIB2, CISD2, CLDN14, CLPP, CLRN1, COL11A2, DIAPH1, ESPN, ESRRB, EYA1, EYA4, FGF3, GATA3, GIPC3, GJB2, GPSM2, GRHL2, GRXCR1, GSDME, HSD17B4, ILDR1, KCNQ1, KCNQ4, LARS2, LHFPL5, LOXHD1, LROMT, MARVELD2, MITF, MPZL2, MYH9, MYO15A, MYO3A, MYO6, MYO7A, OTOA, OTOF, OTOG, OTOGL, PAX3, PCDH15, PDZD7, PJVK, POU3F4, POU4F3, PRPS1, PTPRQ, RDX, S1PR2, SIX1, SLC17A8, SLC26A4, SLC52A2, SLC52A3, SLITRK6, SMPX, SOX10, STRC, TBC1D24, TECTA, TIMM8A, TMC1, TMIE, TMPRSS3, TPRN, TRIOBP, USH1C, USH1G, USH2A, WFS1, WHRN, MT-RNR1 y MT-TS1).

10. Yang *et al.*, 2021 (139)

Estudio de pruebas diagnósticas desarrollado en China y publicado el año 2021. Este estudio ha tenido como objetivo desarrollar y validar una metodología basada en la técnica multiplex PCR amplicon sequencing assay para el análisis de alteraciones genéticas en recién nacidos. El comparador ha sido una prueba genética basada en la secuenciación Sanger. En esta publicación se han analizado tres genes (GJB2, SLC26A4, MT-RNR1) y ocho mutaciones.

11. Yuan *et al.*, 2017 (110)

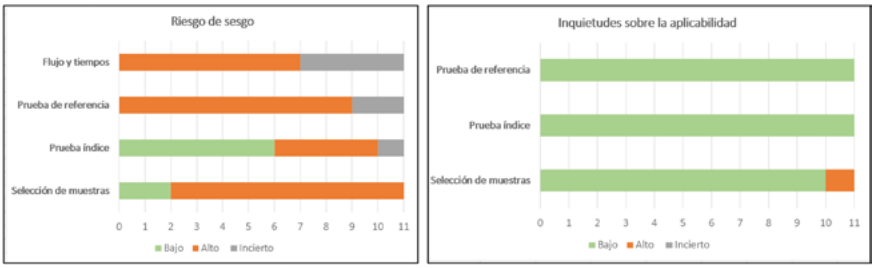
Estudio de pruebas diagnósticas desarrollado en China y publicado el año 2017. Este estudio ha tenido como objetivo desarrollar y validar un método basado en HRMA para el diagnóstico genético de la hipoacusia. El comparador ha sido una prueba genética basada en la secuenciación Sanger. En esta publicación se han analizado tres genes (GJB2, SLC26A4, MT-RNR1) y cinco mutaciones.

V.2.2.2 Análisis de la calidad de la evidencia y el riesgo de sesgo

La evaluación de la calidad de la evidencia y el riesgo de sesgo de las publicaciones incluidas ha permitido determinar la existencia de un riesgo de sesgo generalmente alto en los cuatro dominios evaluados. Cinco de las 11 publicaciones han presentado riesgo de sesgo alto o incierto en los cuatro dominios evaluados. Las otras seis han presentado algún dominio con riesgo de sesgo bajo, si bien ninguna ha presentado bajo riesgo de sesgo en más de dos de los cuatro dominios evaluados (**Figura 4**).

Para el dominio de selección de muestras, nueve de las 11 publicaciones han presentado un riesgo de sesgo elevado, mientras que las dos publicaciones restantes han presentado un riesgo de sesgo bajo (**Figura 4**). Las principales inquietudes identificadas se han centrado en la ausencia de uso de muestras aleatorias o consecutivas de pacientes, así como en la falta de información fidedigna sobre posibles exclusiones inapropiadas de casos de estudio. En el dominio de la prueba índice, el riesgo de sesgo ha sido bajo en seis publicaciones, incierto en una publicación y alto en las cuatro publicaciones restantes (**Figura 4**). Las principales preocupaciones en este dominio se han dirigido a la interpretación de los resultados de la prueba índice, conociéndose los resultados de la prueba de referencia. Para el dominio de la prueba de referencia, el riesgo de sesgo ha sido alto en nueve publicaciones e incierto en las dos publicaciones restantes (**Figura 4**). Las principales inquietudes en este dominio se han centrado en la interpretación de los resultados de la prueba de referencia, conociéndose anteriormente los resultados de la prueba índice, en vez de realizar la interpretación a ciegas. Finalmente, para el dominio de flujo y tiempos, el riesgo de sesgo ha sido alto en siete publicaciones e incierto en las cuatro publicaciones restantes (**Figura 4**). Las principales preocupaciones se han dirigido al uso de una parte de los pacientes para la prueba de referencia y no toda la cohorte de casos, así como a la escasa información disponible sobre el intervalo de tiempo entre la prueba índice y la prueba de referencia. Respecto a la aplicabilidad, no se han detectado inquietudes significativas de acuerdo con la PICO establecida (ver **Tabla 6**).

Figura 4. Riesgo de sesgo e inquietudes sobre la aplicabilidad de las once publicaciones incluidas en la síntesis de la evidencia sobre la utilidad diagnóstica de las pruebas genéticas de hipoacusia según la herramienta QUADAS-2.



Los resultados completos de la valoración de la calidad de la evidencia mediante la herramienta QUADAS-2 pueden consultarse en el Anexo 4 (**Tabla A14**).

V.2.3 Resultados sobre la utilidad diagnóstica de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia

Se han identificado 11 estudios conforme a los criterios de inclusión definidos para el presente informe sobre la utilidad diagnóstica de las pruebas genéticas para la hipoacusia en RN (objetivo específico 2, **Tabla 6**). Cuatro de las 11 publicaciones identificadas (36,4 %) han aportado datos de sensibilidad y especificidad diagnóstica, tres de las 11 publicaciones incluidas (27,3 %) han aportado información sobre el VPP y VPN de la prueba genética y cuatro de las 11 publicaciones localizadas (36,4 %) han aportado datos sobre la fiabilidad de la prueba genética evaluada. Finalmente, diez de las 11 publicaciones (90,9 %) han informado sobre la concordancia de la prueba genética con su comparador.

V.2.3.1 Sensibilidad y especificidad diagnóstica

ANÁLISIS DE GENES INDIVIDUALES: ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Chun 2014 (93). En esta publicación se evaluó la sensibilidad y especificidad de una prueba genética basada en la tecnología MALDI-TOF MS respecto a dos comparadores: (i) un control interno con estándares de referencia de GJB2 y (ii) respecto a la secuenciación directa. Se realizó un análisis consecutivo de 24 réplicas con dos estándares de referencia de GJB2 (normal [wild type] y mutante) y a dos concentraciones (30 y 1.000 copias/PCR) durante 20 días (separados por cuatro horas, realizadas por tres operadores y en dos laboratorios distintos).

I. La sensibilidad a **30 copias**/PCR fue de 99,6 % (95 % IC: 98,9 % - 99,6 %) para el estándar normal y de 99,8 % (95 % IC: 99,1 % - 99,8 %) para el estándar mutante. La sensibilidad a **1.000 copias** / PCR fue de 100 % (95 % IC: 99,4 % - 100 %) para el estándar normal y de 100 % (95 % IC: 99,4 % - 100 %) para el estándar mutante. La sensibilidad **global** fue del 99,8 % (95 % IC: 99,7 % - 99,8 %).

II. La especificidad a **30 copias**/PCR fue del 100 % (95 % IC: 99,3 % - 100 %) para el estándar normal y del 100 % (95 % IC: 99,4 % - 100 %) para el estándar mutante. La especificidad a **1.000 copias** / PCR fue del 100 % (95 % IC: 99,4 % - 100 %) para el estándar normal y del 100 % (95 % IC: 99,4 % - 100 %) para el estándar mutante. La especificidad **global** fue del 100 % (95 % IC: 99,3 % - 100 %).

ANÁLISIS DE GENES INDIVIDUALES: PRUEBAS GENÉTICAS BASADAS EN PCR O ENZIMAS DE RESTRICCIÓN

Chen 2014 (92): en esta publicación se evaluó la sensibilidad y la especificidad de la técnica de HRMA respecto a la secuenciación directa. Los autores reportaron que no se detectó ningún falso positivo (0/573) ni falso negativo (0/200), indicando que la prueba genética presentó una sensibilidad y especificidad muy elevadas.

Yang 2021 (139): en esta publicación se evaluó la sensibilidad y la especificidad de la técnica *multiplex PCR amplicon sequencing assay* respecto a la secuenciación Sanger. Se seleccionaron 103 muestras de genotipo conocido que habían sido secuenciadas previamente mediante secuenciación Sanger.

1. Noventa y dos de las muestras analizadas tenían alguna mutación según la secuenciación de Sanger (identificándose un total de 101 variantes). La prueba genética evaluada identificó correctamente las 101 variantes, mostrando en consecuencia una sensibilidad del 100 %.

2. Once muestras no tenían ninguna mutación de acuerdo con la secuenciación de Sanger, y la prueba genética evaluada tampoco identificó ninguna mutación, indicando una especificidad del 100 %.

Yuan 2017 (110): en esta publicación se evaluó la sensibilidad de la técnica de HRMA respecto a la secuenciación Sanger. Se realizó un análisis de sensibilidad de la técnica HRMA utilizando controles de DNA con diferentes ratios de mutaciones en los genes GJB2, SLC26A4 y MT-RNR1 mediante la mezcla de plásmidos mutantes y plásmidos normales en ratios del 0 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 % y 100 %. Los plásmidos mutantes y normales homocigotos mostraron un solo pico de fusión a una temperatura

determinada (que es diferente entre mutantes y normales). Para el gen GJB2 y la mutación c.176_191del16 fue de 82,6 ºC en los mutantes y de 84,6 ºC en los normales. Para el gen GJB2 y la mutación c.235delC fue de 85,6 ºC en los mutantes y de 86,2 ºC en los normales. Para el gen MT-RNR1 y la mutación 1494C>T fue de 78,2 ºC en los mutantes y 79,2 ºC en los normales. Para el gen MT-RNR1 y la mutación 1555A>G fue de 75,2 ºC en los mutantes y de 76,6 ºC en los normales. Para el gen SLC26A4 y la mutación IVS7-2A>G fue de 74,3 ºC en los mutantes y de 73,3 ºC en los normales. En cambio, los plásmidos heterocigotos mostraron dos picos de fusión a temperaturas que cubrían el rango entre el mutante y el normal. Para el gen GJB2 y la mutación c.176_191del16 fue de 82,8 ºC y 84,5 ºC. Para el gen GJB2 y la mutación c.235delC fue de 84,6 ºC y 85,8 ºC. Para el gen MT-RNR1 y la mutación 1494C>T fue de 76,8 ºC y 78,6 ºC. Para el gen MT-RNR1 y la mutación 1555A>G fue de 73,2 ºC y 75,8 ºC. Para el gen SLC26A4 y la mutación IVS7-2A>G fue de 71,5 ºC y 74,2 ºC. Además, los autores reportaron que la altura de los picos de temperatura de fusión fue proporcional a la ratio de mutantes en este estudio.

V.2.3.2 Valor predictivo positivo y negativo

ANÁLISIS DE GENES INDIVIDUALES: ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Chun 2014 (93): en esta publicación se evaluaron los falsos negativos y positivos, el VPP y el VPN de una prueba genética basada en la técnica MALDI-TOF MS respecto a 1) reacciones cruzadas a sustancias presentes en la sangre y 2) un control interno con estándares de referencia de GJB2. Para el segundo comparador se realizó un análisis consecutivo de 24 réplicas con dos estándares de referencia de GJB2 (normal [wild type] y mutante) y a dos concentraciones (30 y 1000 copias/PCR) durante 20 días (separados por cuatro horas, realizadas por tres operadores y en dos laboratorios distintos).

- Se analizaron las reacciones cruzadas de la técnica genética a diferentes sustancias que podrían estar presentes en la sangre y que son la warfarina, la heparina, el EDTA, el citrato de sodio, la aspirina, la ticlopidina, tres tipos de citratos con dextrosa, y el etanol. Ninguna sustancia generó un falso positivo en el análisis. Sin embargo, el etanol a más del 20 % de concentración y la heparina generaron una concordancia baja.

- El VPP a 30 copias/PCR fue del 100 % (95 % IC: 99,3 % - 100 %) para el estándar normal y del 100 % (95 % IC: 99,4 % - 100 %) para el estándar mutante. El VPP a 1000 copias/PCR fue del 100 % (95 % IC: 99,4 % - 100 %) para el estándar normal y del 100 % (95 % IC: 99,4 % - 100 %) para el estándar mutante. El VPP global fue del 100 % (95 % IC: 99,8 % - 100 %).

- El valor predictivo negativo a 30 copias/PCR fue del 99,6 % (95 % IC: 98,9 % - 99,6 %) para el estándar normal y del 99,8 % (95 % IC: 99,1 % - 99,8 %) para el estándar mutante. El VPN a 1000 copias/PCR fue del 100 % (95 % IC: 99,4 % - 100 %) para el estándar normal y del 100 % (95 % IC: 99,4 % - 100 %) para el estándar mutante. El VPN global fue del 99,4 % (95 % IC: 98,7 % - 99,4 %).

ANÁLISIS DE GENES INDIVIDUALES: PRUEBAS GENÉTICAS BASADAS EN PCR O ENZIMAS DE RESTRICCIÓN

Chen 2014 (92): en esta publicación se evaluaron los falsos negativos y positivos de la técnica genética HRMA respecto a la secuenciación directa. Los autores reportaron que no se detectó ningún falso positivo (0/573 muestras) ni ningún falso negativo (0/200 muestras).

Yuan 2017 (110): en esta publicación se evaluaron los falsos negativos y positivos de la técnica genética HRMA respecto a la secuenciación Sanger y la secuenciación clínica del ADN. Para la mutación c.235delC del gen GJB2 se detectaron 5 falsos negativos en la secuenciación clínica de ADN, que fueron positivos auténticos mediante secuenciación de Sanger y la técnica genética evaluada, la HRMA. Para la mutación 1555A>G del gen MT-RNR1 se detectó que una muestra fue un falso negativo mediante secuenciación clínica de ADN, y fue un positivo auténtico mediante secuenciación de Sanger y la técnica genética evaluada, la HRMA. Para la mutación SLC26A4 IVS7-2A>G del gen SLC26A4, se observaron tres muestras que fueron discrepantes. La secuenciación de Sanger confirmó que la técnica de HRMA había determinado dos positivos auténticos y un falso positivo. Por lo tanto, globalmente, la técnica evaluada, la HRMA, solo se equivocó en una muestra de las 101 analizadas.

V.2.3.3 Fiabilidad

ANÁLISIS DE GENES INDIVIDUALES: ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Chun 2014 (93): en esta publicación se evaluó la fiabilidad de una prueba genética basada en la técnica MALDI-TOF MS respecto a 1) un control interno con estándares de referencia de GJB2. Se realizó un análisis consecutivo de 24 réplicas con dos estándares de referencia de GJB2 (normal [wild type] y mutante) y a dos concentraciones (30 y 1000 copias/PCR) durante 20 días (separados por cuatro horas, realizadas por tres operadores y en dos laboratorios distintos). La fiabilidad a 30 copias/PCR fue del 99,8 % (95 % IC: 99,1 % - 99,8 %) para el estándar normal y del 99,9 % (95 % IC: 99,3 % - 99,9 %) para el estándar mutante. La fiabilidad a 1.000 copias/PCR fue del 100 % (95 % IC: 99,4 % - 100 %) para el estándar normal y del 100 % (95 % IC: 99,4 % - 100 %) para el estándar mutante. La fiabilidad global fue del 99,9 % (95 % IC: 99,6 % - 99,9 %).

ANÁLISIS DE GENES INDIVIDUALES: PRUEBAS GENÉTICAS BASADAS EN PCR O ENZIMAS DE RESTRICCIÓN

Hao 2018 (113): en esta publicación se evaluó la fiabilidad de una prueba genética basada en el uso de RT-PCR conjuntamente con un ensayo TaqMan MGB respecto a la técnica de secuenciación Sanger y respecto a la técnica de tetra-primer ARMS PCR kit. La tasa de fallo de la técnica de RT-PCR con un ensayo TaqMan MGB fue inferior a la presentada por la técnica de tetra-primer ARMS PCR kit (gen SLC26A4: 0,7 % respecto al 45,4 %; gen GJB2: 0,4 % respecto a 5,4 %; gen MT-RNR1 y mutación m.1555A>G: 0,1 % respecto a 2,3 %; gen MT-RNR1 y mutación m.1494C>T: 0 % respecto a 2,5 %).

Yang 2021 (139): en esta publicación se evaluó la fiabilidad de la técnica de multiplex PCR amplicon sequencing assay, aunque dicho cálculo fue realizado sin comparador. Los análisis de la intravariabilidad y la intervariabilidad de la técnica genética evaluada dieron como resultado una correcta identificación de muestras heterocigotas (0,1 - 0,8) y homocigotas (>0,8).

SECUENCIACIÓN MASIVA DEL GENOMA

Xiang 2022 (145): en esta publicación se evaluó la fiabilidad de la técnica de secuenciación masiva del genoma, aunque dicho cálculo fue realizado sin comparador. La técnica evaluada consiguió una mediana del 99,54 % bases mapeables con una cobertura de un mínimo de 20X en el genoma nuclear humano y del 98,92 % bases mapeables con una cobertura de un mínimo de 2.000X en el genoma mitocondrial humano. De los 84 genes analizados, la mayoría quedaron bien cubiertos por la técnica, ya que se detectó una cobertura de entre el 90 % y el 100 % de las regiones génicas. Los autores reportaron que solo dos genes tuvieron menos del 90 % de sus regiones génicas cubiertas a 20X, estos genes fueron el gen OTOA y el gen STRC.

V.2.3.4 Concordancia

ANÁLISIS DE GENES INDIVIDUALES: CHIPS DE MICROARRAY

He 2018 (114): en esta publicación se evaluó la concordancia de la técnica basada en un chip de microarray (*bloodspot gene chip array*) respecto a la secuenciación Sanger. Los autores reportaron una concordancia del 100 % entre las dos técnicas evaluadas, ya que las mutaciones detectadas en las 101 muestras de RN analizadas mediante la técnica de chip de microarray fueron confirmadas mediante secuenciación Sanger.

ANÁLISIS DE GENES INDIVIDUALES: ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Chun 2014 (93): en esta publicación se evaluó la concordancia de una prueba genética basada en la técnica de MALDI-TOF MS respecto a la secuenciación directa. La prueba genética evaluada (TheraTyper-GJB2)

y la secuenciación directa presentaron un 100 % de concordancia en la detección de las mutaciones c.35delG, c.167delT y c.235delC, tras evaluarse 1113 muestras.

Huang 2016 (102): en esta publicación se evaluó la concordancia de una prueba genética basada en la técnica de MALDI-TOF MS respecto a la secuenciación Sanger. Los autores reportaron una concordancia del 100 % entre ambas técnicas tras analizar un conjunto limitado de 30 casos seleccionados de manera aleatoria entre los diferentes genotipos de la mutación 1311C>T (se evaluaron 12 casos de 1311CC, 16 casos de 1311CT y 2 casos de 1311TT) de la cohorte de estudio.

ANÁLISIS DE GENES INDIVIDUALES: PRUEBAS GENÉTICAS BASADAS EN PCR O ENZIMAS DE RESTRICCIÓN

Han 2013 (85): en esta publicación se evaluó la concordancia de una prueba genética basada en la técnica de *tetra-primer ARMS* respecto a la secuenciación Sanger. Los autores reportaron una concordancia del 100 % entre ambas pruebas genéticas.

Hao 2018 (113): en esta publicación se analizó la concordancia de una prueba genética basada en la técnica de RT-PCR+TaqMan MGB respecto a la secuenciación Sanger y respecto a la técnica de tetra-primer ARMS-PCR. Los autores reportaron que la concordancia entre la técnica de PCR+Taqman MGB y la secuenciación de Sanger fue del 98,7 % (53 muestras de las 4.289 identificadas con una mutación no la tenían: 1-53/4.289). La concordancia entre la técnica de PCR+Taqman MGB y la técnica de *tetra-primer ARMS-PCR* fue del 100 %.

Li 2017 (106): en esta publicación se evaluó la concordancia de una prueba genética basada en la técnica de PCR-RDB assay respecto a la secuenciación directa. Los autores reportaron una concordancia del 100 % entre ambas pruebas genéticas.

Sagong 2013 (88): en esta publicación se analizó la concordancia de una prueba genética basada en la técnica de SNaPshot sequencing reaction respecto a la secuenciación Sanger. Los autores reportaron una concordancia del 100 % entre ambas pruebas genéticas.

Yang 2021 (139): en esta publicación se evaluó la concordancia de una prueba genética basada en la técnica de *multiplex PCR amplicon sequencing assay* respecto a la secuenciación Sanger. Los autores reportaron una concordancia del 100 % entre ambas pruebas genéticas.

Yuan 2017 (110): en esta publicación se analizó la concordancia de una prueba genética basada en la técnica de HRMA respecto a la secuenciación Sanger. Los datos obtenidos para el análisis de la concordancia entre las técnicas de HRMA y secuenciación Sanger se calcularon mediante el uso del estadístico k. Los autores reportaron una concordancia superior al 90 % entre ambas técnicas, que fue considerada excelente de acuerdo con las guías de Fleiss del año 1981. Los autores aportaron también la concordancia entre ambas técnicas para cada gen evaluado:

- Para la mutación c.235delC del gen GJB2 el estadístico k fue de 0,901.
- Para la mutación 1555A>G del gen MT-RNR1 el estadístico k fue de 0,928.
- Para la mutación IVS7-2A>G del gen SLC26A4 el estadístico k fue de 0,932.
- Para las mutaciones c.176_191del16 del gen GJB2 y 1494C>T del gen MT-RNR1 los resultados fueron 100 % concordantes mediante los dos métodos (k = 1,000).

SECUENCIACIÓN MASIVA DEL GENOMA

Xiang 2022 (145): en esta publicación se analizó la concordancia entre una prueba genética basada en la secuenciación masiva del genoma y la secuenciación de Sanger. Los autores observaron que todas las variantes patogénicas detectadas mediante secuenciación masiva del genoma pudieron ser validadas mediante secuenciación de Sanger, lo que representó un 100 % de concordancia entre ambas técnicas.

V.2.4 Resultados sobre la eficacia, la efectividad y la seguridad clínica de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia

No se han identificado estudios conforme a los criterios de inclusión definidos para el presente informe (**Tabla 7**), y que hayan aportado resultados sobre la eficacia, la efectividad y la seguridad clínica de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia (objetivo específico 3).

V.2.5 Estudios en marcha

La búsqueda sistemática de estudios en marcha realizada el mes de mayo de 2024 aportó un total de 53 referencias únicas. Después del proceso de cribado por título y resumen se seleccionaron un total de 21 referencias para ser examinadas. De las 21 referencias seleccionadas, se excluyeron un total de 20 referencias por no cumplir los criterios de selección preestablecidos (**Tabla 6** y **Tabla 7**). Se sintetiza la información de la única referencia identificada en la **Tabla 16**. Adicionalmente, por su relevancia en el futuro manejo terapéutico de la hipoacusia genética debida a mutaciones en el gen OTOF (proteína otorfelina), en la **Tabla 16** se reseñan también los tres estudios de terapia génica mencionados previamente en la sección 1.2.2 del presente informe, y que se encuentran actualmente en curso.

Tabla 16. Estudios en marcha sobre pruebas genéticas e hipoacusia genética.

Estudios en marcha
Identificados en la revisión sistemática
NCT06365749 **"Exome Sequencing Explored the Genetic Characteristics Congenital Hearing Loss in Chinese Population"**. Diseño: estudio observacional, de cohortes y prospectivo. Objetivo: identificar nuevos genes asociados a la hipoacusia genética en población de China mediante secuenciación masiva del exoma. Construir un modelo pronóstico a partir de los datos obtenidos. Fecha de finalización estimada: 23/11/2026.
Otros estudios en marcha relevantes para la temática del informe
NCT05821959 (fase I/II): **"A Trial of AAVAnc80-hOTOF Gene Therapy in Individuals With Sensorineural Hearing Loss Due to Otoferlin Gene Mutations"**. Diseño: ensayo clínico no aleatorizado, de asignación secuencial. Objetivo: evaluar la seguridad y tolerabilidad de la administración de una o dos dosis de la terapia génica en estudio (AAVAnc80-hOTOF) en pacientes con hipoacusia debida a mutaciones en el gen de la otorfelina (OTOF). Fecha de finalización estimada: 10/2028.
NCT05788536 (fase I/II): **"A phase 1/2, open-label, multicenter trial with a single ascending dose cohort with unilateral intracochlear injection followed by a bilateral injection expansion cohort to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of DB-OTO in children and infants with biallelic hOTOF mutations"**. Diseño: ensayo clínico no aleatorizado, de asignación secuencial. Objetivo: evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de una terapia génica denominada DB-OTO para tratar a infantes con hipoacusia genética debida a mutaciones en el gen de la otorfelina (OTOF). Fecha de finalización estimada: 19/04/2031. Centros españoles participantes: Hospital Ramón y Cajal (C. de Madrid), Clínica de la Universidad de Navarra (Navarra) y Hospital Infantil de Las Palmas (Islas Canarias).
NCT05901480 (fase I): **"An Investigator Initiated Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of OTOV101N+OTOV101C Injection in Treating Patients With OTOF Mutation-related Deafness"**. Diseño: ensayo clínico, con asignación a un grupo único. Objetivo: evaluar la seguridad, la tolerancia y la eficacia de una terapia génica denominada OTOV101N+OTOV101C en pacientes con hipoacusia genética debida a mutaciones en el gen de la otorfelina (OTOF). Fecha de finalización estimada: 18/02/2025.

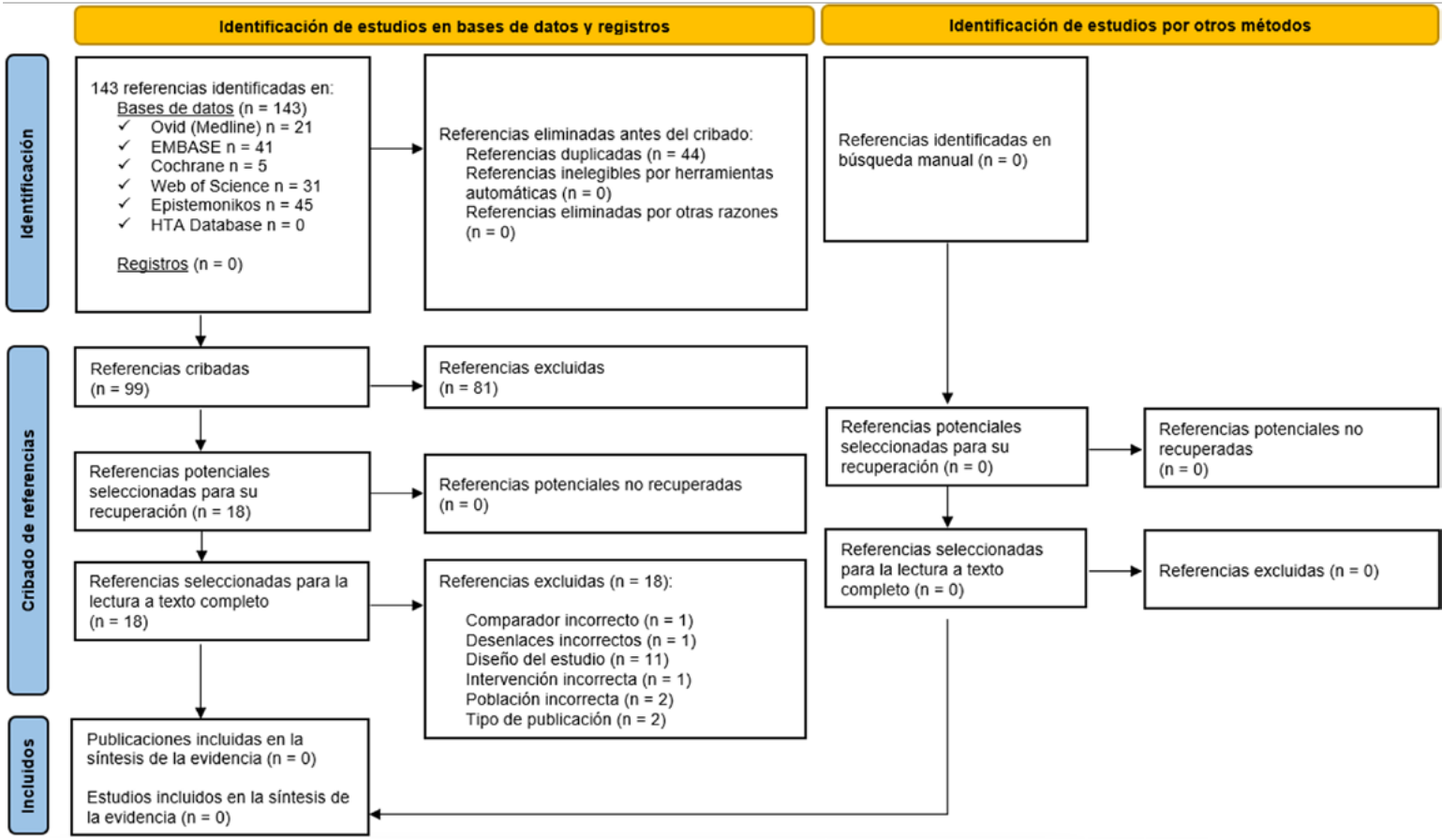
V.3 Resultados sobre los aspectos económicos de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia

V.3.1 Revisión sistemática de la literatura

V.3.1.1 Resultados de la búsqueda

La búsqueda bibliográfica en las bases de datos para dar respuesta al objetivo específico 4 recuperó un total de 231 referencias, de las cuales 102 fueron referencias únicas. Después del proceso de cribado por título y resumen se seleccionaron un total de 18 referencias para la recuperación del texto completo. Tras realizar el cribado del texto completo de los documentos, se determinó que no se había identificado ningún estudio conforme a los criterios de inclusión definidos para el presente informe (**Tabla 8**) que aportara resultados sobre los aspectos económicos del uso de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia. El listado completo de las publicaciones excluidas tras la lectura del texto completo puede consultarse en la **Tabla A8** del **Anexo 1.4. La Figura 5** presenta el diagrama de flujo PRISMA con los resultados de la búsqueda bibliográfica.

Figura 5. Diagrama descriptivo PRISMA sobre la búsqueda bibliográfica de aspectos económicos de las pruebas genéticas de la hipoacusia.



Nota **Figura 5**: diagrama adaptado y modificado de **Page, M. J. *et al.*** (72).

V.3.2 Estudio primario de impacto presupuestario

V.3.2.1 Resultados del estudio primario de impacto presupuestario

Se ha realizado un análisis de impacto presupuestario (AIP) para determinar el impacto financiero para el SNS que representaría la inclusión de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia en RN en España. En primer lugar, se detallan los resultados del primer escenario, que ha sido realizar alguna de las pruebas genéticas de la hipoacusia en comparación con no realizarla. En la **Tabla 17** se detallan el número de nacimientos que se producen cada año hasta 2028, así como el número de RN que padecen hipoacusia. Apreciamos que, ante el incremento de nacimientos, aumenta el número de RN con hipoacusia. Los resultados del AIP se obtienen multiplicando los RN con hipoacusia por los costes de cada prueba genética definidos con anterioridad (ver sección 4.3.4). Se ha podido determinar que el análisis de genes individuales (basada en este AIP en la secuenciación de los genes GJB2 y GJB6, genes altamente prevalentes en hipoacusia) supone un incremento en el presupuesto de 218.585,38 € en 2024. Cada año el aumento presupuestario es mayor hasta situarse en 232.813,73 € en 2028. El uso de paneles genéticos basados en NGS supone un incremento aún mayor, situado en 318.770,34 € en 2024 y, como en el caso anterior, aumentando cada año. Finalmente, la secuenciación masiva del genoma/exoma implicaría un incremento en el presupuesto de 587.448,20 € en 2024 y ascendería hasta 625.686,89 € en 2028 (**Tabla 17**).

Tabla 17. Resultados del AIP utilizando como comparador la no realización de pruebas genéticas de la hipoacusia.

	2024	2025	2026	2027	2028
Número de RN	329.990	331.620	338.500	345.190	351.470
RN con hipoacusia	455	458	467	476	485
Costes totales					
1) Análisis de genes individuales	218.585,38 €	219.665,09 €	224.222,40 €	228.653,86 €	232.813,73 €
2) Paneles genéticos basados en NGS	318.770,34 €	320.344,92 €	326.991,00 €	333.453,54 €	339.520,02 €
3) Secuenciación masiva exoma / genoma	587.448,20 €	590.349,92 €	602.597,70 €	614.507,24 €	625.686,89 €

El segundo escenario analizado ha consistido en comparar la implementación de cada una de las tres tipologías de pruebas genéticas de hipoacusia con el uso actual de ellas en España, calculado anteriormente (ver sección 4.3.3). Así, se ha asumido que el comparador consiste en realizar pruebas genéticas de la hipoacusia en la proporción siguiente: 13,1 % para el análisis de genes individuales, 16,8 % para el uso de paneles genéticos

basados en NGS y 10,5 % para la secuenciación masiva del exoma o genoma. La cuantía presupuestaria que supone la realización de las pruebas genéticas de la hipoacusia en las proporciones indicadas se reporta en la Tabla 18.

Tabla 18. Resultados presupuestarios del uso de pruebas genéticas de la hipoacusia actual en España.

	2024	2025	2026	2027	2028
Número de RN	329.990	331.620	338.500	345.190	351.470
RN con hipoacusia	455	458	467	476	485
Costes					
1) Análisis de genes individuales	28.582,24 €	28.723,42 €	29.319,34 €	29.898,79 €	30.442,74 €
2) Paneles genéticos basados en NGS	53.707,78 €	53.973,07 €	55.092,83 €	56.181,66 €	57.203,77 €
3) Secuenciación masiva exoma / genoma	61.585,25 €	61.889,45 €	63.173,45 €	64.421,99 €	65.594,01 €
Total	143.875,26 €	144.585,94 €	147.585,61 €	150.502,44 €	153.240,52 €

Con esta información, se detallan en la **Tabla 19** los resultados presupuestarios del segundo escenario del AIP.

Tabla 19. Resultados del AIP utilizando como comparador el uso actual de las pruebas genéticas de la hipoacusia en España.

	Año 2024			Año 2025			Año 2026			Año 2027			Año 2028		
	Uso actual	1 prueba genética (*)	Diferencia	Uso actual	1 prueba genética (*)	Diferencia	Uso actual	1 prueba genética (*)	Diferencia	Uso actual	1 prueba genética (*)	Diferencia	Uso actual	1 prueba genética (*)	Diferencia
1	143.875,26 €	218.585,38 €	74.710,12 €	144.585,94 €	219.665,09 €	75.079,15 €	147.585,61 €	224.222,40 €	76.636,79 €	150.502,44 €	228.653,86 €	78.151,41 €	153.240,52 €	232.813,73 €	79.573,21 €
2	143.875,26 €	318.770,34 €	174.895,08 €	144.585,94 €	320.344,92 €	175.758,98 €	147.585,61 €	326.991,00 €	179.405,39 €	150.502,44 €	333.453,54 €	182.951,10 €	153.240,52 €	339.520,02 €	186.279,50 €
3	143.875,26 €	587.448,20 €	443.572,94 €	144.585,94 €	590.349,92 €	445.763,99 €	147.585,61 €	602.597,70 €	455.012,09 €	150.502,44 €	614.507,24 €	464.004,80 €	153.240,52 €	625.686,89 €	472.446,38 €

Nota **Tabla 19**: (*) asumiendo un 100 % de realización de la prueba genética indicada. 1: análisis de genes individuales; 2: paneles genéticos basados en NGS; 3: secuenciación masiva del exoma.

Si comparamos el uso del análisis de genes individuales para todos los RN con hipoacusia con el uso actual de las pruebas genéticas en España observamos que la nueva intervención supondría un incremento presupuestario de 74.710,12 € en 2024, cifra que se incrementaría hasta 79.573,21 € en 2028. Si consideramos el uso de paneles genéticos basados en NGS, observamos que el incremento presupuestario va desde 174.895,08 € (año 2024) hasta 186.279,50 € (año 2028). Por último, la secuenciación masiva del exoma o genoma de los RN con hipoacusia supondría un incremento presupuestario de 443.572,94 € en 2024 y, como en los casos anteriores, aumentaría con los años, situándose en 472.446,38 € en 2028.

V.3.2.2 Análisis de sensibilidad del estudio primario de impacto presupuestario

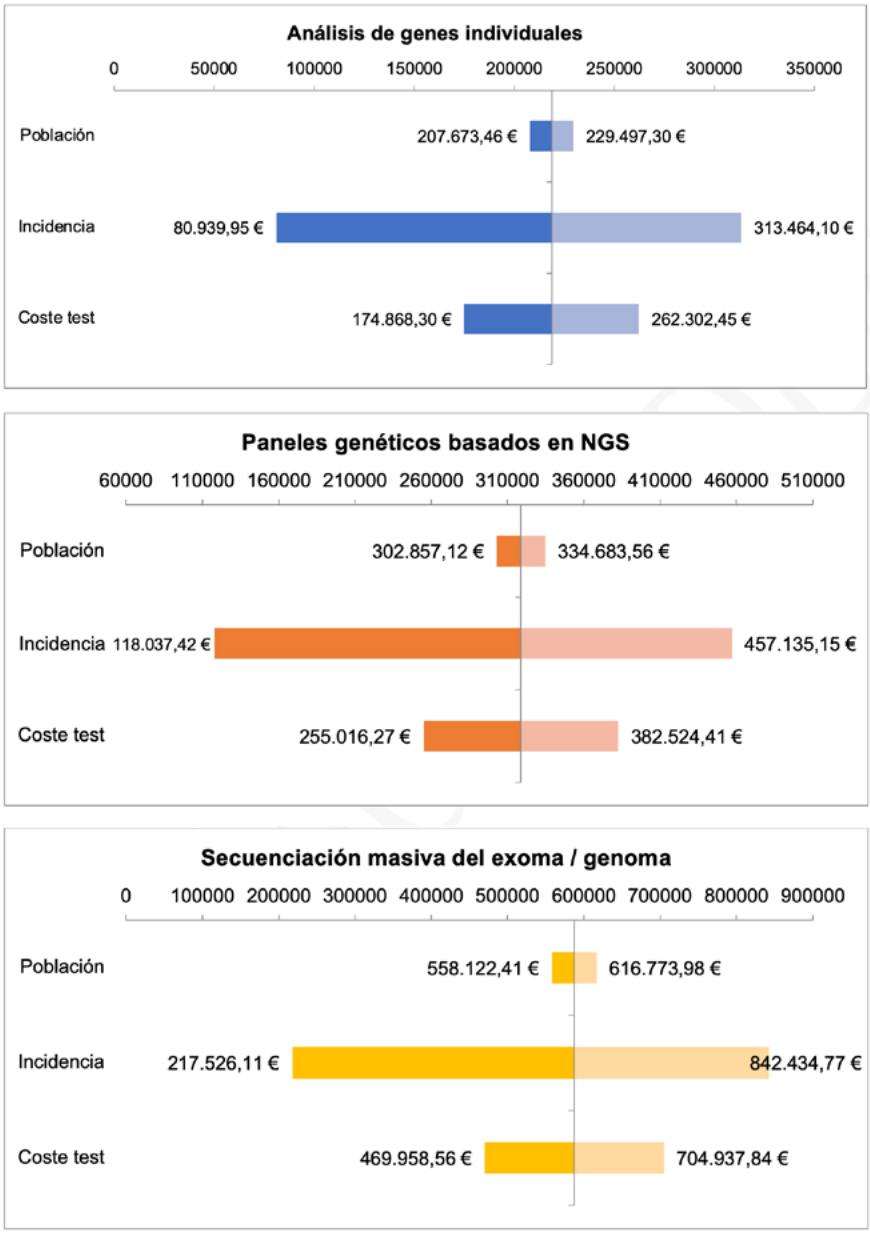
A continuación, se presentan los resultados del análisis de sensibilidad univariante realizado. El análisis muestra los cambios que se producirían en los resultados del AIP (tomando como comparador la no realización de ningún tipo de prueba genética de la hipoacusia) si variamos el valor de las principales variables de interés. Se presenta un análisis de sensibilidad para el año 2024. Para calcular los valores del límite inferior y superior de las variables nacimientos e incidencia se han utilizado sus IC al 95 %, mientras que, para los costes, al no disponer de esta información, se ha asumido una variación del +/- 20 % de su valor determinístico. Los resultados del análisis de sensibilidad del AIP se presentan en la **Tabla 20**.

Tabla 20. Resultados del análisis de sensibilidad realizado en el AIP.

	Valor	Límite inferior	Límite superior	Resultado AIP inferior (€)	Resultado AIP superior (€)
Análisis de genes individuales					
Nacimientos	329.990	313.517	346.463	207.673,46 €	229.497,30 €
Incidencia	0,138 %	0,051 %	0,198 %	80.939,95 €	313.464,10 €
Coste test	480	384	576	174.868,30 €	262.302,45 €
Paneles genéticos basados en NGS					
Nacimientos	329.990	313.517	346.463	302.857,12 €	334.683,56 €
Incidencia	0,138 %	0,051 %	0,198 %	118.037,42 €	457.135,15 €
Coste test	700	560	840	255.016,27 €	382.524,41 €
Secuenciación masiva exoma / genoma					
Nacimientos	329.990	313.517	346.463	558.122,41 €	616.773,98 €
Incidencia	0,138 %	0,051 %	0,198 %	217.526,11 €	842.434,77 €
Coste test	1.290 €	1.032 €	1.548 €	469.958,56 €	704.937,84 €

Observamos que la variable que implica cambios más significativos en cualquiera de las tipologías de pruebas genéticas de la hipoacusia evaluadas es la incidencia de la hipoacusia. En el caso del análisis de genes individuales, la incidencia puede hacer variar el resultado del AIP desde 80.939,95 € hasta 313.464,10 €. De manera similar, la incidencia de la hipoacusia variaría el AIP de 118.037,42 € a 457.135,15 € para los paneles genéticos basados en NGS. Las variaciones en el AIP oscilarían entre 217.526,11 € y 842.434,77 € para la secuenciación masiva del exoma o genoma. El coste de las pruebas genéticas de la hipoacusia y el número de nacimientos en España también modifican el resultado del AIP, pero de forma más modesta. Los resultados mostrados en la **Tabla 20** pueden ser también observados gráficamente en la **Figura 6**, a través de un diagrama de Tornado.

Figura 6. Diagrama de Tornado de los resultados del análisis de sensibilidad del AIP.



V.4 Implementación de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia en los centros asistenciales del SNS

V.4.1 Resultados generales de la encuesta

V.4.1.1 Descripción de las respuestas recibidas

Se recibieron un total de 156 respuestas a la encuesta, procedentes de centros asistenciales del territorio español pertenecientes a todas las CC. AA. (N=17) y Ciudades Autónomas (N=2) de España. De las 156 respuestas recibidas, 97 fueron consideradas respuestas válidas, 58 fueron respuestas duplicadas y una respuesta fue eliminada por no proporcionar suficiente información para el análisis. Las 97 respuestas válidas correspondieron a centros asistenciales únicos.

Según el territorio español y según las respuestas recibidas de la encuesta, la Comunidad de Madrid y Andalucía fueron las CC. AA. con mayor número de respuestas enviadas y centros asistenciales participantes. Las de menor participación fueron la C. A. de La Rioja y la Ciudad Autónoma de Melilla. De los 97 centros asistenciales participantes, 43 fueron de tercer nivel asistencial (44,3 %), 38 fueron de segundo nivel asistencial (39,2 %) y 16 de primer nivel asistencial (16,5 %). El desglose de las respuestas recibidas puede consultarse en la **Tabla 21**.

Tabla 21. Distribución de las respuestas recibidas a la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024, según C. A. o ciudad autónoma y nivel asistencial del centro.

C. A. o Ciudad Autónoma	Número de respuestas	Número de centros asistenciales	Nivel asistencial de los centros		
			Tercer nivel	Segundo nivel	Primer nivel
Andalucía	21	14	7	4	3
Aragón	2	1	1		
Canarias	12	7	3	2	2
Cantabria	6	2	1	1	
Castilla y León	19	9	5	3	1
Castilla-La Mancha	3	2	1	1	
Cataluña	10	9	4	4	1
Ciudad Autónoma de Ceuta	2	1		1	
Ciudad Autónoma de Melilla	1	1		1	
Comunidad de Madrid	34	17	7	7	3
Comunidad Valenciana	10	7	3	4	
Extremadura	9	8	3	2	3

Tabla 21. Distribución de las respuestas recibidas a la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024, según C. A. o ciudad autónoma y nivel asistencial del centro (continuación).

C. A. o Ciudad Autónoma	Número de respuestas	Número de centros asistenciales	Nivel asistencial de los centros		
			Tercer nivel	Segundo nivel	Primer nivel
Galicia	9	7	2	3	2
Islas Baleares	2	2	1	1	
La Rioja	1	1		1	
Navarra	4	2	1	1	
País Vasco	3	2	2		
Principado de Asturias	5	3	1	1	1
Región de Murcia	2	2	1	1	
Territorio español	155 (*)	97	43	38	16

Nota **Tabla 21**: (*) Se incluyen 155 respuestas de las 156 recibidas. La respuesta faltante fue excluida por no incluir los datos mínimos para ser considerada, entre ellos la C. A. y el centro asistencial.

V.4.1.2 Perfil de los participantes en la encuesta

Se recibieron respuestas de profesionales pertenecientes a cuatro departamentos o servicios asistenciales distintos, que fueron los servicios/departamentos de otorrinolaringología, pediatría, neonatología y genética. El servicio asistencial más representado en las respuestas de los centros asistenciales a la encuesta fue el de otorrinolaringología (69 de los 97 centros, 71,1 %), seguido del servicio de pediatría (33 de los 97 centros, 34 %). Dentro de los departamentos o servicios clínicos, los profesionales informaron de que pertenecían a las secciones o unidades de audiología, genética clínica, hipoacusia e implantes cocleares, neurofisiología clínica, otología, otoneurología, otorrinolaringología pediátrica, rehabilitación o rinología. Entre los cargos o categorías profesionales que informaron los profesionales participantes dominó el cargo de facultativo especialista de área (FEA) y el de jefe de servicio, aunque también han participado en la encuesta jefes de sección, jefes clínicos o asociados, coordinadores de sección, residentes y directores médicos.

Los profesionales que dieron respuesta a la encuesta pertenecían, en su gran mayoría, a las sociedades científicas SEORL-CCC y SENEO. Sin embargo, los profesionales participantes también informaron de que formaban parte de una gran diversidad de sociedades científicas (**Tabla 22**), lo que muestra la transversalidad de perfiles asistenciales implicados en la atención clínica a recién nacidos con hipoacusia.

Tabla 22. Sociedades científicas identificadas en la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024.

Ámbito sociedad científica	Sociedades científicas identificadas		
	CC. AA. de España	España	Europa
Neonatología y pediatría	Sociedad de Pediatría de Aragón, Rioja y Soria; Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León; Sociedad Española de Pediatría de Madrid y Castilla-La Mancha; Sociedad Pediátrica de Canarias; Sociedad Valenciana de Pediatría; Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría.	Asociación Española de Nefrología Pediátrica; Asociación Española de Pediatría; Sociedad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas; Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos; Sociedad Española de Neonatología; Sociedad Española de Neurología Pediátrica; Sociedad Española de Urgencias de Pediatría.	European Society of Paediatric Radiology.
Otorrinolaringología, Audición, Cabeza y Cuello	Sociedad Andaluza de Otorrinolaringología; Sociedad Castellanomanchega de Otorrinolaringología; Societat Catalana d'Otorinolaringologia i Patologia Cervicofacial; Sociedad Extremeña de Otorrinolaringología y Patología Cervicofacial; Sociedad Gallega de Otorrinolaringología; Sociedad Regional de Otorrinolaringología de Castilla y León, Cantabria y La Rioja; Sociedad Valenciana de Otorrinolaringología; Sociedad Vasca de Otorrinolaringología.	Asociación Española de Audiología; Sociedad Española de Base de Cráneo; Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.	European Academy of Otology & Neuro-Otology.
Genética		Asociación Española de Errores Congénitos del Metabolismo; Asociación Española de Genética Humana; Sociedad Española de Genética Clínica y Dismorfología.	

Tabla 22. Sociedades científicas identificadas en la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024 (continuación).

Ámbito sociedad científica	Sociedades científicas identificadas		
	CC. AA. de España	España	Europa
Otro	Sociedad de Neurofisiología Clínica de la Comunidad Valenciana y Murcia.	Asociación de Monitorización Intraquirúrgica Neurofisiológica Española; Asociación Española de Biopatología Médica y Medicina de Laboratorio; Sociedad Española de Cirugía Plástica Facial; Sociedad Española de Directivos de la Salud; Sociedad Española de Medicina de Laboratorio; Sociedad Española de Neurofisiología Clínica; Sociedad Española de Neurología; Sociedad Española de Radiología Médica.	

V.4.1.3 Realización de pruebas genéticas en los centros asistenciales del SNS

Cuarenta y cuatro de los 97 centros asistenciales que respondieron la encuesta (45,4 %) informaron de que utilizaban alguna prueba genética específica para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia en RN. Los 53 centros asistenciales restantes (54,6 %) se desglosaron entre 49 centros (50,5 %) que informaron de que no realizan ninguna prueba genética específica y cuatro centros (4,1 %) que indicaron que desconocían la información o no quisieron responder a la pregunta.

Según el territorio español y según las respuestas recibidas en la encuesta, ha sido posible determinar que 16 de las 17 CC. AA. disponen de un mínimo de un centro asistencial que realiza pruebas genéticas para la determinación etiológica de la hipoacusia en RN (**Tabla 23**). La única C. A. que no ha descrito que disponga de algún centro asistencial que haga pruebas genéticas específicas de hipoacusia es la C. A. de Islas Baleares. Ninguna de las dos ciudades autónomas de España, Ceuta y Melilla, ha descrito que disponga de algún centro asistencial que haga pruebas genéticas. El mayor número de centros asistenciales que realizan pruebas genéticas de hipoacusia se ha identificado en la Comunidad de Madrid (8) y en Andalucía (6). Sin embargo, las CC. AA. con mayor porcentaje de centros que realizan pruebas genéticas han sido Aragón, La Rioja y el País Vasco, donde todos los centros asistenciales que han dado respuesta a la encuesta han informado de que practicaban pruebas genéticas de hipoacusia. En la **Tabla 24** se detalla la cifra de centros asistenciales que realizan o no pruebas genéticas de hipoacusia por C. A. o ciudad autónoma.

Tabla 23. Distribución de las CC. AA. según la realización o no de pruebas genéticas de la hipoacusia, de acuerdo con las respuestas recibidas a la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024.

CC. AA. o ciudades autónomas con un mínimo de un centro asistencial que realiza pruebas genéticas de hipoacusia				**CC. AA. o ciudades autónomas que no han descrito que realicen pruebas genéticas de hipoacusia**
Andalucía Aragón Canarias Cantabria	Castilla y León Castilla-La Mancha Cataluña Comunidad de Madrid	Comunidad Valenciana Extremadura Galicia La Rioja	Navarra País Vasco Principado de Asturias Región de Murcia	Ciudad Autónoma de Ceuta Ciudad Autónoma de Melilla Islas Baleares

Tabla 24. Distribución de centros asistenciales según la realización o no de pruebas genéticas de la hipoacusia, de acuerdo con las respuestas recibidas a la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024.

C. A. o Ciudad Autónoma	**Número de centros asistenciales**	**Número de centros asistenciales que sí realizan pruebas genéticas de hipoacusia, N (%)**	**Número de centros asistenciales que no realizan pruebas genéticas de hipoacusia, N (%) (*)**
Andalucía	14	6 (42,9 %)	8 (57,1 %)
Aragón	1	1 (100 %)	
Canarias	7	2 (28,6 %)	5 (71,4 %)
Cantabria	2	1 (50 %)	1 (50 %)
Castilla y León	9	5 (55,6 %)	4 (44,4 %)
Castilla-La Mancha	2	1 (50 %)	1 (50 %)
Cataluña	9	2 (22,2 %)	7 (77,8 %)
Ciudad Autónoma de Ceuta	1		1 (100 %)
Ciudad Autónoma de Melilla	1		1 (100 %)
Comunidad de Madrid	17	8 (47,1 %)	9 (52,9 %)
Comunidad Valenciana	7	5 (71,4 %)	2 (28,6 %)
Extremadura	8	3 (37,5 %)	5 (62,5 %)
Galicia	7	4 (57,1 %)	3 (42,9 %)
Islas Baleares	2		2 (100 %)
La Rioja	1	1 (100 %)	
Navarra	2	1 (50 %)	1 (50 %)

Tabla 24. Distribución de centros asistenciales según la realización o no de pruebas genéticas de la hipoacusia, de acuerdo con las respuestas recibidas a la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024 (continuación).

C. A. o Ciudad Autónoma	Número de centros asistenciales	Número de centros asistenciales que **sí realizan** pruebas genéticas de hipoacusia, N (%)	Número de centros asistenciales que **no realizan** pruebas genéticas de hipoacusia, N (%) (*)
País Vasco	2	2 (100 %)	
Principado de Asturias	3	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)
Región de Murcia	2	1 (50 %)	1 (50 %)
Territorio español	97	44 (45,4 %)	53 (54,6 %)

El análisis del nivel asistencial de los centros determinó que el 18,8 % de los centros de primer nivel, el 23,7 % de los centros de segundo nivel y el 74,4 % de los centros de tercer nivel realizan pruebas genéticas de hipoacusia. La **Tabla 25** presenta la cifra de centros asistenciales de tercer nivel que realizan o no pruebas genéticas de hipoacusia, estratificado por C. A. o ciudad autónoma.

Tabla 25. Distribución de centros asistenciales de tercer nivel según la realización o no de pruebas genéticas de la hipoacusia, de acuerdo con las respuestas recibidas a la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024.

C. A. o Ciudad Autónoma	Número de centros asistenciales de tercer nivel	Número de centros asistenciales de tercer nivel que **sí realizan** pruebas genéticas de hipoacusia, N (%)	Número de centros asistenciales de tercer nivel que **no realizan** pruebas genéticas de hipoacusia, N (%) (*)
Andalucía	7	4 (57,1 %)	3 (42,9 %)
Aragón	1	1 (100 %)	
Canarias	3	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)
Cantabria	1	1 (100 %)	
Castilla y León	5	4 (80 %)	1 (20 %)
Castilla-La Mancha	1	1 (100 %)	
Cataluña	4	2 (50 %)	2 (50 %)
Ciudad Autónoma de Ceuta	0		
Ciudad Autónoma de Melilla	0		
Comunidad de Madrid	7	4 (57,1 %)	3 (42,9 %)
Comunidad Valenciana	3	3 (100 %)	

Tabla 25. Distribución de centros asistenciales de tercer nivel según la realización o no de pruebas genéticas de la hipoacusia, de acuerdo con las respuestas recibidas a la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024 (continuación).

C. A. o Ciudad Autónoma	Número de centros asistenciales de tercer nivel	Número de centros asistenciales de tercer nivel que **sí realizan** pruebas genéticas de hipoacusia, N (%)	Número de centros asistenciales de tercer nivel que **no realizan** pruebas genéticas de hipoacusia, N (%) (*)
Extremadura	3	3 (100 %)	
Galicia	2	2 (100 %)	
Islas Baleares	1		1 (100 %)
La Rioja	0		
Navarra	1	1 (100 %)	
País Vasco	2	2 (100 %)	
Principado de Asturias	1	1 (100 %)	
Región de Murcia	1	1 (100 %)	
Territorio español	43	32 (74,4 %)	11 (25,6 %)

De los 44 centros asistenciales que informaron de que realizaban pruebas genéticas de hipoacusia en España, 43 son centros públicos (97,7 %) y uno tiene concierto de red de utilización pública con el SNS (2,3 %). Tres centros son de primer nivel asistencial (6,8 %), nueve pertenecen al segundo nivel asistencial (20,5 %) y 32 son centros terciarios (72,7 %).

V.4.2 Análisis de las pruebas genéticas de la hipoacusia utilizadas en los centros asistenciales del SNS

V.4.2.1 Tipología de pruebas genéticas utilizadas en los centros asistenciales del SNS

Tal y como se ha presentado en la **Tabla 24**, un total de 44 centros asistenciales pertenecientes a 16 CC. AA. informaron realizar pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia neonatal. Sin embargo, se observó heterogeneidad en la tipología de pruebas genéticas realizada según la C. A. (**Tabla 26**). La prueba genética más utilizada fueron los paneles genéticos mediante NGS, que informaron utilizar centros de 14 de las 16 CC. AA. que respondieron la encuesta. En cambio, solo centros de 11 CC. AA. indicaron realizar un análisis de genes individuales, mientras que centros asistenciales de 12 CC. AA. informaron realizar secuenciación masiva del exoma. Ha sido posible determinar que centros asistenciales de ocho CC. AA. realizan

los tres tipos de pruebas genéticas analizados: Andalucía, Castilla y León, Cataluña, Comunidad de Madrid, Comunidad Valenciana, Extremadura, Galicia y el Principado de Asturias (**Tabla 26**).

Tabla 26. Distribución de las CC. AA. según el tipo de pruebas genéticas de la hipoacusia que realizan sus centros asistenciales en el marco del SNS, de acuerdo con las respuestas recibidas a la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024.

Análisis de genes individuales		Paneles genéticos mediante NGS		Secuenciación masiva del exoma	
Andalucía Aragón Canarias Cantabria Castilla y León Cataluña	Comunidad de Madrid Comunidad Valenciana Extremadura Galicia Principado de Asturias	Andalucía Cantabria Castilla y León Castilla-La Mancha Cataluña Comunidad de Madrid Comunidad Valenciana	Extremadura Galicia La Rioja Navarra País Vasco Principado de Asturias Región de Murcia	Andalucía Aragón Canarias Castilla y León Castilla-La Mancha Cataluña	Comunidad de Madrid Comunidad Valenciana Extremadura Galicia Navarra Principado de Asturias

El tipo de prueba genética más frecuente en el SNS ha sido el panel genético mediante NGS, con 27 centros asistenciales que la realizan de 44 totales (61,4 %). Tras ella se ha situado la prueba genética de secuenciación de uno o pocos genes, con 21 centros asistenciales que la hacen (47,7 %). Dieciocho centros (40,9 %) hacen secuenciación completa del exoma. Si consideramos el volumen de centros que realiza cada prueba genética, podemos determinar que la C. A. con más centros que realizan análisis de genes individuales ha sido la Comunidad de Madrid, mientras que Andalucía y la Comunidad de Madrid han sido las CC. AA. con un mayor número de centros que realizan paneles genéticos mediante NGS. Finalmente, la C. A. de Andalucía ha sido la que ha contado con más centros que realizan la secuenciación masiva del exoma (**Tabla 27**). Dos centros asistenciales de la Comunidad de Madrid y un centro de la Comunidad Valenciana no pudieron informarnos del tipo exacto de pruebas genéticas que realizaron.

Tabla 27. Distribución de los centros asistenciales según C. A. y tipo de prueba genética, de acuerdo con las respuestas recibidas a la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024.

C. A.	Nº de centros que realizan pruebas genéticas	Número de centros que realizan el tipo de prueba genética de hipoacusia (*)			
		Pruebas genéticas de uno o pocos genes	Paneles genéticos (NGS)	Secuenciación completa del exoma	NS/NC
Andalucía	6	2	4	3	
Aragón	1	1		1	

Tabla 27. Distribución de los centros asistenciales según C. A. y tipo de prueba genética, de acuerdo con las respuestas recibidas a la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024 (continuación).

C. A.	Nº de centros que realizan pruebas genéticas	Número de centros que realizan el tipo de prueba genética de hipoacusia (*)			
		Pruebas genéticas de uno o pocos genes	Paneles genéticos (NGS)	Secuenciación completa del exoma	NS/ NC
Canarias	2	2		1	
Cantabria	1	1	1		
Castilla y León	5	1	3	2	
Castilla-La Mancha	1		1	1	
Cataluña	2	1	2	1	
C. de Madrid	8	4	4	1	2
C. Valenciana	5	3	2	2	1
Extremadura	3	2	2	2	
Galicia	4	3	2	2	
La Rioja	1		1		
Navarra	1		1	1	
País Vasco	2		2		
P. de Asturias	1	1	1	1	
Región de Murcia	1		1		
Territorio español	44	21	27	18	3

Nota **Tabla 27**: (*) Los centros están contabilizados de manera individual, según el tipo de pruebas que realizan.

De los 44 centros asistenciales que realizan pruebas genéticas de hipoacusia, 38 (86,3 %) informaron que la prueba genética que realizan incluye tanto el análisis del gen GJB2 (conexina 26) como del gen GJB6 (conexina 30). Detectamos cinco centros que no respondieron la pregunta (11,4 %), tres de los cuales fueron los centros que tampoco nos habían precisado el tipo de prueba genética que realizaban. Un último centro (2,3 %) informó que su prueba genética incluía el análisis del gen GJB2, pero no el análisis del gen GJB6.

Se solicitó a los centros que describieran la prueba o pruebas genéticas para el diagnóstico de la hipoacusia en RN que se utiliza(n) en su centro:

Pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales

Veintiún centros asistenciales han informado de realizar la secuenciación de uno o pocos genes relacionados con la hipoacusia. En los centros que realizan esta prueba, los genes que más frecuentemente se analizan son los genes GJB2 y GJB6 (relacionados con las proteínas conexinas), el gen OTOF (que codifica para la proteína otorfelina) y el gen mitocondrial MT-

RNR1. Entre las técnicas más frecuentemente mencionadas encontramos la secuenciación directa y la MLPA (en concreto, dos centros informaron utilizar el kit comercial SALSA P-163 de MLPA [MRC Holland]).

Paneles genéticos mediante NGS

Veintisiete centros asistenciales han informado de realizar paneles genéticos mediante NGS. Entre los centros que realizan esta prueba y han informado del dato, el rango de genes analizados en los paneles NGS ha oscilado entre 35 y 1.564. Entre las respuestas recibidas ha sido posible identificar tres paneles comerciales, dos de los cuales son españoles: el panel OtoRef Global ® de 248 genes; el panel GHELP de la Clínica Universitaria de Navarra, con 180 genes y el panel OTOgenics (IMOMA / Dreamgenics) que incluye entre 196 y 229 genes según la versión utilizada (versión 3 o 4). Un centro ha informado diseñar un panel específico para cada paciente a estudio, y que lo realizan mediante el uso de Human Phenotype Ontology (HPOs).

Secuenciación completa del exoma y el genoma

Dieciocho centros asistenciales han informado de realizar la secuenciación completa del exoma. Entre los centros que realizan esta prueba, solo un centro ha precisado detalles sobre el análisis del exoma que realiza, identificando utilizar el HUBexome panel.

V.4.2.2 Protocolos específicos de realización de pruebas genéticas en los centros asistenciales del SNS

A la pregunta de si existía en el centro asistencial un protocolo específico de pruebas genéticas a llevar a cabo en los RN con una prueba de cribado auditivo positiva o alterada de hipoacusia, 31 centros respondieron que sí (70,5 %), mientras que 11 centros respondieron que no (25 %). Finalmente, dos centros no respondieron a la pregunta (4,5 %). Las CC. AA. de Castilla-La Mancha, Navarra y la Región de Murcia no presentaron ningún centro asistencial que informara disponer de un protocolo específico para la realización de pruebas genéticas en RN con hipoacusia. En la **Tabla 28** se presentan los datos de existencia o no de protocolo específico de pruebas genéticas estratificado por C. A.

Tabla 28. Centros asistenciales que realizan pruebas genéticas de hipoacusia, estratificados según C. A. y existencia o no de un protocolo específico de pruebas genéticas, de acuerdo con las respuestas recibidas a la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024.

C. A.	Centros asistenciales que realizan pruebas genéticas de hipoacusia	Protocolo específico de pruebas genéticas de hipoacusia		
		Sí	No	NS / NC
Andalucía	6	3 (50 %)	2 (33,3 %)	1 (16,7 %)
Aragón	1	1 (100 %)		
Canarias	2	2 (100 %)		
Cantabria	1	1 (100 %)		
Castilla y León	5	5 (100 %)		
Castilla-La Mancha	1			1 (100 %)
Cataluña	2	1 (50 %)	1 (50 %)	
Comunidad de Madrid	8	4 (50 %)	4 (50 %)	
Comunidad Valenciana	5	4 (80 %)	1 (20 %)	
Extremadura	3	3 (100 %)		
Galicia	4	3 (75 %)	1 (25 %)	
La Rioja	1	1 (100 %)		
Navarra	1		1 (100 %)	
País Vasco	2	2 (100 %)		
Principado de Asturias	1	1 (100 %)		
Región de Murcia	1		1 (100 %)	
Territorio español	44	31 (70,5 %)	11 (25 %)	2 (4,5 %)

Se solicitó a los centros que describieran el protocolo que seguían para realizar pruebas genéticas para el diagnóstico de la hipoacusia en RN. Los centros informaron de llevar a cabo las pruebas genéticas tras detectar la hipoacusia en el cribado auditivo neonatal. Algunos detallan que confirman la hipoacusia mediante una segunda prueba auditiva entre los dos y los seis meses de edad. Un centro detalló que, además de prueba auditiva de confirmación (PEATC), también realizan un estudio de sueño fisiológico según los resultados del paciente. Se ha podido determinar que existe heterogeneidad entre centros respecto a si las pruebas genéticas son la primera prueba de diagnóstico etiológico en RN con hipoacusia. En algunos centros, primero se evalúan otros factores de riesgo antes de realizar pruebas genéticas, mientras que en otros centros primero se hace un estudio genético y, si este es negativo, se evalúan después otros factores de riesgo. Algunos

centros informaron realizar pruebas genéticas a pesar de no contar con un protocolo documentado. Solo dos centros informaron que, como parte de su protocolo, se explica a los progenitores las implicaciones de la realización de una prueba genética en RN y se solicita la firma de un consentimiento informado. En algunos centros se efectúan pruebas genéticas al RN y a los progenitores.

Entre las respuestas recibidas, se ha observado una gran heterogeneidad de protocolos. Sin embargo, ha sido posible identificar dos grandes líneas de actuación según los centros:

1. Centros que solicitan primero una prueba de análisis de los genes que consideran más frecuentes para la hipoacusia: en este grupo, los centros reseñan especialmente las conexinas (GJB2, GJB6), el gen OTOF o el gen STRC. Si esta primera prueba no da resultado positivo, se realiza un segundo estudio mediante panel de genes o secuenciación masiva del exoma o el genoma. Un centro de la C. A. de Asturias informó que esta línea de actuación les permite diagnosticar entre el 40 % y el 50 % de casos propios. En algunos centros, el protocolo tiene tres fases, secuenciales tras un resultado negativo de la anterior: prueba de genes individuales, un panel genético basado en NGS y secuenciación masiva del exoma o del genoma. Algunos centros realizan esta opción solo si hay sospecha de hipoacusia familiar, síndrome asociado o antecedentes familiares.

2. Centros que solicitan directamente un panel genético en todos los pacientes con hipoacusia: los centros que se agrupan en este grupo realizan directamente un panel genético basado en NGS.

V.4.2.3 Protocolos específicos de intervención terapéutica y/o de seguimiento tras la realización de pruebas genéticas en los centros asistenciales del SNS

Por otra parte, a la cuestión de si existía en su centro asistencial una intervención terapéutica y/o de seguimiento específica según el resultado de las pruebas genéticas realizadas para los recién nacidos con hipoacusia, 34 centros informaron que sí (77,3 %), siete centros declararon que no existía (15,9 %) y los tres centros restantes no respondieron a la pregunta (6,8 %). Por CC. AA., la única que no presentó ningún centro asistencial que tuviera un protocolo de intervención y/o seguimiento tras realizar pruebas genéticas de hipoacusia fue Aragón. También se contabilizaron centros asistenciales sin dichos protocolos en las CC. AA. de Andalucía, Castilla y León, Extremadura y Galicia. En la **Tabla 29** se presentan los datos de existencia o no de protocolo específico de intervención terapéutica y/o seguimiento tras la realización de pruebas genéticas estratificado por C. A.

Tabla 29. Centros asistenciales que realizan pruebas genéticas de hipoacusia, estratificados según C. A. y existencia o no de un protocolo de intervención terapéutica y/o de seguimiento, de acuerdo con las respuestas recibidas a la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024.

C. A.	Centros asistenciales que realizan pruebas genéticas de hipoacusia	Centros asistenciales con intervención terapéutica y/o de seguimiento específica		
		Sí	No	NS / NC
Andalucía	6	2 (33,3 %)	3 (50 %)	1 (16,7 %)
Aragón	1		1 (100 %)	
Canarias	2	2 (100 %)		
Cantabria	1	1 (100 %)		
Castilla y León	5	4 (80 %)	1 (20 %)	
Castilla-La Mancha	1	1 (100 %)		
Cataluña	2	1 (50 %)		1 (50 %)
Comunidad de Madrid	8	8 (100 %)		
Comunidad Valenciana	5	4 (80 %)		1 (20 %)
Extremadura	3	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)	
Galicia	4	3 (75 %)	1 (25 %)	
La Rioja	1	1 (100 %)		
Navarra	1	1 (100 %)		
País Vasco	2	2 (100 %)		
Principado de Asturias	1	1 (100 %)		
Región de Murcia	1	1 (100 %)		
	44	34 (77,3 %)	7 (15,9 %)	3 (6,8 %)

Se solicitó a los centros que describieran el protocolo de intervención y/o seguimiento específico que seguían en los RN a los que realizaban pruebas genéticas. En general, el seguimiento de los RN con hipoacusia genética confirmada es multidisciplinar, y suele comprender profesionales de otorrinolaringología, junto con otros profesionales, entre los cuales se han reseñado profesionales de neonatología, pediatría, genética médica o logopedia. El tratamiento comprende generalmente el uso de audífonos convencionales o implantes cocleares, según criterio clínico. Algunos centros informan realizar otras pruebas para complementar el estudio genético, como pruebas de imagen, estudios cardiológicos, oftalmológicos, neuropediátricos y nefropediátricos. En general, el seguimiento clínico de los RN suele realizarse cada seis meses en los pacientes de tres a siete años. Cinco centros indicaron que su protocolo comprende ofrecer consejo genético familiar (incluyendo estudio genético en progenitores si aplicara).

Algunos centros indican que su protocolo de intervención y/o seguimiento se modifica en función del resultado de las pruebas genéticas. En este sentido, el impacto más relevante identificado en la encuesta ha sido que cinco centros han informado que, si se detecta algún RN con alteraciones en el gen OTOF, se valora entrada en el ensayo clínico en curso en España (NCT05788536), ya sea como centro propio o mediante derivación a centro de referencia del ensayo clínico. Otros cambios en el protocolo de intervención y/o seguimiento han sido la derivación de los casos a otras especialidades en función de las posibles patologías asociadas y que dos centros informaron ajustar los plazos de visita en función de los resultados de la prueba genética, sin ofrecer detalles adicionales.

V.4.2.4 Análisis de la infección congénita por CMV

Un total de 35 centros asistenciales que efectúan pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia informaron realizar también una PCR de CMV en los neonatos (79,5 %). En cambio, en seis centros asistenciales no se realiza esta prueba (13,6 %), y tres centros más no han ofrecido información sobre este aspecto (6,8 %). Las CC. AA. de Aragón y el Principado de Asturias no presentaron ningún centro asistencial que realizara esta prueba de manera sistemática a los RN. También se contabilizaron centros asistenciales que no realizaban esta prueba diagnóstica en las CC. AA. de Andalucía, la Comunidad de Madrid y Galicia. En la **Tabla 30** se representan los datos correspondientes a los centros que realizan pruebas genéticas de hipoacusia estratificados según C. A. y según la realización o no de una PCR de CMV en el contexto de la evaluación clínica de estos casos.

Tabla 30. Centros asistenciales que realizan pruebas genéticas de hipoacusia, estratificados según CCAA y realización o no de PCR de CMV en recién nacidos con hipoacusia, de acuerdo con las respuestas recibidas a la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024.

CCAA	Centros asistenciales que realizan pruebas genéticas de hipoacusia	Realización de PCR de CMV en recién nacidos con hipoacusia		
		Sí	No	NS / NC
Andalucía	6	3 (50 %)	2 (33,3 %)	1 (16,7 %)
Aragón	1			1 (100 %)
Canarias	2	2 (100 %)		
Cantabria	1	1 (100 %)		
Castilla y León	5	5 (100 %)		
Castilla-La Mancha	1	1 (100 %)		
Cataluña	2	2 (100 %)		

Tabla 30. Centros asistenciales que realizan pruebas genéticas de hipoacusia, estratificados según CCAA y realización o no de PCR de CMV en recién nacidos con hipoacusia, de acuerdo con las respuestas recibidas a la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024 (continuación).

CCAA	Centros asistenciales que realizan pruebas genéticas de hipoacusia	Realización de PCR de CMV en recién nacidos con hipoacusia		
		Sí	No	NS / NC
C. de Madrid	8	5 (62,5 %)	2 (25 %)	1 (12,5 %)
C. Valenciana	5	5 (100 %)		
Extremadura	3	3 (100 %)		
Galicia	4	3 (75 %)	1 (25 %)	
La Rioja	1	1 (100 %)		
Navarra	1	1 (100 %)		
País Vasco	2	2 (100 %)		
Principado de Asturias	1		1 (100 %)	
Región de Murcia	1	1 (100 %)		
	44	35 (79,5 %)	6 (13,6 %)	3 (6,8 %)

Respecto al momento de realización de la PCR de CMV, en 31 de los 35 centros dicha prueba se hace antes de practicar cualquier prueba genética (88,5 %), mientras que en un centro se realiza antes o en paralelo con el estudio genético (2,9 %) y en otro se realiza siempre en paralelo con el estudio genético (2,9 %). En los dos centros restantes (5,7 %) se hace después del estudio genético, precisando uno de dichos centros que, como excepción, se haría antes si el RN mostrara signos de infección por CMV. Entre los seis centros que no realizan esta prueba, uno nos informó que el motivo es que el Servicio de Pediatría no considera realizar esta prueba de manera universal, los demás cinco no aportaron más información. Entre los tres centros que indicaron que no lo sabían o no querían contestar, uno apuntó que lo desconocía, pero que creía que no se realizaba de manera sistemática.

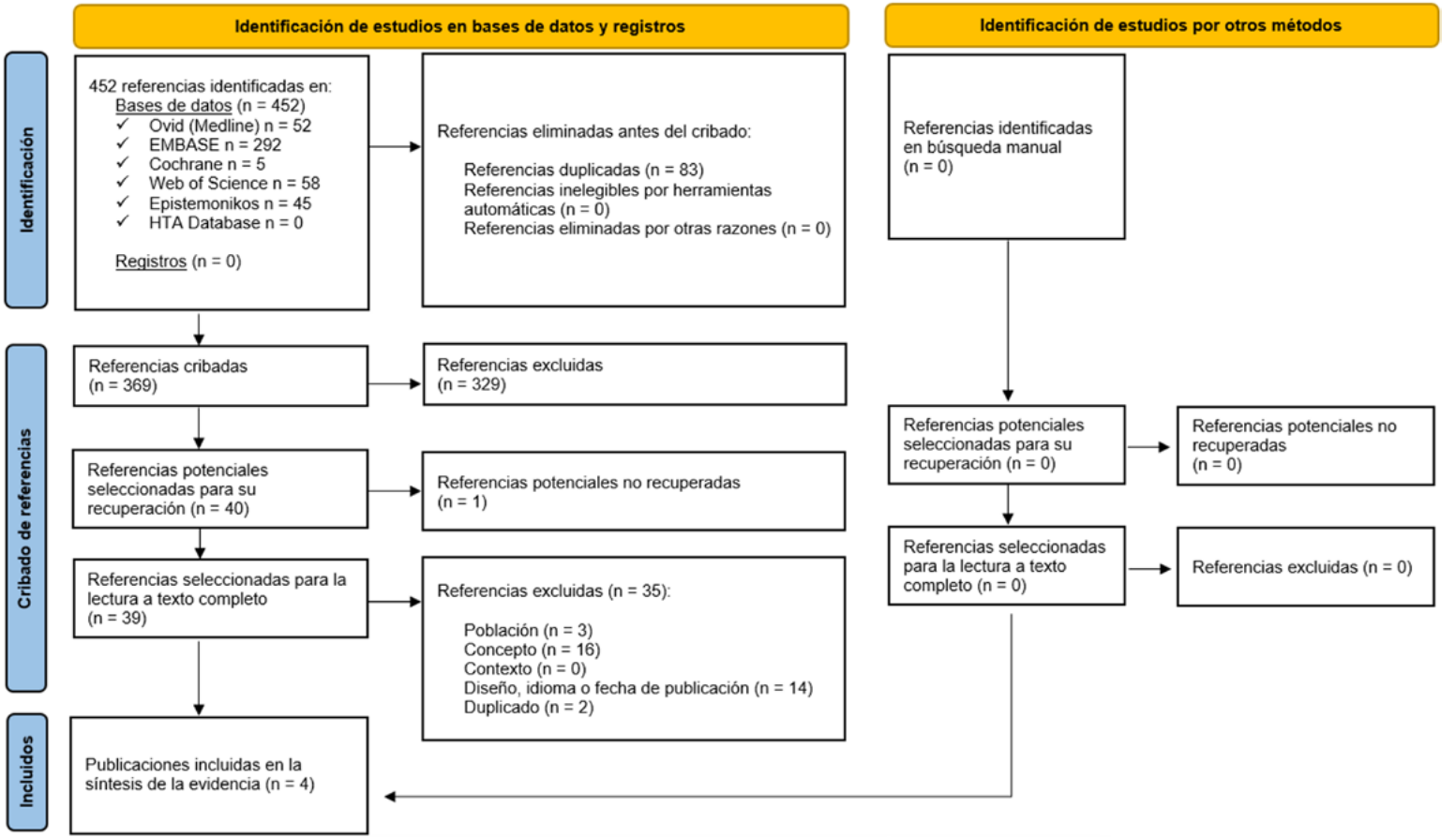
V.5 Resultados de la revisión panorámica sobre las implicaciones organizativas, sociales, éticas y legales de las pruebas genéticas de la hipoacusia

V.5.1 Resultados de la búsqueda

La búsqueda bibliográfica en las bases de datos para dar respuesta al objetivo específico 7 recuperó un total de 452 referencias, de las cuales 369 fueron referencias únicas. Después del proceso de cribado por título y resumen se seleccionaron un total de 40 referencias para la recuperación del texto completo, de las cuales fue posible recuperar el texto completo de un total de 39. Tras el cribado del texto completo de los documentos, se excluyeron un total de 35 referencias por no cumplir los criterios de selección preestablecidos (**Tabla 4**). El listado completo de las publicaciones excluidas tras la lectura de su texto completo puede consultarse en la **Tabla A5** del **Anexo 1.3.** Tras la exclusión de referencias una vez leído su texto completo, finalmente se han incluido un total de 4 referencias en la revisión panorámica de la literatura.

La **Figura 7** presenta el diagrama de flujo PRISMA-ScR con los resultados de la búsqueda bibliográfica realizada.

Figura 7. Diagrama descriptivo PRISMA-ScR sobre los aspectos organizativos, sociales, éticos y legales de las pruebas genéticas de la hipoacusia.



Nota **Figura 7**: diagrama adaptado y modificado de Page, M. J. *et al.* (72).

V.5.2 Descripción de las publicaciones incluidas

En la revisión panorámica dirigida a analizar los aspectos organizativos, sociales, éticos y legales sobre el uso de pruebas genéticas para conocer la etiología genética de la hipoacusia se han incluido un total de cuatro publicaciones científicas (47, 132, 150, 157). De las cuatro publicaciones, dos fueron realizadas en Australia (50 %) (132, 157), una en EE. UU. (25 %) (47) y otra en China (25 %) (150). No se localizaron publicaciones realizadas en Europa. Una publicación fue una GPC, otra un protocolo de estudio científico, la tercera fue un estudio observacional y la cuarta, una revisión narrativa de la literatura. Las fechas de publicación fueron 2014, 2017, 2020 y 2023.

1. Alford *et al*., 2014 (47)

Se trata de una publicación de diseño GPC realizada en EE. UU., que no informó de la financiación recibida. El objetivo de esta GPC fue ofrecer información sobre la frecuencia, las causas y las manifestaciones clínicas de la hipoacusia, así como sugerir métodos de evaluación clínica de los pacientes para identificar la causa etiológica de la hipoacusia y para ofrecer información y consejo genético a los pacientes afectados.

2 y 3. Downie *et al.*, 2017 (157) y Downie *et al.*, 2020 (132)

Se trata de dos publicaciones, una de diseño protocolo de estudio (157) y otra de diseño de estudio observacional prospectivo y de cohortes realizadas en Australia (132). Este estudio recibió financiación de la *Melbourne Genomics Health Alliance*, que se encuentra formada por el *Royal Melbourne Hospital, el Royal Children's Hospital*, la Universidad de Melbourne, el Instituto *Walter and Eliza Hall*, el *Murdoch Children's Research Institute, la Australian Genome Research Facility* y la agencia nacional de investigación científica de Australia (CSIRO). También se declara haber recibido financiación del gobierno estatal de Victoria (Australia) y del programa NCRIS. El objetivo de la primera publicación, el protocolo de estudio, fue el diseño de un estudio cuyo objetivo fuera determinar la proporción de casos de hipoacusia debidos a causas genéticas, evaluar un protocolo de comunicación de los hallazgos genéticos a los progenitores de un RN con hipoacusia e investigar si los progenitores querían y cómo querían conocer los hallazgos genéticos adicionales tras una prueba genética en sus hijos. En la publicación de los resultados obtenidos, los autores analizaron la proporción de familias con un neonato con hipoacusia al cual se realiza secuenciación del exoma que querrían:

- Opción A: solo conocer las alteraciones genéticas asociadas a la hipoacusia neonatal.

- Opción B: ser informados de las alteraciones genéticas de hipoacusia neonatal y también de otras alteraciones genéticas detectadas para las cuales se disponga de tratamiento o intervención terapéutica.
- Opción C: conocer la información de las dos opciones anteriores y, además, ser informados de otras alteraciones genéticas detectadas en el neonato, a pesar de que no tengan tratamiento o intervención terapéutica clara.

La división entre las tres opciones se realizó mediante tres listados de genes a evaluar en la prueba genética. La población evaluada fue de 106 neonatos con hipoacusia y sus progenitores.

4. Wen *et al.*, 2023 (150)

Se trata de una revisión narrativa realizada en China que recibió financiación de la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China y de los fondos para la mejora de la salud y la investigación de China. Su objetivo fue revisar la historia y el estado actual del cribado neonatal de la hipoacusia en China, e investigar tendencias futuras, compartir experiencias y proveer una referencia para otras poblaciones.

V.5.3 Resultados de las publicaciones incluidas

La revisión panorámica de la literatura ha permitido identificar dos aspectos organizativos, dos aspectos sociales y cuatro aspectos éticos relevantes asociados al uso de pruebas genéticas de la hipoacusia neonatal (**Tabla 31**). No ha sido posible identificar ningún aspecto legal asociado al uso de pruebas genéticas de la hipoacusia neonatal.

Tabla 31. Aspectos organizativos, sociales, éticos y legales identificados en la literatura sobre las pruebas genéticas de la hipoacusia.

	Fuente (diseño, año, país)	Ideas clave
Aspectos organizativos		
Temporalización del seguimiento en pacientes sin causa genética identificada y con sospecha de hipoacusia genética	Alford *et al.* (47). GPC, 2014, EE. UU.	Seguimiento genético cada tres años.
Uso de herramientas de apoyo a la decisión	Downie *et al.* (132). Estudio observacional, Australia	Más de la mitad de familias utilizan una herramienta de apoyo a la decisión para decidir cuánta información genética de sus RN desean conocer.

Tabla 31. Aspectos organizativos, sociales, éticos y legales identificados en la literatura sobre las pruebas genéticas de la hipoacusia (continuación).

	Fuente (diseño, año, país)	Ideas clave
Aspectos sociales		
Deseo de obtener o no información clínica y diagnóstica de la hipoacusia genética	Alford *et al.* (47). GPC, 2014, EE. UU. Downie *et al*. (132). Estudio observacional, Australia	Respeto al deseo personal de conocer o no la etiología de la hipoacusia. Casi el 70 % de familias desean conocer más información genética de sus RN además de las alteraciones genéticas de la hipoacusia.
Mecanismo de comunicación de resultados de una prueba genética de hipoacusia	Alford *et al.* (47). GPC, 2014, EE. UU.	Es necesario ofrecer servicios genéticos de forma lingüística y culturalmente inclusiva.
Aspectos éticos		
Comunicación y terminología entre los profesionales y las personas con hipoacusia	Alford *et al.* (47). GPC, 2014, EE. UU.	Es necesario que exista una comunicación clara entre los profesionales genetistas y el/la paciente y sus familiares.
Perspectiva, preferencias personales y familiares en relación con la hipoacusia	Alford *et al.* (47). GPC, 2014, EE. UU. Downie *et al.* (157). Protocolo de estudio, 2017, Australia.	Existen dos corrientes de pensamiento: una considera la hipoacusia una patología, mientras que la otra considera que la hipoacusia es un rasgo neutral o positivo. Es relevante investigar y valorar las preferencias de los progenitores al recibir información genética de sus RN.
Posibilidad de falsos negativos en un cribado neonatal exclusivamente auditivo	Wen *et al.*, (150). Revisión narrativa, 2023, China.	La combinación de un cribado neonatal auditivo y genético podría detectar más RN con hipoacusia que un cribado exclusivamente auditivo.
Implicaciones éticas del cribado genético de la hipoacusia en el control de la natalidad	Wen *et al.*, (150). Revisión narrativa, 2023, China.	Cribado genético prenatal, preembrionario, mecanismos de control de la descendencia, mecanismos de control postnatal.
Aspectos legales		
No se ha identificado evidencia		

Los aspectos reseñados en la Tabla 31 se describen de forma narrativa a continuación

V.5.3.1 Aspectos organizativos

- La temporalización del seguimiento en pacientes sin causa genética identificada y con sospecha de hipoacusia genética: **Alford *et al.***, 2014 (47) sugieren que en los casos en que una causa genética no haya sido identificada, es recomendable realizar un seguimiento genético cada tres años. Este seguimiento tiene como objetivo observar características de una hipoacusia sindrómica que pudieran no haber sido aparentes al nacimiento,

informar a las personas afectadas sobre nuevos test genéticos y/o variantes genéticas identificadas y finalmente, caracterizar las inquietudes clínicas del paciente no asociadas a la hipoacusia, pero que pudieran requerir de atención especializada.

- Uso de herramientas de apoyo a la decisión: **Downie *et al.***, 2020 (132) ofrecieron a las familias participantes la posibilidad de hacer uso de una herramienta de apoyo a la decisión para determinar el grado de información genética que querían recibir tras una prueba de secuenciación masiva del exoma en sus hijos/as recién nacidos/as. Los autores observaron que 63 de las 106 familias participantes decidieron utilizar la herramienta de apoyo a la decisión (59 %).

V.5.3.2 Aspectos sociales

- Deseo de obtener o no información clínica y diagnóstica de la hipoacusia genética:

- **Alford *et al.***, 2014 (47) indican que algunas personas con hipoacusia no desean obtener más información sobre la hipoacusia que presentan. En cambio, muchas otras personas con hipoacusia, si tienen la posibilidad de recibir información concreta y veraz, sí se muestran interesadas en recibir consejo genético para entender mejor su estado de salud y el motivo de su hipoacusia. Es necesario, pues, respetar y considerar el deseo personal de los pacientes respecto al conocimiento sobre la hipoacusia que quieren tener. Los autores reseñan que, como resultado de una prueba genética, muchas personas con hipoacusia reportan una mejora en su conocimiento personal y construcción de su identidad, así como una mejora en el sentimiento de identidad cultural y de grupo.

- **Downie *et al.***, 2020 (132) observaron que de las 106 familias participantes en su estudio, 72 (68 %) quisieron conocer más resultados, además de las alteraciones genéticas de la hipoacusia (opciones B y C). Entre estas 72 familias, 29 quisieron conocer solo las alteraciones genéticas que tenían tratamiento (opción B, 40,3 %) y 43 tanto las que tenían tratamiento como las que no disponían de él (opción C, 59,7 %). Quince familias (14 %) cambiaron su decisión un tiempo después de recibir consejo genético, optando 10 de ellas por disponer de mayor información (pasar de la opción A a las opciones B o C), tres optaron por tener menos información (de las opciones B o C a la opción A) y las últimas dos por ampliar información (de la opción B a la opción C). Entre las familias que optaron por recibir más información (opciones B y C) se observó un uso más frecuente de una herramienta de decisiones compartidas (64 %) que los que no (opción A, 50 %).

Un análisis multivariable informó que las familias con dos hijos pidieron más frecuentemente información genética adicional que las familias con un hijo (OR 4,6 [95 % IC 1,2-17,4]). Los progenitores de niños de Australia o Nueva Zelanda quisieron más frecuentemente tener información genética adicional que los progenitores de neonatos de otras etnias (OR 3,96 [95 % IC 1,4-11,2]). Las familias con recién nacidos menores de tres meses pidieron conocer menos información genética adicional que las familias con recién nacidos mayores de tres meses de edad (OR 0,06 [95 % IC 0,0-0,4]). Finalmente, los autores observaron que las familias que escogieron recibir más información tenían menos ansiedad (puntuación escala de ansiedad STAI opciones B y C 35,1 puntos [desviación estándar 10,3 puntos] respecto a opción A 44,1 puntos [DE 12,4 puntos]). Aunque no fue estadísticamente significativo, los autores identificaron también que las familias que escogían las opciones B y C tenían menos conflicto interno, mayor tolerancia a lo desconocido y menos remordimientos derivados de la decisión tomada.

- Mecanismo de comunicación de resultados de una prueba genética de hipoacusia:

  - **Alford *et al.*,** 2014 (47) reseñan que ofrecer servicios genéticos de forma lingüística y culturalmente inclusiva mejora los resultados de estos servicios, especialmente en términos de comprensión y entendimiento.

V.5.3.3 Aspectos éticos

- Comunicación y terminología entre los profesionales y las personas con hipoacusia:

  - **Alford et al.**, 2014 (47) reseñan que, de manera similar a otras evaluaciones genéticas, es necesario que exista una comunicación clara entre el profesional genetista y el/la paciente. Las personas con hipoacusia utilizan diferentes formas de comunicación, entre las cuales están la comunicación oral y la lengua de signos, pudiendo apoyar dicha comunicación con lectura labial y/o información escrita. Es recomendable que los profesionales genetistas estén formados en técnicas comunicativas para facilitar el entendimiento con el paciente. Esta formación puede incluir aprender lenguaje de signos para aspectos médicos y genéticos relacionados con la hipoacusia o bien trabajar con intérpretes de lenguaje de signos, así como el uso de métodos de comunicación como vídeos, mensajería instantánea o efectos visuales.

- **Alford et al.**, 2014 (47) también recomiendan el uso de terminología neutral o equilibrada, como posibilidad en vez de riesgo, hipoacusia o audición normal en vez de afectado y no afectado, y ser muy prudentes en el uso de palabras como discapacidad o patología para incrementar el número de pacientes con hipoacusia que aceptan recibir servicios genéticos.

- Perspectiva, preferencias personales y familiares en relación con la hipoacusia:

- **Alford *et al.***, 2014 (47) indican que la perspectiva de la hipoacusia varía según la persona, existiendo dos corrientes de pensamiento. Una es la perspectiva médica, que considera la hipoacusia como una patología, mientras que la otra considera que las personas con hipoacusia son parte de un grupo lingüístico y cultural minoritario y ven la hipoacusia como un rasgo neutral o positivo.

- **Downie *et al.***, 2017 (157) indican la relevancia de investigar y valorar las preferencias de los progenitores al recibir información genética adicional de sus hijos/as recién nacidos. Algunos estudios apuntan que la mayoría de personas desean recibir información genética adicional, pero más de un 80 % solo desean conocer información de patologías genéticas prevenibles.

- Posibilidad de falsos negativos en un cribado neonatal exclusivamente auditivo:

- **Wen *et al.***, 2023 (150) reseñan algunos estudios realizados en China que han demostrado que un cribado neonatal auditivo y genético detecta hasta un 13 % más de RN con hipoacusia respecto a un cribado neonatal exclusivamente auditivo, además de identificar un 0,2 % de RN con ototoxicidad prevenible y no detectables mediante cribado auditivo. Otros estudios han observado que hasta un 25 % de los neonatos con variantes patológicas de los genes GJB2 o SLC26A4 y hasta el 99 % de neonatos con variantes patológicas en el gen mitocondrial MT-RNR1 (variantes m.1555A>G o m.1494C>T) superan el cribado auditivo neonatal, y que hasta un 20 % de neonatos con mutaciones bialélicas relacionadas con la hipoacusia genética superan el cribado auditivo neonatal.

VI. Discusión

VI.1 Cuestiones metodológicas

Este informe de ETS ha tenido como objetivo examinar la evidencia existente sobre el uso de pruebas genéticas de hipoacusia y analizar la posibilidad de su incorporación en el marco del programa de cribado de base poblacional de la hipoacusia neonatal del SNS en aquellos RN con una prueba de cribado auditivo positivo (pruebas OEA o PEATC-A). A continuación, se presentan brevemente las principales cuestiones metodológicas relacionadas con este informe de ETS, que se reseñan detalladamente en las subsecciones siguientes.

Una de las principales fortalezas de este informe radica en la definición de diferentes objetivos, cada uno de ellos desarrollado con la metodología más adecuada, lo que ha dado como resultado una combinación de metodologías de trabajo que permiten una visión de conjunto y en mayor profundidad de la tecnología sanitaria evaluada. Para realizar este informe se han desarrollado dos revisiones panorámicas de la literatura y tres revisiones sistemáticas de la evidencia científica. Las revisiones panorámicas han permitido dar respuesta a preguntas amplias, intentando identificar y exponer la evidencia disponible, mientras que las RS han dado respuesta a preguntas de investigación específicas y bien definidas, en las que era necesario dar respuestas precisas mediante el análisis de todos los estudios primarios identificados. Adicionalmente, también se ha realizado un análisis de impacto presupuestario de la incorporación de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS, evaluación económica especialmente relevante en la toma de decisiones sobre la adopción de nuevas tecnologías sanitarias, medicamentos o intervenciones y una encuesta dirigida a los centros asistenciales del SNS para conocer el grado de implementación de las pruebas genéticas de hipoacusia en RN en el contexto español. Este informe también presenta de manera detallada la metodología empleada para dar respuesta a cada uno de los objetivos específicos planteados, la cual puede ser evaluada críticamente. Además, todas estas metodologías de trabajo han sido realizadas conforme a los principios metodológicos descritos, garantizando su transparencia y replicabilidad, y su futura actualización si fuera requerida, aportando solidez a este informe de ETS.

Como principales limitaciones metodológicas, el equipo autor quiere reseñar las limitaciones temporales en las revisiones sistemáticas y panorámicas de la literatura (últimos 10 años), las restricciones aplicadas según el idioma de publicación y la tasa de respuesta obtenida en la encuesta

sobre el uso de pruebas genéticas en centros asistenciales del SNS, que ha podido suponer una pérdida de información (ver apartado 6.1.1). Finalmente, en este informe ha participado un equipo de técnicos de evaluación que ha revisado la literatura científica, ha extraído los datos y analizado la información disponible y ha desarrollado el estudio primario económico y la encuesta. Sin embargo, algunos procedimientos no se han podido realizar por pares de forma independiente, por ello, a fin de evitar algún sesgo en la selección y análisis de la información, se ha contado siempre con la posibilidad de debatir dudas y llegar a consensos entre los técnicos del equipo autor del informe. Para garantizar su fiabilidad, el informe final ha sido sometido a un proceso de revisión interno y externo, en el cual han participado todos los miembros del equipo de trabajo de AQuAS, profesionales asistenciales (asesores clínicos y profesionales externos al equipo de trabajo) y una representante de los y las pacientes.

VI.1.1 Potenciales pérdidas de información debidas al criterio de selección de los estudios

En el presente informe de ETS se han considerado todos los estudios que incluyeran pacientes RN de hasta 28 días de edad, ya que la pregunta de investigación ha considerado exclusivamente esta población de estudio. La elección de esta franja de edad tan limitada ha guardado relación con la contextualización del uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el marco de los programas de cribado de la hipoacusia neonatal. Sin embargo, este criterio de selección ha podido causar una potencial pérdida de información debida a estudios realizados en pacientes de edades superiores a 28 días de edad. Los programas de cribado de la hipoacusia neonatal como el de España presentan una estructura denominada 1-3-6 (confirmación al mes, diagnóstico a los tres meses e intervención a los seis meses), similar a otros programas de cribado como el propuesto por **Shearer *et al.*** (33). Más ambiciosa aún es la propuesta del JCIH en su documento de consenso del año 2019 (23), donde se recomienda una estructura temporal 1-2-3 (confirmación al mes, diagnóstico a los dos meses e instauración del tratamiento a los tres meses). Debido a que se estima un tiempo de entre uno y dos meses para el análisis e interpretación de los resultados de una prueba genética (según la tipología y la capacidad logística del laboratorio asistencial), en ambos planteamientos dicha prueba genética debería hacerse durante el primer mes de vida. Sin embargo, no siempre es factible la realización de esta prueba durante el primer mes de vida del infante. En ocasiones, las pruebas genéticas no se hacen hasta diversos meses o años después de la detección de la hipoacusia. Son ejemplos de ello los estudios realizados en España por **Cabanillas *et al.*** el año 2018 (111) e **Imizcoz *et al.*** el año 2023 (147). Asimismo, podemos encontrar otros estudios donde las

pruebas genéticas se realizan a una población mayor de 28 días de vida en Canadá (**Pater *et al.*** 2017 (158)), Austria (**Parzefall *et al.*** 2017 (159)) o EE. UU. (**Mehta *et al.*** 2016 (160)).

El uso de filtros idiomáticos (inglés, español y catalán) y temporales (últimos diez años [2013-2024]) en las RS y revisiones panorámicas de la literatura ha podido ser otro motivo de pérdida de información. En el caso de los filtros temporales, se ha optado por establecer dichos límites para presentar evidencia científica vigente, debido a que el campo de las pruebas genéticas ha evolucionado ampliamente los últimos años. Por ejemplo, la técnica de secuenciación masiva del exoma no fue publicada por primera vez hasta el año 2009 (161).

VI.1.2 Limitaciones del método de síntesis empleado

La heterogeneidad en las pruebas genéticas identificadas y en los resultados extraídos no ha permitido realizar una integración de los mismos, ni efectuar su análisis en forma de metaanálisis. Como consecuencia, no se ha podido extrapolar el rendimiento diagnóstico de las pruebas genéticas de la hipoacusia tras considerar el peso de cada uno de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia ni realizar cálculos adicionales a partir de las tablas de contingencia de los resultados, y se ha optado por presentar los resultados de este informe en forma de síntesis narrativa, junto con sus correspondientes tablas de evidencia.

VI.1.3 Calidad y riesgo de sesgo de la evidencia científica disponible

El análisis de la calidad de la evidencia obtenida para el presente informe sobre la utilidad diagnóstica de las pruebas genéticas de la hipoacusia ha sido realizado mediante la herramienta QUADAS-2 (78, 79), por presentar todas las publicaciones incluidas un diseño de tipo estudio de pruebas diagnósticas. La conclusión del análisis ha sido que el riesgo de sesgo de las publicaciones incluidas ha sido generalmente alto en los cuatro dominios evaluados. Una de las principales preocupaciones ha sido la ausencia del uso de muestras consecutivas o aleatorias de pacientes. No incluir una muestra consecutiva o aleatoria en un estudio de pruebas diagnósticas permite que existan exclusiones inapropiadas, las cuales pueden afectar a los resultados de la validez diagnóstica de la prueba genética evaluada, generalmente sobreestimando la precisión diagnóstica de la prueba genética (78). La otra gran inquietud encontrada ha sido que en la mayoría de las publicaciones la prueba de referencia era aplicada solo a una parte de los casos evaluados (los que mostraban una alteración genética mediante la prueba genética índice) como método de comprobación o bien era aplicada tras conocer

los resultados de la prueba índice. Si bien no se establece un umbral de positividad o negatividad estándar en este tipo de pruebas, el equipo autor no puede obviar la posibilidad de que exista un sesgo por la influencia potencial de conocer previamente el resultado de la prueba genética índice (78). Respecto a la aplicabilidad, no se han detectado inquietudes significativas de acuerdo con la herramienta QUADAS-2. En este aspecto, el equipo autor quiere clarificar que no se ha considerado en este análisis el hecho de no haber obtenido evidencia científica proveniente de España ni Europa, ni que toda la evidencia científica haya sido de China y Corea del Sur, ya que no era un criterio de exclusión en la pregunta de investigación definida (**Tabla 6**). La importancia de este hecho se discute posteriormente, en las secciones 6.1.4 y 6.3.

De acuerdo con las indicaciones vigentes del *Joanna Briggs Institute* (76) no se ha realizado una evaluación de la calidad y el riesgo de sesgo de las publicaciones incluidas en las revisiones panorámicas sobre las pruebas genéticas de la hipoacusia, y las implicaciones organizativas, sociales, éticas y legales de su uso.

VI.1.4 Limitaciones del análisis sobre la utilidad diagnóstica, la eficacia, la efectividad y la seguridad clínica de las pruebas genéticas de la hipoacusia

Se han identificado dos limitaciones principales en el análisis de la utilidad diagnóstica de las pruebas genéticas de la hipoacusia. Por un lado, destaca la ausencia de publicaciones científicas realizadas en el contexto español y europeo, lo que limita significativamente la aplicabilidad de los resultados obtenidos al contexto de España. Por otro lado, la mayoría de las publicaciones evaluadas solo han presentado resultados de una medida de resultados, que ha sido la concordancia de la prueba genética con su comparador. La evidencia científica respecto a la sensibilidad y especificidad diagnóstica, el VPP y VPN y la fiabilidad de las pruebas genéticas ha sido limitada y se basa en los resultados de tres o cuatro publicaciones en cada caso (92, 93, 110, 113, 139, 145).

Respecto a la evaluación de la eficacia, la efectividad y la seguridad clínica de las pruebas genéticas la principal limitación identificada ha sido la ausencia de publicaciones dirigidas a la evaluación de estas dimensiones y que cumplieran con los criterios de inclusión definidos para el presente informe de ETS.

VI.1.5 Limitaciones del análisis sobre el impacto económico de las pruebas genéticas de la hipoacusia

Una limitación identificada en la evaluación del impacto económico de las pruebas genéticas ha sido la ausencia de publicaciones dirigidas a la evaluación de esta dimensión y que cumplieran con los criterios de inclusión definidos para el presente informe de ETS.

Respecto al AIP presentado en este informe, se han identificado dos limitaciones. En primer lugar, ante la dificultad de cuantificar los costes de las distintas pruebas genéticas de la hipoacusia, se ha optado por utilizar unos costes aproximados, que han sido validados por el Servicio de Medicina Genética y Molecular del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona (MACP), pero es posible que los costes económicos en algunos hospitales del SNS puedan diferir. Para contrarrestar esta limitación, se ha presentado un análisis de sensibilidad que analiza los efectos de una posible variación de las cantidades monetarias usadas. Y, en segundo lugar, en el análisis de sensibilidad se han calculado ciertos porcentajes de variación de los valores determinísticos basados en asunciones propias. Ante la complicación o imposibilidad de calcular los IC 95 % de dichos valores debido a la procedencia de estos, los límites inferiores y superiores para el análisis univariante se han basado en suposiciones.

VI.1.6 Limitaciones del análisis sobre la implementación de las pruebas genéticas de la hipoacusia en los centros asistenciales del SNS

Se han identificado diversas limitaciones en este análisis. El primero ha sido la ausencia de un listado de centros definidos a los cuales dirigir la encuesta, lo que ha impedido determinar la tasa de respuestas recibidas a la encuesta. Así mismo, tampoco ha permitido conocer cuántos centros no han respondido a la encuesta facilitada. También ha sido una restricción del análisis la limitada participación de centros asistenciales en algunas CC. AA. como Aragón (1), Cantabria (2), Castilla-La Mancha (2), Islas Baleares (2), La Rioja (1), Navarra (2), el País Vasco (2) y la Región de Murcia (2). También debe reseñarse como limitación la duplicidad y heterogeneidad de respuestas emitidas por algunos centros, que ha requerido homogeneizar las respuestas recibidas y en ocasiones realizar contactos posteriores para clarificar ciertos aspectos. La variabilidad de perfiles de los participantes en la encuesta (otorrinolaringología, pediatría, neonatología, genética…) puede haber introducido confusión en los resultados obtenidos, por las diferentes perspectivas asistenciales de cada especialidad. Finalmente, debe reseñarse que en el análisis de los resultados se ha observado un perfil de centro que no se había contemplado en el diseño de la encuesta. Se ha tratado de un

perfil de centro que ha informado de la realización de pruebas genéticas, ya que realiza todo el proceso de seguimiento del caso, pide la prueba genética oportuna y extrae la muestra para hacerla llegar a un centro de referencia, el cual ejecuta técnicamente la prueba genética y devuelve los resultados al centro responsable del caso. El centro solicitante también se encarga del seguimiento y es quien comunica los resultados del test genético a las personas afectadas tras obtener los resultados. Tras consulta y acuerdo entre los miembros del equipo autor, se ha considerado que este perfil de centro sí realiza pruebas genéticas y se ha contabilizado como tal en la encuesta. Sin embargo, el equipo autor no puede determinar si algún centro con este perfil ha indicado que no realiza pruebas genéticas, por considerar que al no realizarse en el propio centro debía responder «no» a la pregunta de la encuesta. Este aspecto debe ser valorado, pues, como una limitación del análisis.

VI.2 Discusión sobre las tipologías y características técnicas de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia

La hipoacusia puede ser considerada uno de los problemas de salud con mayor heterogeneidad genética conocido (111). Por este motivo, no es sorprendente que la revisión panorámica de la literatura científica haya permitido identificar un número significativo de pruebas genéticas diferentes para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia. Se han identificado publicaciones de todos los continentes y de un total de 17 países distintos, lo que muestra la transversalidad de la realización de estas pruebas en todo el mundo. El país más representado en la literatura científica ha sido China, con 44 publicaciones, seguido de EE. UU., con nueve publicaciones. Tras estos dos países se ha situado España con un total de cuatro publicaciones. En esta revisión panorámica solo se han evaluado publicaciones de los últimos diez años, determinando que casi la mitad fueron publicadas entre los años 2017 y 2020.

Se ha decidido presentar las diferentes tipologías de pruebas genéticas en tres grupos, de acuerdo con la cantidad de genes explorados durante la prueba: el análisis de genes individuales, los paneles genéticos basados en NGS y la secuenciación masiva del exoma o del genoma. De las tres tipologías, la más representada en la literatura científica ha sido la tipología de pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales. Los tres bloques de pruebas genéticas evaluados representan también la evolución técnica y científica vivida en las últimas décadas en el campo de la genética

(162, 163). Las primeras técnicas para la secuenciación genética permitieron la secuenciación de uno o pocos genes y se iniciaron a partir de la década de 1970 con la introducción de la secuenciación de Sanger (41). Estas técnicas supusieron un auténtico paso adelante en el campo de la genética y permitieron determinar la causa genética de múltiples patologías, entre las cuales se encuentra la hipoacusia genética congénita (163). Sin embargo, técnicas como la secuenciación de Sanger tienen como principal limitación el tiempo necesario para ser realizadas y el elevado coste económico que representan (164). Además, la secuenciación de Sanger se ha demostrado incapaz de detectar deleciones, inserciones o alteraciones estructurales de los genes, así como variantes patogénicas con frecuencias alélicas inferiores al 20 % (164). Entre las pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales se han identificado técnicas que se utilizan de forma rutinaria en los centros asistenciales del SNS como es la secuenciación de Sanger y técnicas restringidas al uso de investigación, como podrían ser las basadas en MALDI-TOF MS.

Casi 30 años más tarde, el año 2005, gracias a la evolución de las tecnologías de secuenciación directa y la pirosecuenciación, se empezó a generalizar la técnica de NGS para la secuenciación genética. Las principales ventajas del uso de paneles genéticos son dos: el ahorro de tiempo en ejecutar la técnica y la posibilidad de analizar a la vez un gran número de genes (111). En este sentido, ha sido especialmente significativa la heterogeneidad de genes y mutaciones o variantes genéticas evaluadas por las diferentes pruebas genéticas identificadas en este informe de ETS. La revisión panorámica ha permitido identificar hasta 331 genes y 145 mutaciones o variantes genéticas distintas. Es evidente que no todos estos genes y variantes genéticas se presentan en la misma frecuencia en la población. Sin embargo, también es cierto que, en general, existen pocos estudios epidemiológicos sólidos que permitan estimar la frecuencia de los diferentes genes alterados en personas con hipoacusia genética. En nuestro contexto, **Estivill *et al.*** el año 1998 (165) señalaron las alteraciones en los genes GJB2 y GJB6 como los más prevalentes en la zona mediterránea. Sin embargo, existen opiniones diferenciadas sobre su prevalencia entre los profesionales que atienden los RN con hipoacusia en España, que han podido ser comprobadas tanto entre el equipo autor de este informe, como en las respuestas recibidas a la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024 que forma parte del presente informe. Un estudio realizado por **Sommen *et al.*** en pacientes centroeuropeos sugirió que los principales genes alterados en pacientes con hipoacusia eran GJB2, TMC1, MYO15A y MYO7A (166). **Hilgert *et al.*** sugerían, en cambio, y por este orden, los genes GJB2, SLC26A4, MYO15A, OTOF, CDH23 y TMC1 (167). Disponer de un estudio epidemiológico completo y actualizado sobre las principales causas de la hipoacusia genética en el contexto español podría facilitar, en consecuencia, la incorporación en el SNS de una prueba genética para su diagnóstico etiológico.

Es cierto que la gran mayoría de GPC (47, 48) sugieren y apoyan la realización de paneles genéticos analizados mediante NGS con el objetivo de incrementar el rendimiento diagnóstico de la realización del test genético. También debe reseñarse, sin embargo, que a pesar de que el rendimiento diagnóstico conseguido se incrementa de forma significativa, actualmente no se suelen alcanzar valores superiores al 60 % de casos diagnosticados (111). Por ejemplo, **Cabanillas *et al.*** (111) en una cohorte de 50 casos de hipoacusia no causada por alteraciones en los genes GJB2, GJB6, OTOF o MT-RNR1 consiguieron determinar una causa genética en 21 de los 50 casos (42 % del total). El análisis de las publicaciones realizadas en España nos ha permitido identificar dos paneles genéticos basados en NGS desarrollados en nuestro país. Uno consta de 229 genes (OTOgenics™) y el otro de 180 genes (panel del proyecto GHELP). Ambos paneles comparten un número muy significativo de genes, pero son una muestra más de la heterogeneidad existente en la evaluación genética de la hipoacusia de los RN, y no debe obviarse la posibilidad que el uso de un panel u otro pudiera llegar a significar diagnosticar o no a un RN con hipoacusia.

En general, se considera que las pruebas genéticas de la hipoacusia de uso habitual en los centros asistenciales del SNS son la secuenciación de Sanger, la MLPA, los paneles génicos basados en NGS, el exoma clínico dirigido y la secuenciación masiva del exoma o el genoma. El equipo autor considera, por lo tanto, que el primer paso sería alcanzar un consenso sobre el número de genes y variantes genéticas a evaluar. Una vez alcanzado este objetivo, el siguiente paso sería definir la tipología concreta de prueba genética que podría dar respuesta a la necesidad identificada. Plantear de este modo la realización de pruebas genéticas permite dar respuesta a dos aspectos: uno, el rango diagnóstico variable que hemos comentado previamente, y dos, el coste económico de su realización. En términos de costes económicos, la heterogeneidad también ha sido muy relevante. Un conjunto de literatura identificada sobre pruebas genéticas para el análisis de genes individuales sitúa los costes entre 3 USD y 50 USD por muestra (33, 88, 93, 102, 106, 120, 127, 140, 155). En cambio, otras publicaciones ofrecen costes más elevados, de hasta 10.000 € (89, 131). Los datos propios utilizados para el AIP realizado para este informe sitúan el coste de este tipo de pruebas en 480 €. Los costes económicos de un panel genético analizado a base de NGS han oscilado entre 250 USD – 300 USD y hasta 5.000 USD (33, 87, 120, 126, 140, 146). Los datos propios utilizados para el AIP realizado para este informe sitúan el coste de este tipo de pruebas en 700 €. Además, debe considerarse el coste del equipamiento necesario para poder realizar estas pruebas, que podría situarse entre 500.000 USD y 1.000.000 USD (equivale a 340.000 € – 680.000 €) (87). Una limitación de la revisión panorámica realizada ha sido que para las pruebas genéticas de la hipoacusia basadas en secuenciación completa del genoma o del exoma solo se ha localizado información sobre los costes de una publicación

(125). Podemos tomar como referencia los costes económicos utilizados para el AIP, también procedentes de la literatura científica, y situarlo en 1.290 € por muestra analizada (82). Una de las principales cuestiones es que desconocemos como se ha realizado el cálculo de costes en todas estas publicaciones, y si las cifras de costes económicos ofrecidas incluyen solo los costes derivados de la ejecución técnica de la prueba o también se incluye el personal, tanto el que realiza el estudio genético como el que lo interpreta. Debemos tener en cuenta, por ejemplo, que **D'Aguillo *et al.*** (120) estiman que el coste de ofrecer consejo genético en 35 USD/hora y el coste de una visita con un genetista en 56 USD/hora. Conforme se incrementa el número de genes y variantes genéticas a evaluar, el coste económico de la interpretación de los resultados también crece. Como describieron **Vona *et al.***, con la evolución del campo del análisis genético en los últimos años, el nuevo paradigma puede ser el de un genoma de 1.000 USD de coste, pero con un análisis de 100.000 USD de coste (120, 168). Globalmente, pues, la conclusión que podemos extraer es que si las pruebas genéticas incluyen un menor número de genes serán más baratas en términos económicos, pero diagnosticarán una pequeña parte de todos los casos de hipoacusia genética que se analicen. Si se utilizan pruebas genéticas que incluyan más genes, estas resultarán más caras en términos económicos, pero será más probable que diagnostiquen un mayor número de casos. Sin embargo, si la prevalencia de ciertas alteraciones genéticas es suficientemente elevada en la población a estudiar, puede resultar beneficioso en términos económicos realizar un primer análisis de genes individuales y, en los casos negativos, ampliar el estudio mediante un panel genético. Como reseñábamos con anterioridad, disponer de un estudio epidemiológico completo sobre las principales causas de la hipoacusia genética en el contexto español sería de gran interés para posicionarse en un sentido u otro.

No debemos obviar que el objetivo final de realizar una evaluación genética en pacientes con hipoacusia de cualquier edad es identificar un diagnóstico etiológico, y con ello, hacer posible un seguimiento clínico individualizado. Pero, además, identificar una nueva forma de hipoacusia sindrómica puede permitir ofrecer un seguimiento clínico precoz de la sintomatología asociada al síndrome. Finalmente, disponer de un diagnóstico etiológico permite ofrecer consejo genético a las familias (47). Además, en algunos síndromes genéticos de hipoacusia como el síndrome de Usher o el síndrome de Pendred, los síntomas no auditivos pueden ser sutiles, especialmente en la primera infancia (47). Por este motivo, el análisis genético de estos pacientes puede permitir distinguir entre una causa sindrómica y no sindrómica de la hipoacusia. Por lo tanto, consideramos que las pruebas genéticas de hipoacusia deben intentar conseguir que exista el mayor número de casos diagnosticados posibles.

VI.3 Discusión sobre los resultados de utilidad diagnóstica de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia

El análisis de la utilidad diagnóstica de las pruebas genéticas de la hipoacusia ha aportado un total de 11 publicaciones, que han permitido evaluar la utilidad diagnóstica de una prueba genética basada en un chip de microarray (114), de dos pruebas genéticas basadas en espectrometría de masas (MALDI-TOF MS) (93, 102), de seis pruebas genéticas basadas en PCR (85, 88, 92, 106, 110, 113) —de las cuales dos basadas en HRMA—, de una prueba basada en secuenciación directa (139) y de una prueba basada en la secuenciación masiva del genoma (145). Ninguna publicación ha presentado la utilidad diagnóstica de una prueba genética de la hipoacusia basada en un panel de genes mediante NGS o basada en la secuenciación masiva del exoma en una población exclusivamente formada por RN. Todas las publicaciones fueron realizadas en Asia y no ha sido posible localizar publicaciones realizadas en Europa, lo que limita la aplicabilidad de los resultados obtenidos al contexto del SNS español. Además, el riesgo de sesgo de las publicaciones ha sido generalmente alto, siendo los dominios con más inquietudes los relacionados con la selección de los pacientes analizados y el uso de la prueba de referencia. Por todo ello, consideramos que las conclusiones que pueden extraerse deben ser tomadas con precaución.

Para el desenlace de sensibilidad y especificidad diagnóstica, la evidencia identificada ha sido muy limitada, con datos de solo cuatro publicaciones. Todas han evaluado pruebas para el análisis de genes individuales. La sensibilidad y especificidad de una técnica genética basada en espectrometría de masas ha sido elevada, pero solo se han obtenido datos de una sola publicación (**Chun *et al.*** (93)). Para la técnica basada en PCR de HRMA se han obtenido datos de dos publicaciones (92, 110), que han presentado resultados correctos de sensibilidad y especificidad. Una última publicación (139) ha presentado datos de sensibilidad y especificidad de una técnica basada en secuenciación directa, con resultados de sensibilidad y de especificidad del 100 %. Por lo tanto, todas las pruebas genéticas evaluadas han presentado unos valores adecuados de sensibilidad y especificidad. Para el desenlace de VPP y VPN, la evidencia científica ha sido muy limitada, con datos de únicamente tres publicaciones, y todas han evaluado pruebas para el análisis de genes individuales. Las tres publicaciones han aportado valores de VPP y VPN correctos, alcanzándose valores de hasta un 100 % tanto de VPP como de VPN (110).

Respecto a la fiabilidad de la prueba genética evaluada, se ha contado con datos de cuatro publicaciones. En este caso, además de pruebas para el análisis de genes individuales, también se ha contado con evidencia de la publicación que evaluó una técnica basada en la secuenciación masiva del

genoma. La técnica basada en espectrometría de masas evaluada por **Chun *et al.*** ha presentado valores de fiabilidad de entre el 99,8 % y el 100 % (93). La fiabilidad de una técnica basada en RT-PCR y un ensayo TaqMan ha sido también muy elevada, con una tasa de fallo de entre el 0,1 % y el 0,7 % dependiendo del gen evaluado (113). **Yang *et al.*** (139) evaluaron la fiabilidad de una técnica de secuenciación directa, sin embargo, dicho cálculo fue realizado sin comparador, lo que genera inquietudes sobre la validez del cálculo. La misma situación se observa para la técnica basada en secuenciación masiva del genoma (145). En esta última publicación, los autores evaluaron la cobertura del genoma alcanzada por la técnica, con resultados de cobertura genómica superiores al 90 %, exceptuando en dos de 84 genes analizados, que fueron los genes OTOA y STRC. Finalmente, respecto al desenlace de la concordancia de la prueba genética con su comparador, se observó que todas las publicaciones reportaban una concordancia del 100 % de la prueba genética evaluada con el estándar de referencia, que generalmente fue la secuenciación de Sanger. Sin embargo, y este es un aspecto que ha explicado parte del riesgo de sesgo detectado en las publicaciones, diversas de estas publicaciones se limitaron a comparar con el estándar de referencia de los casos positivos (con un gen o variante genética identificada como causa de la hipoacusia). Este tipo de análisis genera un riesgo de sesgo elevado por dos motivos: primero, porque limita el número de muestras evaluadas, reduciendo la potencia estadística de los análisis realizados, y segundo, porque se realiza la prueba de comparación o estándar de referencia conociendo el resultado de la prueba índice.

Globalmente, el equipo autor considera que la evidencia científica identificada es muy limitada y de poca aplicación al contexto del SNS español. Se identifican como limitaciones las diferencias sociodemográficas de la población diana (diferencias en la prevalencia e incidencia de hipoacusia de causa genética), las diferencias técnicas y metodológicas en el análisis genético entre los países que han aportado datos (China y Corea del Sur) y España, las divergencias de los diferentes sistemas de salud respecto al SNS, y que el elevado riesgo de sesgo relacionado con la selección de los pacientes podría haber sobreestimado los resultados de utilidad diagnóstica. Por ello, consideramos que son necesarios estudios adicionales de validación clínica en entornos clínicos reales del SNS que evalúen la utilidad diagnóstica de las pruebas genéticas para la hipoacusia en el diagnóstico de RN con hipoacusia genética y su impacto real en el proceso asistencial y en la salud de la población diana.

VI.4 Discusión sobre los resultados de eficacia, efectividad clínica y seguridad de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia

Una de las principales limitaciones de este informe de ETS ha sido la ausencia de evidencia científica localizada que permitiera dar respuesta a esta dimensión, tras una búsqueda exhaustiva de la evidencia científica publicada. Es cierto que el equipo autor reconoce una dificultad evidente para poder generar evidencia científica de calidad que pudiera dar respuesta a los criterios de selección de esta dimensión. Esta principal dificultad es que debería tratarse de estudios de larga duración, que siguieran de manera prospectiva una cohorte de pacientes con hipoacusia neonatal a la que se realizan estudios genéticos y una cohorte de pacientes a la cual no se ofreciera un estudio genético. El diseño y ejecución de este tipo de estudio sería, en consecuencia, costoso tanto en términos económicos como de personal necesario. Sin embargo, no existen limitaciones técnicas que impidan de manera efectiva realizar esta tipología de estudio. Es necesario remarcar que solo este diseño de estudio haría posible abordar el impacto de la realización de pruebas genéticas en desenlaces tan relevantes como la progresión de la enfermedad, el desarrollo motor, intelectual y del lenguaje de la persona afectada o la satisfacción y aceptabilidad de las pruebas genéticas de hipoacusia por parte de los/as pacientes y sus familiares.

Ha sido posible identificar dos publicaciones que han intentado abordar esta dimensión (**Lim *et al.*** 2013 (86) y **Wu *et al.*** 2017 (109)), pero que han sido excluidas de la síntesis de la evidencia por no cumplir con los criterios de selección establecidos (**Tabla 7**). El motivo principal de exclusión ha sido la ausencia de un comparador basado en la no realización de pruebas genéticas específicas de hipoacusia para realizar un diagnóstico precoz y conocer la etiología genética de la hipoacusia. Ambas publicaciones han sido reseñadas en la revisión panorámica de la literatura científica sobre pruebas genéticas de la hipoacusia (se remite al lector a la **Tabla 12** y la **Tabla 13**).

El uso de pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia puede presentar varios beneficios, como (47) conocer la causa etiológica de la hipoacusia diagnosticada y establecer posibles comorbilidades que puedan necesitar atención especializada y planificar futuras necesidades médicas y educativas. También puede suponer una mejora en el bienestar psicológico de los progenitores y a los profesionales, para los cuales el principal beneficio es la posibilidad de ofrecer información rigurosa y fiable a las familias sobre las causas reales de la hipoacusia de un RN (47).

VI.5 Discusión sobre los resultados de impacto económico del uso de pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia

El análisis del impacto económico de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia solo ha podido ser abordado mediante el desarrollo de un AIP. No se ha identificado literatura científica sobre el impacto económico de estas pruebas de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión definidos en el presente informe, y no se ha desarrollado un análisis de coste-efectividad en el contexto del SNS tras no localizar ninguna justificación que demuestre que la realización de la prueba diagnóstica evaluada (las pruebas genéticas de la hipoacusia) modifique actualmente el tratamiento que recibirá el RN con hipoacusia.

El AIP realizado para el presente informe ha evaluado el coste de implementar cada tipología de prueba genética en dos escenarios: uno, que asume la no realización de pruebas genéticas de hipoacusia y otro, basándose en el uso real de las pruebas estimado a partir de los datos obtenidos en la encuesta reseñada, y que se asume que corresponde con la práctica clínica habitual en España (ver resultados de la «Encuesta sobre el uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en el SNS» desarrollada por AQuAS el año 2024). El principal valor del AIP realizado, es, en consecuencia, que se ha desarrollado según la información proporcionada por los propios centros del SNS español. Si bien la respuesta de los centros del SNS no ha sido completa, el equipo autor considera que esta aproximación es válida para el análisis.

Los principales resultados del AIP han sido, considerando el análisis basado en el uso real de las pruebas genéticas de la hipoacusia en RN estimado a partir de la encuesta, que el uso de una prueba genética basada en el análisis de genes individuales (en nuestro AIP, secuenciación de GJB2 y GJB6) en todos los RN con un cribado auditivo positivo supondría un incremento presupuestario de 74.710,12 € en 2024, cifra que se incrementaría hasta 79.573,21 € en 2028. Si la decisión fuera aplicar una prueba genética basada en el análisis mediante NGS de un panel genético, entonces el incremento presupuestario es significativamente superior, y se situaría en la horquilla de costes de entre 174.895,08 € (año 2024) y 186.279,50 € (año 2028). Finalmente, y como es esperable, considerando que es la prueba con mayor coste, aplicar una prueba genética basada en la secuenciación masiva del exoma o del genoma a todos los RN con hipoacusia supondría un incremento presupuestario de entre 443.572,94 € y 472.446,38 €. Estos costes serían adicionales a los costes económicos que ya está suponiendo el hecho que algunos centros del SNS ya realizan estas pruebas y de acuerdo con su

grado de realización actual (extraído de la encuesta realizada por AQuAS). Este aspecto es relevante, porque en este AIP hemos calculado que para el año 2024, las pruebas genéticas que se realizan en el SNS ya suponen un coste de 143.875,26 € (ver **Tabla 18**). Este matiz nos permite conjuntar este segundo escenario del AIP con el primero, que ha calculado el coste neto de incorporar las pruebas genéticas al SNS, sin considerar el uso actual (y el coste que ya se está asumiendo en el SNS) de las mismas. Así pues, si el año 2024 se hubiera deseado que todos los RN con hipoacusia (tras cribado auditivo positivo) recibieran una prueba genética basada en el análisis de genes individuales, el coste habría sido de 218.585,38 €, mientras que un panel genético basado en NGS costaría 318.770,34 € y una prueba genética basada en la secuenciación masiva del exoma o del genoma costaría un total de 587.448,20 € para el SNS (ver **Tabla 17**). En este punto es relevante mencionar que no es posible realizar ninguna interpretación crítica de estos resultados, ya que no existe un valor de referencia para considerar si el coste reseñado es «elevado», «bajo» o «medio».

El análisis de sensibilidad del AIP ha mostrado que la variable que tiene más impacto en el estudio realizado es la incidencia de la hipoacusia, seguida del coste de la prueba genética a realizar. Aun así, cabe destacar que los valores utilizados para determinar el límite superior e inferior del análisis de sensibilidad han sido escogidos sin tener en cuenta el IC 95 %, como sería deseable, ya que este no podía ser calculado con los datos disponibles. Alternativamente, se ha asumido unos porcentajes de variación de cada variable analizada para determinar el límite inferior y superior.

También es relevante tener en cuenta que los costes de las pruebas genéticas supuestos para el cálculo han sido aproximados. Existe la posibilidad que otros centros del SNS tengan unos costes inferiores para dichas pruebas genéticas, ya sea mediante compras agregadas, externalizaciones, negociación con fabricantes u optimización de las técnicas genéticas, si bien, asimismo, también cabe la posibilidad que en otros centros del SNS el coste económico de realizar estas pruebas sea superior. El AIP aquí presentado se ha basado en estos costes, pero si estos costes fueran diferentes, el resultado del AIP se vería modificado en consecuencia.

El impacto económico de la implementación de pruebas genéticas cada vez más complejas requiere asumir, como muestra el AIP, costes económicos adicionales respecto a pruebas genéticas más simples, como la secuenciación de los genes GJB2 y GJB6. En este sentido, y como ya se ha reseñado previamente en la sección 6.2, una de las variables de más impacto son los costes adicionales en personal técnico para el análisis bioinformático de los resultados obtenidos, así como el consejo genético a ofrecer a progenitores y familiares para garantizar la correcta comprensión de los resultados obtenidos (120, 168). Es cierto, sin embargo, que los costes de estas pruebas genéticas más innovadoras descienden con el tiempo, por lo que es esperable que los costes de las pruebas genéticas de la hipoacusia

se reduzcan en los próximos años, e incluso algunos autores apuntan que su descenso es más acusado que el de las pruebas genéticas más sencillas (169).

Finalmente, el equipo autor quisiera reseñar algunas publicaciones que, a pesar de no cumplir con los criterios de inclusión de este informe de ETS (ver **Tabla 8**), aportan información de interés para valorar los resultados del mismo. Una es la publicación de **Downie *et al.*** (82), que ha servido para estimar los costes de las técnicas genéticas basadas en secuenciación masiva del genoma y del exoma en el AIP desarrollado en el presente informe. Este estudio pudo determinar que la secuenciación masiva del exoma en infantes (entre cuatro semanas y un año de edad) con hipoacusia era coste-efectiva, asumiendo como desenlaces de efectividad un incremento en el número de casos diagnosticados (con etiología conocida) y una mejora en el proceso terapéutico mediante la reducción de procedimientos diagnósticos adicionales y la facilitación de investigaciones futuras más concretas (82). Otra publicación relevante es el estudio de **Nurchis *et al.*** (170), en la cual se evaluó el coste-efectividad de una técnica genética basada en secuenciación masiva del genoma respecto a una técnica genética basada en secuenciación masiva del exoma en población pediátrica (0 a 18 años) con algún tipo de alteración genética (no exclusivamente hipoacusia genética). Los autores observaron que la secuenciación masiva del genoma era más coste-eficiente que la secuenciación masiva del exoma en términos de nuevos diagnósticos conseguidos (170). En contraste, una RS de **Rezapour *et al.*** (171) evaluó diversas técnicas basadas en NGS para el diagnóstico de diversas alteraciones genéticas en población pediátrica, concluyendo según la evidencia localizada que la secuenciación masiva del exoma podría ser una técnica coste-efectiva en términos de nuevos diagnósticos conseguidos (171).

VI.6 Discusión sobre el análisis de la implementación de las pruebas genéticas de la hipoacusia en los centros asistenciales del SNS

El análisis de los datos obtenidos en la encuesta distribuida a los centros asistenciales del SNS ha aportado diversos resultados que el equipo autor considera de interés discutir en esta sección.

En primer lugar, se ha obtenido respuesta de 97 centros asistenciales únicos de España. Si bien se desconoce el número total de centros que podrían haber dado respuesta a la encuesta, ha sido posible obtener respuesta de como mínimo un centro asistencial de cada C. A. y ciudad autónoma, garantizando así la representatividad de todas las CC. AA. y ciudades autónomas en este análisis. La Comunidad de Madrid y Andalucía fueron las CC. AA. con mayor número de centros asistenciales participantes, mientras que las CC. AA. con menor participación fueron La Rioja y la Ciudad Autónoma de Melilla. Sin

embargo, si consideramos estos resultados a la luz de la población de las CC. AA., ha resultado más significativa la baja participación de los centros asistenciales de Cataluña, si bien también debe remarcarse que ha existido una participación limitada en la Comunidad Valenciana, Castilla-La Mancha y el País Vasco. Esta información debe ser tomada en consideración por parte del lector, ya que el equipo autor desconoce la proporción de centros que no han respondido a la encuesta y que realizan (o no) pruebas genéticas de la hipoacusia. El equipo autor asume que los resultados obtenidos pueden considerarse bastante representativos de la realidad de España al haberse obtenido respuestas de todas las CC. AA. y ciudades autónomas, pero no es posible obviar que una parte de los centros (que no es posible cuantificar basándonos en los datos de los que dispone el equipo autor) han quedado fuera del análisis por no responder a la encuesta.

En cuanto a los perfiles asistenciales, la encuesta ha puesto de manifiesto que la hipoacusia neonatal es abordada de manera multidisciplinar en los centros del SNS. En el análisis han destacado cuatro especialidades clínicas distintas, que han sido otorrinolaringología, pediatría, neonatología y genética. Sin embargo, la especialidad clínica más prevalente ha sido otorrinolaringología. Así mismo, ha sido de interés observar la gran heterogeneidad en las estructuras de servicios y secciones asistenciales que existen en los centros del SNS que tratan a los RN con hipoacusia. Se han obtenido respuestas de profesionales de las unidades o secciones de audiología, genética clínica, hipoacusia e implantes cocleares, neurofisiología clínica, otología, otoneurología, otorrinolaringología pediátrica, rehabilitación y rinología. Esta variabilidad en los perfiles profesionales y académicos también se ha visto reflejada en las afiliaciones de dichos profesionales a múltiples sociedades científicas, además de las más prevalentes que han sido SEORL-CCC y SENEO. La heterogeneidad de perfiles asistenciales y de estructuras clínicas en los diferentes centros asistenciales que atienden RN con hipoacusia podría ser uno de los motivos que explican la elevada diversidad existente entre los programas de cribado de hipoacusia de las diferentes CC. AA. (25).

Los resultados de la encuesta han mostrado que casi la mitad de centros asistenciales del SNS realizan alguna prueba genética específica para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia en RN. De las 17 CC. AA., 16 han presentado algún centro que realiza pruebas genéticas, siendo Islas Baleares la única C. A. cuyos centros han indicado no efectuar pruebas genéticas. Asimismo, las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla tampoco tienen centros asistenciales que realicen pruebas genéticas de hipoacusia. En porcentaje, las CC. AA. con mayor proporción de centros que realizan pruebas genéticas han sido Aragón, La Rioja y el País Vasco, sin embargo, este resultado se ha visto influido por el número limitado de centros que han dado respuesta a la encuesta (uno o dos centros en total) y por el hecho que los resultados obtenidos no han sido ajustados por el número de laboratorios

de diagnóstico genético existentes en cada C. A. española. En números absolutos, las CC. AA. con mayor número de centros que realizan pruebas genéticas han sido la Comunidad de Madrid (8 de 17 centros) y Andalucía (seis de 14 centros). El análisis de la realización de pruebas genéticas según el nivel asistencial de los centros ha mostrado que la gran mayoría de centros asistenciales de tercer nivel efectúan este tipo de prueba (74,4 %), mientras que entre los centros de primer y segundo nivel la realización de pruebas genéticas de la hipoacusia no es tan frecuente, y se lleva a cabo en menos del 25 % de los centros. Estos resultados, junto con algunas respuestas en texto libre recibidas, sugieren que en algunas CC. AA. existe un modelo basado en centros de referencia, como sería el caso de Cataluña, Castilla y León, Asturias, Cantabria y Galicia. En cambio, en otras CC. AA. como la Comunidad de Madrid y Andalucía la atención a estos casos parece ser más dispersa. En este aspecto, debe considerarse que las necesidades de personal especializado y equipamiento técnico para realizar estas pruebas son elevadas (ver sección 1.2.3).

Se ha observado una elevada heterogeneidad en los tipos de pruebas genéticas que realizan los centros asistenciales, así como que muchos centros realizan dos o tres tipos distintos de pruebas genéticas, como por ejemplo análisis de genes individuales y paneles genéticos basados en NGS. Sin embargo, la prueba genética más utilizada en los centros asistenciales del SNS han sido los paneles genéticos mediante NGS. Este resultado ha sido interesante, ya que clásicamente, en España se había optado por el análisis de los genes que codifican para las proteínas Conexina 26 y Conexina 30 (GJB2 y GJB6). Uno de los motivos que más han influido en esta práctica clínica fueron los hallazgos de **Estivill *et al.***, publicados el año 1998 (165), los cuales observaron en una población de pacientes con hipoacusia de España e Italia que en un 49 % de casos con hipoacusia no sindrómica recesiva y en un 37 % de los casos de hipoacusia aparentemente espontánea se podía detectar alguna mutación en el gen GJB2. En esos años, la opinión clínica mayoritaria era que estos dos genes, junto con el gen MT-RNR1, explicaban el grueso de casos con hipoacusia genética. Sin embargo, los resultados de la encuesta sugieren que esta realidad ya no es mayoritaria en los centros asistenciales de España, ya que >del 60 % de los centros utiliza paneles genéticos basados en NGS para evaluar a los RN con hipoacusia. Esto podría sugerir que los centros asistenciales españoles cada vez observan un espectro más amplio en las causas genéticas de la hipoacusia. Entre los motivos que pueden explicar este hecho, podemos sugerir los cambios demográficos en la población de España y la identificación de nuevos genes implicados en la hipoacusia genética (en la actualidad, se han identificado más de 150 solo en la hipoacusia no sindrómica (52)). Además, en España se carece de estudios epidemiológicos completos para estimar la prevalencia actual de mutaciones y genes causantes de la hipoacusia congénita. Esta laguna de conocimiento también es común en el contexto europeo, mientras

que las referencias más recientes que existen se encuentran en China (154). Esta situación ha llevado a la existencia de dos protocolos de pruebas genéticas diferenciados en los centros del SNS: unos centros han optado por realizar una prueba de análisis de pocos genes (centrándose en los genes GJB2, GJB6, OTOF o STRC) seguida de un panel genético basado en NGS si no se han obtenido resultados positivos previos; mientras que otros centros han decidido realizar directamente paneles genéticos basados en NGS para ampliar el número de genes evaluados en primera línea. Existe la duda si en una situación poblacional como la descrita, puede resultar más óptimo centrar los esfuerzos en realizar un único análisis más completo mediante un panel basado en NGS (que puede analizar 150 o 200 genes a la vez) que no en evaluar secuencialmente primero los genes GJB2/GJB6 o bien la combinación de GJB2, GJB6 y MT-RNR1 y luego realizar un panel de genes basado en NGS. La ausencia de estudios epidemiológicos completos que permitan determinar la prevalencia de mutaciones en los genes más comúnmente analizados en todo el territorio nacional impide poder posicionarse en un sentido u otro. Debemos reseñar que el abordaje en primera línea mediante paneles genéticos no implica, como se demuestra en la encuesta, que se haya optado por no analizar los genes GJB2 y GJB6 —casi el 90 % de los centros los analizan—, pero sí que se ha descrito el análisis de otros genes más allá de los que clásicamente se habían asociado a la hipoacusia congénita en España. También es relevante mencionar que en los centros asistenciales que analizan uno o pocos genes relacionados con la hipoacusia han mencionado analizar, además de GJB2 y GJB6, el gen OTOF. Este resultado puede tener relación con la existencia de tres ensayos clínicos de terapia génica dirigidos a mutaciones en el gen OTOF (57), y contrasta con la ausencia de literatura sobre la utilidad diagnóstica de pruebas genéticas de pocos genes de hipoacusia que evalúen este gen. Por otro lado, como se ha mencionado previamente, los tres tipos de pruebas genéticas evaluados representan la evolución técnica y científica en el campo de la genética. En este sentido, es remarcable destacar que doce CC. AA. disponen de un mínimo de un centro asistencial que realiza secuenciación masiva del exoma, siendo en total 18 centros los que realizan este tipo de pruebas en España. Este tipo de prueba genética fue descrita por primera vez el año 2009 (161) y cada vez goza de más aceptación, sobre todo en términos de rendimiento diagnóstico (172).

Respecto a los protocolos específicos para realizar estas pruebas genéticas, solo siete de cada 10 centros identifican disponer de un protocolo interno específico para ello. Esta pregunta nos ha permitido identificar, como resultado más relevante, la existencia de dos protocolos de pruebas genéticas, el basado en prueba de genes individuales seguido de panel genético o secuenciación masiva de exoma/genoma y el basado en panel genético. Por otra parte, muy pocos centros han detallado como parte de su protocolo explicar a los progenitores las implicaciones de la realización de

una prueba genética en un RN. Debido a las connotaciones sociales, éticas y legales de dichas pruebas genéticas, creemos que los centros deberían incluir específicamente este aspecto. Considerando los protocolos de intervención terapéutica y/o seguimiento, ha sido posible determinar que casi el 80 % de los centros disponen de algún tipo de protocolo para el seguimiento de los pacientes a los cuales se ha realizado la prueba genética. El resultado más relevante obtenido ha sido que cinco centros han informado analizar los casos con mutaciones en el gen OTOF para posible inclusión en el ensayo clínico de terapia génica. Este tipo de ensayos representa el presente y el futuro en el campo de la hipoacusia genética y podría modificar en un futuro el tratamiento que reciben estos RN. También ha sido de interés constar el seguimiento pluridisciplinar que reciben estos RN en función de si la hipoacusia es sindrómica o no sindrómica.

Con relación al análisis de otras causas de hipoacusia, ha sido posible determinar que una amplia mayoría de centros asistenciales realizan una prueba de determinación de CMV en los neonatos. Esta prueba se realiza, generalmente, antes de realizar cualquier prueba genética, lo que sugiere la importancia que dan los centros asistenciales del SNS a las hipoacusias congénitas debidas a infección por CMV. Se remite al lector al informe de evaluación sobre la determinación sistemática de CMV congénito en el programa de la hipoacusia neonatal para ampliar información sobre este aspecto (174).

El equipo autor considera que los principales resultados que pueden extraerse de la encuesta realizada son que las pruebas genéticas se realizan de manera frecuente en los centros asistenciales del SNS, si bien existe heterogeneidad en la tipología de las mismas, el protocolo de realización y el protocolo de intervención o seguimiento terapéutico que las acompaña. Respecto a la diversidad de pruebas genéticas que se utilizan, es de esperar que el Catálogo Común de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS para enfermedades otorrinolaringológicas, actualmente en fase de elaboración, sea un primer paso para reducir esta heterogeneidad.

VI.7 Discusión sobre los resultados de aspectos organizativos, sociales, éticos y legales del uso de pruebas genéticas de la hipoacusia

VI.7.1 Aspectos organizativos

La revisión panorámica de la literatura ha permitido identificar dos aspectos organizativos relevantes asociados al uso de pruebas genéticas de la hipoacusia neonatal.

El primero se relaciona con la continua evolución de la genética clínica, especialmente en lo relacionado con la hipoacusia congénita. Las pruebas y técnicas genéticas permiten la caracterización cada vez de un número superior de genes, mutaciones y variantes, deleciones o inserciones en los genes. Además, año a año se identifican nuevos genes, mutaciones o variantes relacionadas con la hipoacusia neonatal. Por ejemplo, en el primer semestre del año 2024 el número de genes asociados a la hipoacusia no sindrómica ha pasado de 151 a 153. Por lo tanto, es posible que se realice una prueba genética a un RN que no identifique una causa genética para la hipoacusia, pero ello no significa que no tenga causa genética o que esta nunca pueda ser conocida. Este aspecto debe ser contemplado en el caso de valorarse la posible inclusión de las pruebas genéticas de hipoacusia en un programa de cribado de base poblacional de hipoacusia neonatal en RN con un cribado auditivo positivo. La GPC de **Alford *et al.*** (47) sugiere realizar un seguimiento genético cada tres años, y esta premisa podría ser tomada de base para protocolizar el seguimiento en los RN con hipoacusia de sospecha genética, pero sin resultados concluyentes en una prueba genética realizada.

El segundo aspecto a destacar es el posible uso de herramientas de apoyo a la decisión. Plantear la realización de una prueba genética puede generar dudas entre los progenitores. **Downie *et al.*** (132) describe una herramienta que puede guiar a los progenitores en el proceso de realización e interpretación de una prueba genética, especialmente si se trata de un panel genético basado en NGS o de la secuenciación masiva del exoma o genoma.

Existen otros dos aspectos organizativos relevantes, además de los identificados en la literatura. El primero sería el tiempo entre la toma de muestras y el resultado final, que se relaciona con la creciente complejidad del análisis bioinformático que acompaña a las pruebas genéticas más innovadoras, como las pruebas de secuenciación masiva basadas en NGS o el exoma. El segundo, los requerimientos en términos de equipamiento que presentan los centros asistenciales que quieran realizar este tipo de pruebas, como serían los equipos de procesamiento de muestras biológicas y secuenciación genómica.

VI.7.2 Aspectos sociales

La revisión panorámica de la literatura ha permitido identificar dos aspectos sociales relevantes asociados al uso de pruebas genéticas de la hipoacusia neonatal.

Uno de estos aspectos puede ser considerado a la vez social, ético y legal, y es el deseo de obtener o no información clínica y diagnóstica de la hipoacusia genética. Cualquier evaluación y valoración sobre las pruebas genéticas debe respetar el deseo de los progenitores de conocer o no la etiológica de la hipoacusia congénita de su descendiente. La GPC de **Alford**

et al. (47) sintetizó la evidencia científica respecto a los resultados sociales de la realización de una prueba genética, observando que el conocimiento sobre las causas de la hipoacusia congénita podría implicar una mejora en la construcción de la identidad del paciente, así como en su conocimiento personal, su sentimiento de identidad grupal y cultural. Estos beneficios sociales son relevantes y deben ser comunicados a los progenitores que deben autorizar o no una prueba genética a un RN. Además, en pruebas genéticas de la hipoacusia como las basadas en paneles genéticos de NGS o de secuenciación masiva del exoma o el genoma debe tomarse en consideración si los progenitores quieren conocer otras alteraciones genéticas relevantes que pudieran ser descubiertas mediante estas técnicas. Este fue el objetivo del estudio de **Downie *et al.*** (132). En este estudio, generalmente los progenitores quisieron conocer más resultados genéticos de sus infantes, además de las alteraciones genéticas de la hipoacusia.

El otro aspecto a reseñar guarda relación con el anterior, y es el mecanismo de comunicación de los resultados de una prueba genética. La información genética obtenida debe ser comunicada de manera clara y precisa a los progenitores para garantizar la correcta comprensión de la misma. Los y las profesionales asistenciales deben considerar las recomendaciones de **Alford *et al.*** (47), que sugieren ofrecer servicios genéticos de forma lingüística y culturalmente inclusiva.

Algunas publicaciones también han sugerido un beneficio social de conocer la etiología genética de la hipoacusia, y que se encuentra relacionado con aliviar la sensación de culpa que algunos progenitores sienten al tener un hijo con hipoacusia y mejorar su bienestar psicológico (47). Este aspecto es de interés, si bien sería necesario disponer de información adicional para poder valorar su importancia en este ámbito.

VI.7.3 Aspectos éticos y legales

La realización de pruebas genéticas en RN con hipoacusia neonatal se encuentra sujeta a diversas consideraciones éticas y legales. La revisión panorámica de la literatura ha permitido identificar cuatro aspectos éticos relevantes asociados al uso de pruebas genéticas de la hipoacusia neonatal, que guardan mucha relación entre ellos y que procedemos a discutir a continuación. En la revisión panorámica no se han identificado aspectos legales a reseñar.

El primero guarda relación con el segundo aspecto social mencionado en la sección anterior: el mecanismo de comunicación y la terminología a utilizar entre los profesionales y las personas con hipoacusia. Por una parte, es importante garantizar una correcta comunicación entre pacientes, familiares y profesionales, teniendo en cuenta la lengua de comunicación de la persona con sordera (comunicación oral o lengua de signos) (47). Por otro lado, un aspecto muy relevante es la terminología que se emplea en el campo de la

hipoacusia. La hipoacusia no es considerada por todas las personas como un problema de salud o una patología, y aún menos como una discapacidad (47). En este informe hemos denominado la hipoacusia como problema de salud para ceñirnos a la *Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias* (ETS) desarrollada por la RedETS (67), pero se ha trabajado en presentar todo el proyecto con una perspectiva neutral e inclusiva.

Relacionado con el anterior, encontramos el concepto de la perspectiva y las preferencias personales y familiares respecto la hipoacusia. Por una parte, como ya hemos apuntado, existe una corriente de pensamiento que considera las personas con hipoacusia como parte de un grupo lingüístico y cultural minoritario, y atribuye un valor neutral o positivo al rasgo de la hipoacusia (47). Es necesario realizar un abordaje específico para la realización de pruebas genéticas de la hipoacusia en las personas que comparten este pensamiento, incluyendo la explicación de posibles ventajas y desventajas de su realización (que pueden no ser percibidas del mismo modo por estas personas). Asimismo, debe considerarse –ya lo mencionábamos en el apartado de aspectos sociales– las preferencias de los progenitores sobre recibir o no información genética adicional de su infante que pueda ser obtenida mediante una prueba genética de hipoacusia. También es relevante valorar que, en general, más de un 90 % de los infantes con hipoacusia nacen de progenitores con audición normal, siendo estos progenitores los que presentan un sentimiento más positivo respecto a los beneficios de las pruebas genéticas (134). En cambio, los progenitores miembros de la comunidad con hipoacusia, a pesar de presentar en general también una opinión positiva respecto a las pruebas genéticas, muestran más cautela o recelo respecto a las mismas. Debe considerarse que según qué perspectiva se adopta, el uso de pruebas genéticas o de tratamientos para la hipoacusia puede ser percibido como un intento de integración forzada de estas comunidades o incluso de tener un rol de potencial eugenesia (134).

Otro aspecto relevante es la posibilidad que un cribado conjunto auditivo y genético pudiera reducir el número de falsos negativos de un programa de cribado neonatal exclusivamente auditivo. Actualmente, se estima en un 10 % aproximadamente los infantes que superan el cribado auditivo neonatal a pesar de tener hipoacusia. Sin embargo, debe considerarse que en este grupo encontramos RN que son falsos negativos del cribado y presentan hipoacusias al nacimiento no identificadas, pero en su gran mayoría son personas con hipoacusias de comienzo tardío o hipoacusias adquiridas (16). Actualmente, no existe evidencia de biomarcadores u otros elementos que permitan identificar qué infantes podrían beneficiarse de un cribado genético a pesar de haber superado el cribado auditivo.

En este informe de ETS debemos abordar la responsabilidad ética y legal de disponer de información genética sobre un RN. En nuestra sociedad no es aceptable utilizar dicha información genética con una perspectiva

eugenecista, como podría ser el caso de un programa de cribado genético prenatal o preembrionario. **Wen *et al.*** (150) también reseñan la posibilidad de que las pruebas genéticas pudieran ayudar a reducir la incidencia de la hipoacusia congénita, lo que también entra en conflicto ético con la perspectiva no eugenista de la sociedad española. Sin embargo, es posible ofrecer consejo genético y diagnóstico prenatal a familias con alto riesgo de hipoacusia genética con perspectiva no eugenecista, como la experiencia reportada por **Yin *et al.*** (173) en China.

En la literatura también se han identificado otras inquietudes relacionadas con el análisis genético en RN (134). Una es la existencia de sesgos étnicos asociados a su realización. Por ejemplo, en patologías genéticas de herencia mendeliana se observa cómo en las poblaciones europeas se diagnostican en exceso en comparación con su frecuencia relativa, mientras que en poblaciones africanas se diagnostican en menor medida. Estos sesgos étnicos se trasladan a las grandes bases de datos genómicas, como podría ser la *Genome Aggregation Database*, que incluye información de 110.588 alelos génicos de población europea y solo 15.152 alelos de poblaciones africanas. Un panel genético dirigido a la evaluación de la hipoacusia genética debe considerar la perspectiva étnica para garantizar la equidad y reducir las desigualdades en la atención sanitaria que se proporciona a la población (134).

Finalmente, un aspecto ético y legal que debe ser tomado en consideración en este ámbito es el consentimiento y la protección de datos de la información genética obtenida mediante una prueba genética de hipoacusia. Un infante no está autorizado legalmente para dar consentimiento informado, ni cuenta con el desarrollo suficiente para tomar una decisión de esta magnitud (162). Sin embargo, una prueba genética puede generar un impacto muy relevante en su futuro. Por este motivo, existen opiniones contradictorias sobre si debería autorizarse o no la realización de análisis genéticos en RN e infantes menores de 7 años de edad. Sin embargo, las pruebas genéticas de la hipoacusia, realizadas con un objetivo diagnóstico pueden ser consideradas aceptables en pacientes de poca edad si los progenitores han recibido información rigurosa sobre la prueba, sus consecuencias (incluyendo la posibilidad de falsos positivos, falsos negativos o incapacidad de detectar una mutación) y han otorgado consentimiento informado (162). Respecto a la protección de datos, son los progenitores los que deben conocer y entender el uso que puede realizarse de la muestra de material genético de su hijo/a.

VII. Conclusiones

Este informe de evaluación de tecnologías sanitarias ha tenido como objetivo la evaluación de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia en recién nacidos y la determinación de su rol en el programa de cribado poblacional de la hipoacusia neonatal vigente en recién nacidos con una prueba de cribado auditivo positiva o alterada. En este informe se han considerado todas las tipologías de pruebas genéticas que permiten detectar variantes patogénicas específicas de hipoacusia para conocer su etiología genética, incluyendo pruebas genéticas basadas en el análisis de genes individuales, paneles genéticos analizados mediante secuenciación de nueva generación o pruebas de secuenciación del exoma o el genoma. Este tipo de pruebas genéticas se realizan en el contexto de la atención especializada en centros asistenciales.

El cribado de la hipoacusia se encuentra incluido como programa de cribado poblacional neonatal dentro de la Cartera Común de Servicios de Salud del Sistema Nacional de Salud español y se encuentra incorporado como programa de cribado poblacional en todas las comunidades autónomas de España. Las pruebas genéticas representan una estrategia de identificación precoz de las hipoacusias genéticas dentro del programa de cribado poblacional de la hipoacusia neonatal. Actualmente, existe consenso sobre el hecho que, en pacientes con hipoacusia, las pruebas genéticas presentan un rendimiento diagnóstico más elevado que otras técnicas diagnósticas como la tomografía computarizada, la resonancia magnética, la evaluación oftalmológica, la ecografía renal o el electrocardiograma. Sin embargo, en la actualidad, las pruebas genéticas no permiten ofrecer un tratamiento diferencial para los recién nacidos con hipoacusia genética, si bien existen tres ensayos clínicos de terapia génica en desarrollo.

Las principales conclusiones que pueden extraerse del presente informe de evaluación de tecnologías sanitarias, en función de la dimensión evaluada, son las siguientes:

Identificación, clasificación y descripción de las características de las pruebas genéticas

- Existe una elevada heterogeneidad en las pruebas genéticas para la hipoacusia existentes, tanto a nivel técnico, como respecto al número y tipo de genes analizados, así como las variantes patogénicas de dichos genes que se evalúan.

- Las pruebas genéticas de la hipoacusia se utilizan en los sistemas de salud mundiales de forma generalizada y universal, incluyendo España.

Evaluación de la utilidad diagnóstica de las pruebas genéticas de hipoacusia en recién nacidos

- Se ha obtenido evidencia científica sobre la utilidad diagnóstica de las pruebas genéticas de la hipoacusia en recién nacidos, pero ha sido muy limitada tanto por el número y tipología de pruebas genéticas evaluadas como por el riesgo de sesgo de las publicaciones identificadas.

- No se ha identificado ninguna publicación realizada en el contexto europeo o español y que reporte la utilidad diagnóstica de una prueba genética en recién nacidos con hipoacusia para poder extrapolar dicha información al contexto del Sistema Nacional de Salud de España.

Evaluación de la seguridad, la eficacia y la efectividad clínica de las pruebas genéticas de hipoacusia en recién nacidos con una prueba de cribado auditivo positiva o alterada

- No ha sido posible obtener evidencia científica sobre la eficacia, la efectividad clínica y la seguridad del uso de pruebas genéticas en recién nacidos para el diagnóstico de la hipoacusia genética. Este aspecto constituye una laguna de conocimiento muy relevante para los propósitos de este informe de ETS.

Evaluación del coste-efectividad de las pruebas genéticas de hipoacusia en recién nacidos con una prueba de cribado auditivo positiva o alterada

- Se ha desestimado la realización de un análisis de coste-efectividad sobre la realización de pruebas genéticas en recién nacidos con hipoacusia en el contexto del Sistema Nacional de Salud. No se ha identificado evidencia sobre el coste-efectividad de un programa similar en la literatura.

Evaluación del impacto presupuestario en el contexto del Sistema Nacional de Salud de España de la realización de pruebas genéticas de hipoacusia en recién nacidos con una prueba de cribado auditivo positiva o alterada

- La implementación de las pruebas genéticas en recién nacidos con hipoacusia supondría, para el año 2024, un coste adicional para el Sistema Nacional de Salud de entre 74.710,12 € y 443.572,94 € respecto al uso actual de pruebas genéticas en los centros asistenciales del Sistema Nacional de Salud, de acuerdo con los datos obtenidos en la encuesta presentada en este informe.

Análisis de la implementación de las pruebas genéticas de hipoacusia en recién nacidos con una prueba de cribado auditivo positiva o alterada en los centros asistenciales del Sistema Nacional de Salud de España

- Los datos obtenidos en la encuesta realizada por AQuAS durante el año 2024 han permitido determinar que las pruebas genéticas de la hipoacusia se realizan en un número significativo de centros asistenciales del Sistema Nacional de Salud (45,4 % de los centros asistenciales que respondieron a la encuesta).

- Existe una elevada heterogeneidad entre los centros asistenciales del Sistema Nacional de Salud en cuanto a: (i) la tipología de prueba genética utilizada, (ii) el número de genes evaluados, (iii) el protocolo a seguir para su realización y (iv) el protocolo de seguimiento clínico de los recién nacidos con hipoacusia.

- De forma general, se han identificado dos protocolos de realización de las pruebas genéticas de la hipoacusia en los centros asistenciales del Sistema Nacional de Salud:

  I. Una prueba genética basada en el análisis de uno o pocos genes frecuentemente asociados a la hipoacusia genética, y de ser negativa, solicitud de un estudio adicional mediante panel genético o secuenciación masiva del genoma o exoma.

  II. Solicitud de un único estudio mediante un panel genético basado en secuenciación de nueva generación.

- Existe la posibilidad de optimizar el abordaje diagnóstico de los recién nacidos con hipoacusia mediante el uso de pruebas genéticas de la hipoacusia.

Evaluación de las consideraciones de implementación de las pruebas genéticas de hipoacusia en recién nacidos

- Existen consideraciones organizativas, sociales y éticas relevantes asociadas al uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia genética. No se han identificado consideraciones de tipo legal.
    - Los aspectos organizativos asociados al uso de pruebas genéticas de la hipoacusia neonatal son la temporalización del seguimiento en pacientes con sospecha de hipoacusia genética, pero sin causa genética identificada y el uso de herramientas de apoyo a la decisión para determinar la información genética que desean conocer las familias de un recién nacido con hipoacusia.
    - Los aspectos sociales asociados al uso de pruebas genéticas de la hipoacusia neonatal son el deseo de obtener o no información clínica y diagnóstica de la hipoacusia genética y el mecanismo de comunicación de los resultados de una prueba genética de la hipoacusia.
    - Los aspectos éticos asociados al uso de pruebas genéticas de la hipoacusia neonatal son la comunicación y la terminología a utilizar entre los profesionales y las personas con hipoacusia; la perspectiva y las preferencias personales y familiares en relación con la hipoacusia; la posibilidad de falsos negativos en un cribado neonatal exclusivamente auditivo y las implicaciones éticas del cribado genético de la hipoacusia en el control de la natalidad.

VIII. Recomendaciones de investigación futura

Este informe de ETS ha constatado la existencia de una evidencia científica muy limitada sobre la utilidad diagnóstica de las pruebas genéticas de la hipoacusia en recién nacidos, así como la ausencia de evidencia científica sobre la eficacia, la efectividad clínica, la seguridad y la eficiencia del uso de pruebas genéticas en recién nacidos. Por este motivo, se considera que podría ser de utilidad para el SNS de España la generación de evidencia adicional.

- Se recomienda el desarrollo de un estudio epidemiológico para determinar la frecuencia de las alteraciones genéticas en la población española con hipoacusia.

- Para reducir la heterogeneidad existente en el SNS, sería necesario estandarizar primero la prueba genética a utilizar, incluyendo genes y variantes genéticas a evaluar y considerando la prevalencia de las diferentes alteraciones genéticas en España. Este análisis debería valorar si es mejor un único análisis completo mediante panel genético o bien realizar un primer análisis de genes de la hipoacusia seleccionados (GJB2, GJB6…), y de ser negativo, hacer un segundo análisis mediante panel genético. Tras alcanzar consenso en la prueba genética a utilizar, sería necesario generar evidencia adicional mediante estudios de validación clínica en entornos clínicos reales del SNS que permitieran evaluar la utilidad diagnóstica y clínica de la prueba genética a realizar.

- Se recomienda realizar estudios de rendimiento diagnóstico de las pruebas genéticas de hipoacusia en uso en el SNS en la población de los recién nacidos (hasta 28 días de edad) con hipoacusia. El estándar de referencia dependerá del protocolo establecido para el estudio a desarrollar.

- Se sugiere valorar la posibilidad de realizar un estudio cualitativo en el contexto español y a través de cuestionarios o entrevistas semiestructuradas sobre las preferencias de los progenitores, familiares y pacientes para determinar la opinión de las familias de los recién nacidos respecto al grado de información genética que desean conocer, así como los posibles efectos adversos derivados del no diagnóstico del paciente con hipoacusia.

- Se sugiere realizar estudios de evaluación y seguimiento de resultados en salud de la realización de pruebas genéticas en recién nacidos con hipoacusia. Se recomienda evaluar los siguientes desenlaces. Para la seguridad, se recomienda evaluar sobrediagnóstico, aumento del tiempo en que se conoce una determinada alteración genética y posibles efectos adversos derivados de la toma de la muestra. Para la eficacia y efectividad se sugiere considerar los síntomas, signos y eventos relacionados con la hipoacusia, la progresión de la enfermedad, el desarrollo motor, intelectual, social y del lenguaje de los pacientes, la satisfacción y aceptabilidad de los familiares del paciente y el acceso a la atención temprana. Respecto al período temporal, debido a que para algunos desenlaces es necesario realizar un seguimiento de varios años para poder evaluar correctamente el impacto de la intervención, se recomienda que el estudio comprenda, como mínimo, cinco años de seguimiento.

IX. Referencias

1. García Aguado J, Rando Diego A, Sánchez Ruiz-Cabello FJ, Colomer Revuelta J, Cortés Rico O, Esparza Olcina MJ, et al. Cribado de la hipoacusia (parte 1). Rev Pediatr Aten Primaria. 2018;20:e121-e43.
2. Pozo M, Almenar A, Tapia MC, Moro M. Detección de la hipocausia en el neonato. In: Asociación Española de Pediatría, editor.2008.
3. World Health Organization. World Report on Hearing [Internet]2021. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240020481.
4. World Health Organization. Newborn health in the Western Pacific [Internet]. Western Pacific Region: WHO; 2024 [13 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.who.int/westernpacific/health-topics/newborn-health.
5. Agència de Salut Pública de Catalunya (ASPCAT). Protocol per a la detecció precoç, el diagnòstic, el tractament i el seguiment de la hipoacúsia neonatal: Generalitat de Catalunya, Departament de Salut; 2019. Disponible en: https://salutpublica.gencat.cat/ca/ambits/promocio_salut/Infancia-i-adolescencia/Nadons/deteccio-precoc-hipoacusia-neonatal/index.html.
6. Benito-Orejas JA, Benito-González F, Tellería-Orriols JJ. Importancia de las pruebas genéticas en la hipoacusia infantil. Revista de la Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja. 2015;6(4):19-30.
7. Choe G, Park SK, Kim BJ. Hearing loss in neonates and infants. Clin Exp Pediatr. 2023;66(9):369-76.
8. González de Aledo Linos A, Bonilla Miera C, Morales Angulo C, Gómez da Casa F, Barrasa Benito J. Cribado universal de la hipoacusia congénita en Cantabria: resultados de los dos primeros años. Anales de Pediatría. 2005;62(2):135-40.
9. Ben-Dov T, Brownstein Z, Nageris B, Avraham KB. [INNOVATIONS IN RESEARCH OF HEREDITARY DEAFNESS]. Harefuah. 2020;159(1):117-22.
10. World Health Organization. Childhood hearing loss: strategies for prevention and care [Internet]2016. Disponible en: https://iris.who.int/handle/10665/204632.
11. Santos Gorjón P, Sánchez González F, Benito-González F. Capítulo 28: Hipoacusias de origen genético. Disponible en: https://seorl.net/PDF/Otologia/028%20-%20HIPOACUSIAS%20DE%20ORIGEN%20GEN%C3%89TICO.pdf.
12. CODEPEH, Ministerio de Sanidad y Consumo. Libro Blanco sobre Hipoacusia. Detección precoz de la Hipoacusia en recién nacidos2003.
13. Faundes V, Pardo RA, Castillo Taucher S. [Genetics of congenital deafness]. Med Clin (Barc). 2012;139(10):446-51.
14. Chari DA, Chan DK. Diagnosis and Treatment of Congenital Sensorineural Hearing Loss. Curr Otorhinolaryngol Rep. 2017;5(4):251-8.
15. Osei AO, Larnyo PA, Azaglo A, Sedzro TM, Torgbenu EL. Screening for hearing loss among school going children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2018;111:7-12.
16. García Aguado J. Cribado de la hipoacusia [Internet]. 2018 [updated Mayo del 201822 de febrero de 2024]. Disponible en: https://previnfad.aepap.org/monografia/hipoacusia.htm.
17. Núñez-Batalla F, Jáudenes-Casaubón C, Sequí-Canet JM, Vivanco-Allende A, Zubicaray-Ugarteche J, Olleta Lascarro I. Programas de cribado de la hipoacusia congénita en 2020: recomendaciones CODEPEH. 2020.

18. Trinidad G, Jáudenes Cc. Sordera Infantil. Del diagnóstico precoz a la inclusión educativa. Guía práctica para el abordaje interdisciplinar (2a ed.). Madrid2011.
19. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta de discapacidad, autonomía personal y situaciones de dependencia (EDAD) [Internet]. 2020 [Consultado el 6 de marzo de 2024]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176782&menu=resultados&idp=1254735573175#!tabs-1254736195764.
20. FIAPAS (Jáudenes Cd. Estudio Sociológico FIAPAS. Situación socioeducativa de las personas con sordera en España (2017/2018). [Internet] 2019. Disponible en: https://bibliotecafiapas.es/pdf/ESTUDIO-SOCIOLOGICO-2020-2ed.pdf.
21. Joint Committee on Infant Hearing, American Academy of Audiology, American Academy of Pediatrics, American Speech-Language-Hearing Association, Directors of Speech and Hearing Programs in State Health and Welfare Agencies. Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. Pediatrics. 2000;106(4):798-817.
22. American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. Pediatrics. 2007;120(4):898-921.
23. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2019 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. The Journal of Early Hearing Detection and Intervention. 2019;4(2):1-44.
24. Beswick R, Driscoll C, Kei J, Glennon S. RECOMMENDATIONS FOR MONITORING HEARING IN CHILDREN USING A RISK FACTOR REGISTRY. Journal of Hearing Science. 2012;2(3):57-65.
25. Bayón Yusta JC, Gutiérrez Iglesias A, Reviriego Rodrigo E, Galnares-Cordero L. Programa de cribado de hipoacusia neonatal: revisión sistemática de estudios de evaluación económica y análisis descriptivo de los programas de las CC. AA. Vitoria, Madrid: Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco, Ministerio de Sanidad; 2020. 80 p.
26. Reza Goyanes M, Candia Bouso B, Rodríguez Melcón JI, Sobrido Prieto M, Sánchez Gómez LM, González Novoa MdC, et al. Informe de evaluación: efectividad del screening auditivo neonatal universal frente al screening auditivo neonatal de alto riesgo 1999.
27. Vohr BR, Carty LM, Moore PE, Letourneau K. The Rhode Island Hearing Assessment Program: experience with statewide hearing screening (1993-1996). J Pediatr. 1998;133(3):353-7.
28. Comisión para la Detección Precoz de la Sordera Infantil (CODEPEH). Actualización de los programas de detección precoz de la sordera infantil: recomendaciones CODEPEH 2018 (Nivel 1 Detección). Revista FIAPAS. 2019;167.
29. Herrmann BS, Thornton AR, Joseph JM. Automated Infant Hearing Screening Using the ABR. American Journal of Audiology. 1995;4(2):6-14.
30. Comisión para la Detección Precoz de la Sordera Infantil (CODEPEH), (Núñez Fea. Actualización de los programas de detección precoz de la sordera infantil: recomendaciones CODEPEH 2019 (Niveles 2, 3 y 4 Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento). Revista FIAPAS. 2019;171.
31. Fisch L. The importance of auditory communication. Arch Dis Child. 1957;32(163):230-5.
32. Neumann K, Mathmann P, Chadha S, Euler HA, White KR. Newborn Hearing Screening Benefits Children, but Global Disparities Persist. J Clin Med. 2022;11(1).
33. Shearer AE, Shen J, Amr S, Morton CC, Smith RJ. A proposal for comprehensive newborn hearing screening to improve identification of deaf and hard-of-hearing children. Genet Med. 2019;21(11):2614-30.

34. Neumann K, Euler HA, Chadha S, White KR. A Survey on the Global Status of Newborn and Infant Hearing Screening. Journal of Early Hearing Detection and Intervention. 2020;5(2):63-84.
35. Orden SND/606/2024, de 13 de junio, por la que se crea el Comité Asesor para la Cartera Común de Servicios en el Área de Genética, y por la que se modifican los anexos I, II, III, VI y VII del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.
36. Grupo de trabajo de cribado neonatal de hipoacusia de la Ponencia de Cribado Poblacional. Indicadores de calidad y sistema de información del Programa de Cribado Neonatal de Hipoacusia del Sistema Nacional de Salud 2021.
37. Grupo de trabajo de cribado neonatal de hipoacusia de la Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública. Requisitos y recomendaciones para el desarrollo del programa de cribado neonatal de hipoacusia en el SNS [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad,; 2024 Consultado el 23 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/cribadoNeonatal/hipoacusia/docs/Requisitos_RecomendacionesProgramaCribadoHipoacusia.pdf.
38. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento Marco sobre cribado poblacional. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009.
39. Ridao López M, Gavín Benavent P, Martín Sánchez JI, Bernal Delgado E. Programa de actividades de detección precoz de problemas de salud entre los 0 y 14 años. Efectividad, seguridad y evaluación económica de las diferentes alternativas existentes en la detección precoz de la hipoacusia en la edad pediátrica. Zaragoza, Madrid: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Ministerio de Sanidad; 2016. 93 p.
40. Baños Álvarez E, Rosario-Lozano MP. Cribado neonatal de hipoacusia. Informe de respuesta breve. Andalucía: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2017. 36 p.
41. Božanić Urbančič N, Battelino S, Tesovnik T, Trebušak Podkrajšek K. The Importance of Early Genetic Diagnostics of Hearing Loss in Children. Medicina (Kaunas). 2020;56(9).
42. Wu SS, Sbeih F, Anne S, Cohen MS, Schwartz S, Liu YC, et al. Auditory Outcomes in Children Who Undergo Cochlear Implantation Before 12 Months of Age: A Systematic Review. Otolaryngol Head Neck Surg. 2023;169(2):210-20.
43. Instituto Nacional de Estadística (INE). Movimiento Natural de la Población (MNP). Indicadores Demográficos Básicos (IDB). Año 2022. Datos definitivos [Internet]. Madrid: INE; 2023 [updated 22 de noviembre de 202313 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/cg90.
44. Rehm HL. A genetic approach to the child with sensorineural hearing loss. Semin Perinatol. 2005;29(3):173-81.
45. Costales M, Dineiro M, Cifuentes GA, Capin R, Otero A, Viejo-Diaz M, et al. Clinical utility of next-generation sequencing in the aetiological diagnosis of sensorineural hearing loss in a Childhood Hearing Loss Unit. Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed). 2020;71(3):166-74.
46. GHELP P. Plan de acción de mejora de los programas actuales para la detección precoz de la pérdida de audición 2021.
47. Alford RL, Arnos KS, Fox M, Lin JW, Palmer CG, Pandya A, et al. American College of Medical Genetics and Genomics guideline for the clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss. Genet Med. 2014;16(4):347-55.
48. Núñez-Batalla F, Jaudenes-Casaubon C, Sequi-Canet JM, Vivanco-Allende A, Zubicaray-Ugarteche J, Cabanillas-Farpon R. Aetiological diagnosis of child deafness: CODEPEH recommendations. Acta Otorrinolaringol Esp. 2017;68(1):43-55.

49. Delmaghani S, El-Amraoui A. The genetic and phenotypic landscapes of Usher syndrome: from disease mechanisms to a new classification. Hum Genet. 2022;141(3-4):709-35.
50. Shuja Z, Li L, Gupta S, Meşe G, White TW. Connexin26 Mutations Causing Palmoplantar Keratoderma and Deafness Interact with Connexin43, Modifying Gap Junction and Hemichannel Properties. J Invest Dermatol. 2016;136(1):225-35.
51. Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackerman MJ. Clínica y genética en el síndrome de QT largo. Revista Española de Cardiología. 2007;60(7):739-52.
52. Walls WD, Azaiez H, Smith RJH. Hereditary Hearing Loss Homepage [Internet]. 2024 [Consultado el 6 de marzo de 2024]. Disponible en: https://hereditaryhearingloss.org.
53. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5):405-24.
54. Aldo Yanco RA, Alles J. Hipoacusia ligada al ADN mitocondrial. Revisión. Revista FASO. 2011;18(4):41-9.
55. Cabanillas Farpón R, Cadiñanos Bañales J. [Hereditary hearing loss: genetic counselling]. Acta Otorrinolaringol Esp. 2012;63(3):218-29.
56. Parker M, Bitner-Glindzicz M. Genetic investigations in childhood deafness. Arch Dis Child. 2015;100(3):271-8.
57. Brotto D, Greggio M, De Filippis C, Trevisi P. Autosomal Recessive Non-Syndromic Deafness: Is AAV Gene Therapy a Real Chance? Audiology Research. 2024;14(2):239-53.
58. Decibel Therapeutics. A Study of DB-OTO, an AAV Based Gene Therapy, in Children/Infants With Hearing Loss Due to Otoferlin Mutations (CHORD). NCT05788536 [Internet]. 2024 [14 de marzo de 2024]. Disponible en: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05788536?term=NCT05788536&rank=1.
59. Garrido-Cardenas JA, Garcia-Maroto F, Alvarez-Bermejo JA, Manzano-Agugliaro F. DNA Sequencing Sensors: An Overview. Sensors (Basel). 2017;17(3).
60. GHELP P. Producto 2.2 Panel de genes GHELP (GHELP-OTOV02) 2021.
61. Sullivan JA, Schoch K, Spillmann RC, Shashi V. Exome/Genome Sequencing in Undiagnosed Syndromes. Annu Rev Med. 2023;74:489-502.
62. REGLAMENTO (UE) 2017/746 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 5 de abril de 2017 sobre los productos sanitarios para diagnóstico in vitro y por el que se derogan la Directiva 98/79/CE y la Decisión 2010/227/UE de la Comisión
63. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Hoy comienza a aplicarse en la Unión Europea el nuevo reglamento de productos sanitarios para diagnóstico in vitro [Internet]. 2022 [Consultado el 15 de marzo de 2024]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/nuevo-reglamento-de-productos-sanitarios-para-diagnostico-in-vitro/?lang=ca.
64. Ministerio de Sanidad. Catálogo Común de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS [Internet]. Madrid: Gobierno de España; 2024 [19 de febrero de 2024]. Disponible en: https://cgen.sanidad.gob.es/#/.
65. Shearer AE, Hildebrand MS, Sloan CM, Smith RJ. Deafness in the genomics era. Hear Res. 2011;282(1-2):1-9.
66. EUnetHTA Joint Action 2. HTA Core Model ® version 3.0 (Pdf) 2016. Disponible en: www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx.
67. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz M, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Santiago de Compostela, Madrid: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimientoto en Salud, Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. 151 p.

68. Peters MDJ, Marnie C, Tricco AC, Pollock D, Munn Z, Alexander L, et al. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. JBI Evid Synth. 2020;18(10):2119-26.
69. Pollock D, Davies EL, Peters MDJ, Tricco AC, Alexander L, McInerney P, et al. Undertaking a scoping review: A practical guide for nursing and midwifery students, clinicians, researchers, and academics. J Adv Nurs. 2021;77(4):2102-13.
70. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. Ann Intern Med. 2018;169(7):467-73.
71. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.3 (updated February 2022): Cochrane; 2022.
72. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. PLoS Med. 2021;18(3):e1003583.
73. The EndNote Team. EndNote. EndNote 20 ed. Philadelphia, PA: Clarivate; 2013.
74. Bramer WM, Giustini D, de Jonge GB, Holland L, Bekhuis T. De-duplication of database search results for systematic reviews in EndNote. J Med Libr Assoc. 2016;104(3):240-3.
75. Covidence systematic review software [Internet]. Melbourne, Australia: Veritas Health Innovation; [Disponible en: www.covidence.org.
76. Aromataris E, Lockwood C, Porritt K, Pilla B, Jordan Z, editors. JBI Manual for Evidence Synthesis. Adelaide: JBI; 2024. Disponible en: https://synthesismanual.jbi.global
77. CADTH. Economic Evaluation & Models - MEDLINE Ottawa: CADTH Search Filters Database; 2024 [Accessed 24.07.2023]. Disponible en: https://searchfilters.cadth.ca/link/16.
78. Ciapponi A. QUADAS-2: instrumento para la evaluación de la calidad de estudios de precisión diagnóstica. Evidencia, actualizacion en la práctica ambulatoria. 2015;18(1).
79. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med. 2011;155(8):529-36.
80. Instituto Nacional de Estadística (INE). Proyecciones de Población: años 2024-2074 [Internet]. Madrid2024 [Consultado el 14 de octubre de 2024.]. Disponible en: https://ine.es/dyngs/Prensa/es/PROP20242074.htm.
81. Instituto Nacional de Estadística (INE). Cifras oficiales de población resultantes de la revisión del Padrón municipal a 1 de enero. Población por comunidades y ciudades autónomas y sexo. [Internet]. Madrid2024 [Consultado el 24 de mayo de 2024.]. Disponible en: https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=2853&L=0.
82. Downie L, Amor DJ, Halliday J, Lewis S, Martyn M, Goranitis I. Exome Sequencing for Isolated Congenital Hearing Loss: A Cost-Effectiveness Analysis. Laryngoscope. 2021;131(7):E2371-E7.
83. Gallastegui Calvache E, Estrada Sabadell MD, Vivanco Hidalgo RM. Procedimiento de participación de pacientes en los informes de evaluación de tecnologías sanitarías (ETS) de la RedETS. v1 (01/12/21). Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2021. Disponible en: https://aquas.gencat.cat/web/.content/minisite/aquas/ambits/avaluacio_tecnologies_qualitat/procediments/procedimiento_participacion_pacientes_informes_redets_es.pdf.
84. Moltó Puigmartí C, Segur Ferrer J, Estrada Sabadell MD, Vivanco Hidalgo RM. Guía de buenas prácticas en la participación de los/las profesionales sanitarios/as en los informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) realizados por AQuAS. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2022.

85. Han B, Zong L, Li Q, Zhang Z, Wang D, Lan L, et al. Newborn genetic screening for high risk deafness-associated mutations with a new Tetra-primer ARMS PCR kit. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2013;77(9):1440-5.
86. Lim BG, Clark RH, Kelleher AS, Lin Z, Spitzer AR. Utility of genetic testing for the detection of late-onset hearing loss in neonates. Am J Audiol. 2013;22(2):209-15.
87. Linden Phillips L, Bitner-Glindzicz M, Lench N, Steel KP, Langford C, Dawson SJ, et al. The future role of genetic screening to detect newborns at risk of childhood-onset hearing loss. Int J Audiol. 2013;52(2):124-33.
88. Sagong B, Baek JI, Oh SK, Na KJ, Bae JW, Choi SY, et al. A rapid method for simultaneous screening of multi-gene mutations associated with hearing loss in the Korean population. PLoS One. 2013;8(3):e57237.
89. Sommen M, Van Camp G. Genetic diagnostics of early childhood hearing loss: better testing with next-generation DNA sequencing. B-ent. 2013;Suppl 21:51-6.
90. Zhang J, Wang P, Han B, Ding Y, Pan L, Zou J, et al. Newborn hearing concurrent genetic screening for hearing impairment-a clinical practice in 58,397 neonates in Tianjin, China. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2013;77(12):1929-35.
91. Bliznetz EA, Martsul DN, Khorov OG, Markova TG, Polyakov AV. Spectrum of the GJB2 mutations in Belarussian patients with hearing loss. Findings of pilot genetic screening of hearing impairment in newborns. Russian Journal of Genetics. 2014;50(2):191-7.
92. Chen Y, Li L, Sun LH, Yang T, Wu H. Newborn dried blood-spot screening of the p.V37I variant of GJB2 by high-resolution melting analysis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014;78(7):1080-3.
93. Chun JY, Shin SK, Min KT, Cho W, Kim J, Kim SO, et al. Performance evaluation of the TheraTyper-GJB2 assay for detection of GJB2 gene mutations. J Mol Diagn. 2014;16(5):573-83.
94. Göpel W, Berkowski S, Preuss M, Ziegler A, Küster H, Felderhoff-Müser U, et al. Mitochondrial mutation m.1555A>G as a risk factor for failed newborn hearing screening in a large cohort of preterm infants. BMC Pediatr. 2014;14:210.
95. Liang C, Su Z, Nan Z, Ping L, Yangyu Z, Jie Q. Application of Genetic Deafness Gene Chip for Detection of Gene Mutation of Deafness in Pregnant Women. Journal of Otology. 2014;9(2):97-100.
96. Yao GD, Li SX, Chen DL, Feng HQ, Zhao SB, Liu YJ, et al. Combination of hearing screening and genetic screening for deafness-susceptibility genes in newborns. Exp Ther Med. 2014;7(1):218-22.
97. Chen Y, Cao Y, Li HB, Mao J, Liu MJ, Liu YH, et al. SNaPshot reveals high mutation and carrier frequencies of 15 common hearing loss mutants in a Chinese newborn cohort. Clin Genet. 2015;87(5):467-72.
98. Chu CW, Chen YJ, Lee YH, Jaung SJ, Lee FP, Huang HM. Government-funded universal newborn hearing screening and genetic analyses of deafness predisposing genes in Taiwan. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015;79(4):584-90.
99. Li SX, Chen DL, Zhao SB, Guo LL, Feng HQ, Zhang XF, et al. Cordblood-Based High-Throughput Screening for Deafness Gene of 646 Newborns in Jinan Area of China. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2015;8(3):211-7.
100. Fu C, Zheng H, Zhang S, Chen Y, Su J, Wang J, et al. Mutation screening of the SLC26A4 gene in a cohort of 192 Chinese patients with congenital hypothyroidism. Arch Endocrinol Metab. 2016;60(4):323-7.
101. Han S, Yang X, Zhou Y, Hao J, Shen A, Xu F, et al. Deafness gene mutations in newborns in Beijing. Acta Otolaryngol. 2016;136(5):475-9.
102. Huang S, Xu Y, Liu X, Zhou M, Wu X, Jia Y. Molecular newborn screening of four genetic diseases in Guizhou Province of South China. Gene. 2016;591(1):119-22.

103. Peng Q, Huang S, Liang Y, Ma K, Li S, Yang L, et al. Concurrent Genetic and Standard Screening for Hearing Impairment in 9317 Southern Chinese Newborns. Genet Test Mol Biomarkers. 2016;20(10):603-8.
104. Tang J, Feng G, Sun Y, Wang C, Khan MR, Bukhari I, et al. Genetic Screening of Neonates for 20 Most Common Mutations in Deafness Associated Genes in Anhui Province of China. Pakistan J Zool. 2016;48(5):1573-7.
105. Du Y, Huang L, Wang X, Cui Q, Cheng X, Zhao L, et al. Clinical data analysis of genotypes and phenotypes of deafness gene mutations in newborns: A retrospective study. Biosci Trends. 2017;11(4):460-8.
106. Li S, Peng Q, Liao S, Li W, Ma Q, Lu X. A reverse dot blot assay for the screening of twenty mutations in four genes associated with NSHL in a Chinese population. PLoS One. 2017;12(5):e0177196.
107. Parzefall T, Lucas T, Koenighofer M, Ramsebner R, Frohne A, Czeiger S, et al. The role of alternative GJB2 transcription in screening for neonatal sensorineural deafness in Austria. Acta Otolaryngol. 2017;137(4):356-60.
108. Valido Quintana M, Oviedo Santos Á, Borkoski Barreiro S, Santana Rodríguez A, Ramos Macías Á. Evaluation of family history of permanent hearing loss in childhood as a risk indicator in universal screening. Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed). 2017;68(3):157-63.
109. Wu CC, Tsai CH, Hung CC, Lin YH, Lin YH, Huang FL, et al. Newborn genetic screening for hearing impairment: a population-based longitudinal study. Genet Med. 2017;19(1):6-12.
110. Yuan EF, Xia W, Huang JT, Hu L, Liao X, Dai X, et al. A sensitive and convenient method for clinical detection of non-syndromic hearing loss-associated common mutations. Gene. 2017;628:322-8.
111. Cabanillas R, Diñeiro M, Cifuentes GA, Castillo D, Pruneda PC, Álvarez R, et al. Comprehensive genomic diagnosis of non-syndromic and syndromic hereditary hearing loss in Spanish patients. BMC Med Genomics. 2018;11(1):58.
112. Choy KW, Cao Y, Lam ST, Lo FM, Morton CC, Leung TY. Target-enriched massively parallel sequencing for genetic diagnosis of hereditary hearing loss in patients with normal array CGH result. Hong Kong Med J. 2018;24 Suppl 3(3):11-4.
113. Hao Z, Fu D, Ming Y, Yang J, Huang Q, Lin W, et al. Large scale newborn deafness genetic screening of 142,417 neonates in Wuhan, China. PLoS One. 2018;13(4):e0195740.
114. He X, Li X, Guo Y, Zhao Y, Dong H, Dong J, et al. Newborn Screening of Genetic Mutations in Common Deafness Genes With Bloodspot-Based Gene Chip Array. Am J Audiol. 2018;27(1):57-66.
115. Lu CY, Tsao PN, Ke YY, Lin YH, Lin YH, Hung CC, et al. Concurrent Hearing, Genetic, and Cytomegalovirus Screening in Newborns, Taiwan. J Pediatr. 2018;199:144-50. e1.
116. Sheppard S, Biswas S, Li MH, Jayaraman V, Slack I, Romasko EJ, et al. Utility and limitations of exome sequencing as a genetic diagnostic tool for children with hearing loss. Genet Med. 2018;20(12):1663-76.
117. Yang SM, Liu Y, Liu C, Yin AH, Wu YF, Zheng XE, et al. Hearing-loss-associated gene detection in neonatal intensive care unit. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;31(3):284-8.
118. Zhao P, Lin L, Lan L. Analysis of mutation spectrum of common deafness-causing genes in Hakka newborns in southern China by semiconductor sequencing. Medicine (Baltimore). 2018;97(38):e12285.
119. Chen S, Liang Z, Chen B, Yao F, Huang G, Zhu J, et al. The prevalence of deafness-associated mutations in neonates: A meta-analysis of clinical trials. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2019;121:99-108.

120. D'Aguillo C, Bressler S, Yan D, Mittal R, Fifer R, Blanton SH, et al. Genetic screening as an adjunct to universal newborn hearing screening: literature review and implications for non-congenital pre-lingual hearing loss. Int J Audiol. 2019;58(12):834-50.
121. Dai P, Huang LH, Wang GJ, Gao X, Qu CY, Chen XW, et al. Concurrent Hearing and Genetic Screening of 180,469 Neonates with Follow-up in Beijing, China. Am J Hum Genet. 2019;105(4):803-12.
122. Fu Y, Zha S, Lü N, Xu H, Zhang X, Shi W, et al. Carrier frequencies of hearing loss variants in newborns of China: A meta-analysis. J Evid Based Med. 2019;12(1):40-50.
123. Ganaha A, Kaname T, Yanagi K, Tono T, Higa T, Suzuki M. Clinical characteristics with long-term follow-up of four Okinawan families with moderate hearing loss caused by an OTOG variant. Hum Genome Var. 2019;6:37.
124. Liu Y, Ye L, Zhu P, Wu J, Tan S, Chen J, et al. Genetic screening involving 101 hot spots for neonates not passing newborn hearing screening and those random recruited in Dongguan. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2019;117:82-7.
125. Lv Y, Gu J, Qiu H, Li H, Zhang Z, Yin S, et al. Whole-exome sequencing identifies a donor splice-site variant in SMPX that causes rare X-linked congenital deafness. Mol Genet Genomic Med. 2019;7(11):e967.
126. Raymond M, Walker E, Dave I, Dedhia K. Genetic testing for congenital non-syndromic sensorineural hearing loss. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2019;124:68-75.
127. Wang Q, Xiang J, Sun J, Yang Y, Guan J, Wang D, et al. Nationwide population genetic screening improves outcomes of newborn screening for hearing loss in China. Genet Med. 2019;21(10):2231-8.
128. Zou Y, Dai QQ, Tao WJ, Wen XL, Feng DF, Deng H, et al. Suspension array-based deafness genetic screening in 53,033 Chinese newborns identifies high prevalence of 109 G>A in GJB2. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2019;126:109630.
129. Adadey SM, Quaye O, Amedofu GK, Awandare GA, Wonkam A. Screening for GJB2-R143W-Associated Hearing Impairment: Implications for Health Policy and Practice in Ghana. Public Health Genomics. 2020;23(5-6):184-9.
130. Cao S, Sha Y, Ke P, Li T, Yuan W, Huang X. Deafness Gene Mutations in Newborns in the Foshan Area of South China With Bloodspot-Based Genetic Screening Tests. Am J Audiol. 2020;29(2):165-9.
131. Doerfer KW, Sander T, Konduri GG, Friedland DR, Kerschner JE, Runge CL. Development of in-house genetic screening for pediatric hearing loss. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2020;5(3):497-505.
132. Downie L, Halliday J, Lewis S, Lunke S, Lynch E, Martyn M, et al. Exome sequencing in newborns with congenital deafness as a model for genomic newborn screening: the Baby Beyond Hearing project. Genet Med. 2020;22(5):937-44.
133. Satterfield-Nash A, Umrigar A, Lanzieri TM. Etiology of Prelingual Hearing Loss in the Universal Newborn Hearing Screening Era: A Scoping Review. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;163(4):662-70.
134. Thorpe RK, Smith RJH. Future directions for screening and treatment in congenital hearing loss. Precis Clin Med. 2020;3(3):175-86.
135. Zeng X, Liu Z, Wang J, Zeng X. Combined hearing screening and genetic screening of deafness among Hakka newborns in China. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2020;136:110120.
136. Cai L, Liu Y, Xu Y, Yang H, Lv L, Li Y, et al. Multi-Center in-Depth Screening of Neonatal Deafness Genes: Zhejiang, China. Front Genet. 2021;12:637096.
137. Liu Q, Shen SQ, Yu H. Analysis of Hearing Loss-Associated Gene Mutations Using MALDI-TOF Mass Spectrometry in Neonates from Shaoxing, China. HK J Paediatr. 2021;26:88-91.

138. Tang X, Liu L, Liang S, Liang M, Liao T, Luo S, et al. Concurrent Newborn Hearing and Genetic Screening in a Multi-Ethnic Population in South China. Front Pediatr. 2021;9:734300.
139. Yang H, Luo H, Zhang G, Zhang J, Peng Z, Xiang J. A multiplex PCR amplicon sequencing assay to screen genetic hearing loss variants in newborns. BMC Med Genomics. 2021;14(1):61.
140. Zhu QW, Li MT, Zhuang X, Chen K, Xu WQ, Jiang YH, et al. Assessment of Hearing Screening Combined With Limited and Expanded Genetic Screening for Newborns in Nantong, China. JAMA Netw Open. 2021;4(9):e2125544.
141. Amin YK. DNA Marker Screening for High-Risk Non-syndromic Hearing Loss Associated to Gene Mutations. Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology. 2021;16(1):1271-7.
142. Chen Y, Wang Z, Jiang Y, Lin Y, Wang X, Wang Z, et al. Biallelic p.V37I variant in GJB2 is associated with increasing incidence of hearing loss with age. Genet Med. 2022;24(4):915-23.
143. Torre-González C, Villanueva-García D, García-Delgado C, Castillo-Castillo S, Huante-Guido M, Chichitz-Madrigal J, et al. Congenital hearing loss: a literature review of the genetic etiology in a Mexican population. Bol Med Hosp Infant Mex. 2022;79(4):206-14.
144. Luo H, Yang Y, Wang X, Xu F, Huang C, Liu D, et al. Concurrent newborn hearing and genetic screening of common hearing loss variants with bloodspot-based targeted next generation sequencing in Jiangxi province. Front Pediatr. 2022;10:1020519.
145. Xiang J, Zhang H, Sun X, Zhang J, Xu Z, Sun J, et al. Utility of Whole Genome Sequencing for Population Screening of Deafness-Related Genetic Variants and Cytomegalovirus Infection in Newborns. Front Genet. 2022;13:883617.
146. Zhu Y, Hu L, Yang L, Wang L, Lu Y, Dong X, et al. Association Between Expanded Genomic Sequencing Combined With Hearing Screening and Detection of Hearing Loss Among Newborns in a Neonatal Intensive Care Unit. JAMA Netw Open. 2022;5(7):e2220986.
147. Imizcoz T, Prieto-Matos C, Manrique-Huarte R, Calavia D, Huarte A, Pruneda PC, et al. Next-generation sequencing improves precision medicine in hearing loss. Front Genet. 2023;14:1264899.
148. Ketterer MC, Birkenhäger R, Beck R, Arndt S, Aschendorff A, Kunze M. Postnatal genetic umbilical cord analysis for earliest possible detection of inherited hearing impairment. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2023;280(11):4811-7.
149. Wen C, Yang X, Cheng X, Zhang W, Li Y, Wang J, et al. Optimized concurrent hearing and genetic screening in Beijing, China: A cross-sectional study. Biosci Trends. 2023;17(2):148-59.
150. Wen C, Huang LH. Newborn hearing screening program in China: a narrative review of the issues in screening and management. Front Pediatr. 2023;11:1222324.
151. Zhang J, Wang H, Yan C, Guan J, Yin L, Lan L, et al. The Frequency of Common Deafness-Associated Variants Among 3,555,336 Newborns in China and 141,456 Individuals Across Seven Populations Worldwide. Ear Hear. 2023;44(1):232-41.
152. Zhang S, Zhou L, Zhang L, Wang Y, Wang H. Molecular genetic screening of full-term small for gestational age. BMC Pediatr. 2023;23(1):217.
153. Zhao M, Luo X, Zhao Q, Yang T, Zhang W, Chen Z, et al. Characteristics of hearing loss-associated gene mutations: A multi-center study of 119,606 neonates in Gannan. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2023;174:111744.
154. Kun L, Jiexiang H, Hua L, Junlin H, Yijun R, Lixian Z, et al. Genetic screening of 15 hearing loss variants in 77,647 neonates with clinical follow-up. Mol Genet Genomic Med. 2024;12(1):e2324.

155. Liu Y, Zhang Y, Wang J, Song S, Wang H, Meng Q, et al. Multicolor melting curve analysis discloses high carrier frequency of hearing loss-associated variants among neonates in Jiangsu province. Mol Genet Genomic Med. 2024;12(2):e2384.
156. Shearer AE, Frees K, Kolbe DL, Smith RJH. Comprehensive Genetic Testing for Deafness from Fresh and Archived Dried Blood Spots. Otolaryngol Head Neck Surg. 2018;159(6):1058-60.
157. Downie L, Halliday JL, Burt RA, Lunke S, Lynch E, Martyn M, et al. A protocol for whole-exome sequencing in newborns with congenital deafness: a prospective population-based cohort. BMJ Paediatr Open. 2017;1(1):e000119.
158. Pater JA, Benteau T, Griffin A, Penney C, Stanton SG, Predham S, et al. A common variant in CLDN14 causes precipitous, prelingual sensorineural hearing loss in multiple families due to founder effect. Hum Genet. 2017;136(1):107-18.
159. Parzefall T, Frohne A, Koenighofer M, Kirchnawy A, Streubel B, Schoefer C, et al. Whole-exome sequencing to identify the cause of congenital sensorineural hearing loss in carriers of a heterozygous GJB2 mutation. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017;274(10):3619-25.
160. Mehta D, Noon SE, Schwartz E, Wilkens A, Bedoukian EC, Scarano I, et al. Outcomes of evaluation and testing of 660 individuals with hearing loss in a pediatric genetics of hearing loss clinic. Am J Med Genet A. 2016;170(10):2523-30.
161. Ng SB, Turner EH, Robertson PD, Flygare SD, Bigham AW, Lee C, et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. Nature. 2009;461(7261):272-6.
162. Cohen M, Phillips JA, 3rd. Genetic approach to evaluation of hearing loss. Otolaryngol Clin North Am. 2012;45(1):25-39.
163. Berg JS, Powell CM. Potential Uses and Inherent Challenges of Using Genome-Scale Sequencing to Augment Current Newborn Screening. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5(12).
164. Corriols Noval P. Tesis Doctoral: Impacto clínico del diagnóstico genético en la hipoacusia del adulto [Internet]. Santander2023 Consultado el 06/06/2024].
165. Estivill X, Fortina P, Surrey S, Rabionet R, Melchionda S, D'Agruma L, et al. Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness. Lancet. 1998;351(9100):394-8.
166. Sommen M, Schrauwen I, Vandeweyer G, Boeckx N, Corneveaux JJ, van den Ende J, et al. DNA Diagnostics of Hereditary Hearing Loss: A Targeted Resequencing Approach Combined with a Mutation Classification System. Hum Mutat. 2016;37(8):812-9.
167. Hilgert N, Smith RJH, Van Camp G. Forty-six genes causing nonsyndromic hearing impairment: which ones should be analyzed in DNA diagnostics? Mutat Res. 2009;681(2-3):189-96.
168. Vona B, Nanda I, Hofrichter MA, Shehata-Dieler W, Haaf T. Non-syndromic hearing loss gene identification: A brief history and glimpse into the future. Mol Cell Probes. 2015;29(5):260-70.
169. Moon PK, Qian ZJ, Stevenson DA, Chang KW. Single Versus Multigene Testing for Hereditary Hearing Loss: Use and Costs in a Commercially Insured Cohort. Otolaryngol Head Neck Surg. 2023;168(6):1472-6.
170. Nurchis MC, Radio FC, Salmasi L, Heidar Alizadeh A, Raspolini GM, Altamura G, et al. Cost-Effectiveness of Whole-Genome vs Whole-Exome Sequencing Among Children With Suspected Genetic Disorders. JAMA Network Open. 2024;7(1):e2353514-e.
171. Rezapour A, Souresrafil A, Barzegar M, Sheikhy-Chaman M, Tatarpour P. Economic evaluation of next-generation sequencing techniques in diagnosis of genetic disorders: A systematic review. Clin Genet. 2023;103(5):513-28.

172. Downie L, Halliday J, Burt R, Lunke S, Lynch E, Martyn M, et al. Exome sequencing in infants with congenital hearing impairment: a population-based cohort study. Eur J Hum Genet. 2020;28(5):587-96.
173. Yin A, Liu C, Zhang Y, Wu J, Mai M, Ding H, et al. Genetic counseling and prenatal diagnosis for hereditary hearing loss in high-risk families. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014;78(8):1356-9.
174. Ruiz-Baena J, Torres-Pagès G. Alarcón A, Pelllicer M, Estrada MD, Vivanco-Hidalgo RM. Seguridad, eficacia, efectividad y eficiencia del cribado neonatal sistemático para la detección de citomegalovirus congénito. Madrid: Ministerio de Sanidad. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2024.

X. Anexos

Anexo 1. Búsqueda bibliográfica

Anexo 1.1 Estrategias de búsqueda bibliográfica para las revisiones panorámicas de la literatura científica

Tabla A1. Estrategias de búsqueda bibliográfica utilizadas para la revisión panorámica sobre las características de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia.

Base de datos y fecha de búsqueda	Búsqueda	Resultados
Medline (OVID) 23.06.2023 16.02.2024	#1. (exp Hearing Loss/)	79.308
	#2. ((hearing or auditory) adj2 (loss or dysfunction* or impairment*)).ab,ti.	66.489
	#3. (hypoacus* or deaf or deafness).ab,ti.	34.054
	#4. or/1-3	117.169
	#5. (exp Genetic Testing/)	54.871
	#6. (genetic adj3 (test? or testing? or screen? or screening? or diagnos*)).ab,ti.	73.920
	#7. 5 or 6	110.412
	#8. (exp Infant, Newborn/)	683.168
	#9. (newborn? or neonat*).ab,ti.	448.428
	#10. 8 or 9	886.325
	#11. 4 and 7 and 10	454
Embase 23.06.2023 16.02.2024	#1. ('hearing impairment'/exp)	147.542
	#2. ((hearing OR auditory) NEAR/2 (loss OR dysfunction* OR impairment*)):ab,ti	82.738
	#3. (hypoacus*:ab,ti OR deaf:ab,ti OR deafness:ab,ti)	41.474
	#4. #1 OR #2 OR #3	172.519
	#5. ('genetic screening'/exp)	128.801
	#6. (genetic NEAR/3 (test$ OR testing$ OR screen$ OR screening$ OR diagnos*)):ab,ti	118.212
	#7. #5 OR #6	187.016
	#8. ('newborn'/de)	686.399
	#9. (newborn$:ab,ti OR neonat*:ab,ti)	594.107

Tabla A1. Estrategias de búsqueda bibliográfica utilizadas para la revisión panorámica sobre las características de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia (continuación).

Base de datos y fecha de búsqueda	Búsqueda	Resultados
Embase 23.06.2023 16.02.2024	#10. #8 OR #9	941.152
	#11. #4 AND #7 AND #10	691
	#12. #11 NOT ([conference abstract]/lim OR [editorial]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [preprint]/lim)	566
Cochrane Library 23.06.2023 16.02.2024	#1. [mh "Hearing Loss"]	1.867
	#2. (((hearing OR auditory) NEAR/2 (loss OR dysfunction* OR impairment*))):ti,ab,kw	4.599
	#3. ((hypoacus* OR deaf OR deafness)):ti,ab,kw	1.692
	#4. #1 OR #2 OR #3	5.372
	#5. [mh "Genetic Testing"]	780
	#6. (genetic NEAR/3 (test? OR testing? OR screen? OR screening? OR diagnos*))	3.080
	#7. #5 OR #6	3.172
	#8. [mh "Infant, Newborn"]	23.835
	#9. (newborn? OR neonat*)	55.337
	#10. #8 OR #9	55.435
	#11. #4 AND #7 AND #10	5
Web of Science 23.06.2023 16.02.2024	#1. (((hearing OR auditory) NEAR/2 (loss OR dysfunction* OR impairment*)) OR (hypoacus* OR deaf OR deafness))	98.772
	#2. (genetic NEAR/3 (test$ OR testing$ OR screen$ OR screening$ OR diagnos*))	87.053
	#3. (newborn$ OR neonat*)	448.806
	#4. #1 AND #2 AND #3	254
Epistemonikos 23.06.2023 16.02.2024	#1. (title:((((hearing OR auditory) AND (loss OR dysfunction* OR impairment*)) OR (hypoacus* OR deaf OR deafness)) AND ((genetic AND (test OR tests OR testing OR testings OR screen OR screening* OR diagnos*))) AND (newborn* OR neonat*)) OR abstract:((((hearing OR auditory) AND (loss OR dysfunction* OR impairment*)) OR (hypoacus* OR deaf OR deafness)) AND ((genetic AND (test OR tests OR testing OR testings OR screen OR screening* OR diagnos*))) AND (newborn* OR neonat*)))	43
International HTA Database 23.06.2023 16.02.2024	#1. (((hearing OR auditory) AND (loss OR dysfunction* OR impairment*)) OR (hypoacus* OR deaf OR deafness)) AND ((genetic AND (test OR tests OR testing OR testings OR screen OR screening* OR diagnos*))) AND (newborn* OR neonat*)	0

Tabla A2. Estrategias de búsqueda bibliográfica utilizadas para la revisión panorámica sobre los aspectos organizativos, sociales, éticos y legales.

Base de datos y fecha de búsqueda	Búsqueda	Resultados
Medline (OVID) 26.07.2023 16.02.2024	#1. exp Hearing Loss/	79.308
	#2. ((hearing or auditory) adj2 (loss or dysfunction* or impairment*)).ab,ti.	66.489
	#3. (hypoacus* or deaf or deafness).ab,ti.	34.054
	#4. or/1-3	117.169
	#5. exp Genetic Testing/	54.871
	#6. (genetic adj3 (test? or testing? or screen? or screening? or diagnos*)).ab,ti.	73.920
	#7. 5 or 6	110.412
	#8. exp Infant, Newborn/	683.168
	#9. (newborn? or neonat*).ab,ti.	448.428
	#10. 8 or 9	886.325
	#11. 4 and 7 and 10	454
	#12. exp Ethics/ or ethics.fs. or (ethic* or bioethic* or unintended consequences or (skills and training) or (benefits and harms) or beliefs or patient* autonomy or dignity or moral* or religio* or human rights or humanism or patient* integrity or principlism or normativ* or principle-base* or beneficence or non-maleficence or philosoph* or aristoteles or socrates or justice or fairness or patient* expectation or patient* accessibility or Beauchamp or childress or wide reflective* or socratic or social shaping or casuistry or coherence analy* or eclectic* or right to die or right to life or social value* or ethnic value* or personal value* or benefit-harm or harm-benefit or elsi or elsa).ab. /freq=2	334.556

Tabla A2. Estrategias de búsqueda bibliográfica utilizadas para la revisión panorámica sobre los aspectos organizativos, sociales, éticos y legales (continuación).

Base de datos y fecha de búsqueda	Búsqueda	Resultados
Medline (OVID) 26.07.2023 16.02.2024	#13. exp Privacy/ or exp Disclosure/ or exp Fraud/ or exp Government Regulation/ or exp Healthcare Disparities/ or exp Health Services Accessibility/ or exp Humanism/ or exp Human Rights/ or exp Insurance Coverage/ or exp Insurance, Health, Reimbursement/ or exp Jurisprudence/ or exp Legislation as Topic/ or Legislation & Jurisprudence.fs. or exp Patient Rights/ or exp Personhood/ or exp Prejudice/ or exp Professional Autonomy/ or exp Professional Misconduct/ or exp Social Stigma/ or exp Social Values/ or exp Stereotyping/ or exp Uncertainty/ or (((Healthcare or Health Care or nonclinical or Community Based) adj (Deliver* or Distribution* or System*)) or (legal* or liabilit* or litigation* or constitutional or justice or law or laws or jurisprudence or complicit* or privacy or private or confidential*) or ((care or treatment) adj2 (duty or obligat*)) or (social* adj (responsibl* or obligat*)) or ((informed or presumed) adj2 (choice or decision making))).ti,ab,kf. or (basic right* or access* right or duty to know or equally access* or external pressure or fundamental right* or human right* or informed choice or informed decision making or public pressure or regulatory frame* or right of access* or right to know or acceptance or accessibility or accountability or autonomy or beneficence or civil right* or communitarian* or community values or confidentiality or coverage or dignity or directive or disclosure or discrimination or elsi or elsis or equality or equity or fairness or freedom or harm or inequalit* or inequity or patient* integrity or justice or law or lawmaker* or lawsuit* or lawyer* or legacy or legal* or legislation or legitimacy or liability or litigation or medicolegal or non-coverage or nonmaleficence or non-maleficence or normative or normativity or permissibility or prejudice* or privacy or reimburse* or social values or stigma or stigmas or stigmatisation or stigmatise or stigmatization or stigmatize or transparency or uncertainty or value judgment).ab. /freq=2	1.449.716
	#14. Decision Making, Organizational/ or Efficiency, Organizational/ or Models, Organizational/ or Organizational Objectives/ or exp Personnel Management/ or exp Professional Practice/ or "Organization and Administration"/ or Healthcare Common Procedure Coding System/ or Case Managers/ or Program Development/ or "Organization and Administration".fs. or organizational.ti,ab,kw. or ((organization* or work or workflow or work flow or work planning or implementation* or information needs or need assessment* or skills or attitud* or culture or patient path or user path or client path or quality assurance or sustainability or centralization or decentralization or hospital management or manager* or supplier*) adj9 (patient* or client* or user or users or practice* or hospital* or home* or primary care or clinical or Medical or nurse* or physician* or profesional*)).ti,ab.	1.025.120
	#15. ((social or burden* or Impact* or choice* or information needs or communication* or self-care or self-management or trade-off) adj5 (social or patient*)).ti.	198.247

Tabla A2. Estrategias de búsqueda bibliográfica utilizadas para la revisión panorámica sobre los aspectos organizativos, sociales, éticos y legales (continuación).

Base de datos y fecha de búsqueda	Búsqueda	Resultados
Medline (OVID) 26.07.2023 16.02.2024	#16. exp patient acceptance of health care/ or caregivers/ or exp Patient Preference/ or exp Patient Satisfaction/ or ((Patient* or individual* or person* or care-giver* or caregiver* or client or communit* or consumer* or public* or user* or sufferer* or suffering or diseased or troubled or sick* or invalid or people or patient* or individual* or person* or carer or caregiver* or client or communit* or consumer* or public* or user* or sufferer* or suffering or diseased or troubled or sick* or people or patient or patients or proband* or individuals or survivor* or family or families or familial or kindred* or relative or relatives or care giver* or caregiver* or carer or carers or personal or spous* or partner or partners or couples or users or participant* or people or child* or teenager* or adolescent* or youth or girls or boys or adults or elderly or females or males or women* or men or men's or mother* or father* or parents or parent or parental or maternal or paternal) adj5 (prescrib* or Elicit* or Choice* or Logit or Adheren* or Preferen* or service-user or preference* or opinion* or perception* or perspective* or view* or voice* or experienc* or expectation* or wish or wishes or attitud* or lifespan* or refus* or patient autonomy or activities of daily living or quality of life or everyday life)).ti,kw.	535.070
	#17. ((patient* or individual* or person* or carer or caregiver* or client or communit* or consumer* or public* or user* or sufferer* or suffering or diseased or troubled or sick* or people or patient or patients or proband* or individuals or survivor* or family or families or familial or kindred* or relative or relatives or care giver* or caregiver* or carer or carers or personal or spous* or partner or partners or couples or users or participant* or people or child* or teenager* or adolescent* or youth or girls or boys or adults or elderly or females or males or women* or men or men's or mother* or father* or parents or parent or parental or maternal or paternal) adj2 (service-user or preference* or opinion or perception* or perspective* or view* or voice* or experience* or expectation* or wish or wishes or attitud* or Wellbeing or well-being or self-care or self* or belief* or concern* or worr* or burden* or problem* or distress or psychology* or social activit* or famil* or friend* or emotion* or satisf* or dissatisf* or happ* or unhapp* or behav* or lifestyle or routine or life or autonomy or activities of daily living or quality of life or everyday life or skeptic* or enthusias* or daily lives or frequent-or-daily-users or Acceptanc*)).ti,kw.	519.121
	#18. 16 or 17	878.089
	#19. 12 or 13 or 14 or 15 or 18	3.219.374
	#20. 11 and 19	52
Embase 26.07.2023 16.02.2024	#1. ('hearing impairment'/exp)	147.542
	#2. ((hearing OR auditory) NEAR/2 (loss OR dysfunction* OR impairment*)):ab,ti	82.738
	#3. (hypoacus*:ab,ti OR deaf:ab,ti OR deafness:ab,ti)	41.474
	#4. (#1 OR #2 OR #3)	172.519
	#5. ('genetic screening'/exp)	128.801
	#6. ((genetic NEAR/3 (test$ OR testing$ OR screen$ OR screening$ OR diagnos*)):ab,ti)	118.212
	#7. (#5 OR #6)	187.016
	#8. ('newborn'/de)	686.399

Tabla A2. Estrategias de búsqueda bibliográfica utilizadas para la revisión panorámica sobre los aspectos organizativos, sociales, éticos y legales (continuación).

Base de datos y fecha de búsqueda	Búsqueda	Resultados
Embase 26.07.2023 16.02.2024	#9. newborn$:ab,ti OR neonat*:ab,ti	594.107
	#10. (#8 OR #9)	941.152
	#11. #4 AND #7 AND #10	691
	#12. #4 AND #7 AND #10 NOT ([conference abstract]/lim OR [editorial]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [preprint]/lim)	566
	#13. ('ethics'/exp OR ethic*:ab OR bioethic*:ab OR 'unintended consequences':ab OR 'skills and training':ab OR 'benefits and harms':ab OR beliefs:ab OR 'patient* autonomy':ab OR dignity:ab OR moral*:ab OR religio*:ab OR 'human rights':ab OR humanism:ab OR 'patient* integrity':ab OR principlism:ab OR normativ*:ab OR 'principle base*':ab OR beneficence:ab OR 'non maleficence':ab OR philosoph*:ab OR aristoteles:ab OR socrates:ab OR justice:ab OR fairness:ab OR 'patient* expectation*':ab OR 'patient* accessibility':ab OR beauchamp:ab OR childress:ab OR 'wide reflective*':ab OR socratic:ab OR 'social shaping':ab OR casuistry:ab OR 'coherence analy*':ab OR eclectic*:ab OR 'right to die':ab OR 'right to life':ab OR 'social value*':ab OR 'ethnic value*':ab OR 'personal value*':ab OR 'benefit harm':ab OR 'harm benefit':ab OR elsi:ab OR elsa:ab)	757.482
	#14. ('privacy'/exp OR 'fraud'/mj OR 'government regulation'/exp OR 'health care disparity'/mj OR 'health care delivery'/mj OR 'humanism'/mj OR 'human rights'/mj OR 'insurance'/mj OR 'reimbursement'/mj OR 'jurisprudence'/exp OR 'law'/exp OR 'legislation and jurisprudence'/exp OR 'patient right'/exp OR 'prejudice'/mj OR 'professional autonomy'/mj OR 'professional misconduct'/mj OR (((healthcare OR 'health care' OR nonclinical OR 'community based') NEAR/1 (deliver* OR distribution* OR system*)):ti,ab,de) OR liabilit*:ti,ab,de OR litigation*:ti,ab,de OR constitutional:ti,ab,de OR laws:ti,ab,de OR jurisprudence:ti,ab,de OR complicit*:ti,ab,de OR private:ti,ab,de OR confidential*:ti,ab,de OR (((care OR treatment) NEAR/2 (duty OR obligat*)):ti,ab,de) OR ((social* NEAR/1 (responsibl* OR obligat*)):ti,ab,de) OR (((informed OR presumed) NEAR/2 (choice OR 'decision making')):ti,ab,de) OR 'basic right*':ti,ab,de OR 'access* right':ti,ab,de OR 'duty to know':ti,ab,de OR 'equally access*':ti,ab,de OR 'external pressure':ti,ab,de OR 'fundamental right*':ti,ab,de OR 'human right*':ti,ab,de OR 'informed choice':ti,ab,de OR 'informed decision making':ti,ab,de OR 'public pressure':ti,ab,de OR 'regulatory frame*':ti,ab,de OR 'right of access*':ti,ab,de OR 'right to know':ti,ab,de OR acceptance:ti,ab,de OR accessibility:ti,ab,de OR accountability:ti,ab,de OR autonomy:ti,ab,de OR beneficence:ti,ab,de OR 'civil right*':ti,ab,de OR communitarian*:ti,ab,de OR 'community values':ti,ab,de OR confidentiality:ti,ab,de OR dignity:ti,ab,de OR directive:ti,ab,de OR disclosure:ti,ab,de OR discrimination:ti,ab,de OR elsi:ti,ab,de OR elsis:ti,ab,de OR equality:ti,ab,de OR equity:ti,ab,de OR fairness:ti,ab,de OR freedom:ti,ab,de OR harm:ti,ab,de OR inequalit*:ti,ab,de OR inequity:ti,ab,de OR 'patient* integrity':ti,ab,de OR justice:ti,ab,de OR law:ti,ab,de OR lawmaker*:ti,ab,de OR lawsuit*:ti,ab,de OR lawyer*:ti,ab,de OR legacy:ti,ab,de OR legal*:ti,ab,de OR legislation:ti,ab,de OR legitimacy:ti,ab,de OR liability:ti,ab,de OR litigation:ti,ab,de OR medicolegal:ti,ab,de OR 'non coverage':ti,ab,de OR nonmaleficence:ti,ab,de OR 'non maleficence':ti,ab,de OR normative:ti,ab,de OR normativity:ti,ab,de OR permissibility:ti,ab,de OR prejudice*:ti,ab,de OR privacy:ti,ab,de OR reimburse*:ti,ab,de OR 'social values':ti,ab,de OR stigma:ti,ab,de OR stigmas:ti,ab,de OR stigmatisation:ti,ab,de OR stigmatise:ti,ab,de OR stigmatization:ti,ab,de OR stigmatize:ti,ab,de OR transparency:ti,ab,de OR uncertainty:ti,ab,de OR 'value judgment':ti,ab,de)	2.543.815

Tabla A2. Estrategias de búsqueda bibliográfica utilizadas para la revisión panorámica sobre los aspectos organizativos, sociales, éticos y legales (continuación).

Base de datos y fecha de búsqueda	Búsqueda	Resultados
Embase 26.07.2023 16.02.2024	#15. (('organization'/mj OR 'personnel management'/de OR 'professional practice'/de OR 'organization and management'/exp OR 'healthcare common procedure coding system'/de OR 'case manager'/de OR 'program development'/de OR organization*:ti OR 'work planning':ti,ab OR implementation*:ti,ab OR 'information needs':ti,ab OR 'need assessment*':ti,ab OR skills:ti,ab OR attitud*:ti,ab OR culture:ti,ab OR 'quality assurance':ti,ab OR sustainability:ti,ab OR centralization:ti,ab OR decentralization:ti,ab OR 'hospital management':ti,ab OR supplier*:ti,ab) AND (patient*:ti,ab OR client*:ti,ab OR user:ti,ab OR users:ti,ab OR practice*:ti,ab OR hospital*:ti,ab OR home*:ti,ab OR 'primary care':ti,ab OR clinical:ti,ab OR medical:ti,ab OR nurse*:ti,ab OR physician*:ti,ab OR profesional*:ti,ab))	2.539.984
	#16. social:ti OR 'social burden*':ti OR 'social impact*':ti OR 'information needs':ti OR 'self care':ti OR 'self management':ti OR 'trade off':ti	220.756
	#17. ('care and caring'/exp OR 'social acceptance'/exp OR 'social aspect'/exp OR 'social norm'/exp OR 'social problem'/exp OR 'social rejection'/exp OR 'social status'/exp OR 'social structure'/exp OR 'social aspects and related phenomena'/mj OR social:ti OR 'social burden*':ti,ab,de OR 'social impact*':ti,ab,de OR choice*:ti,ab,de OR 'information needs':ti,ab,de OR communication*:ti,ab,de OR 'self care':ti,ab,de OR 'self management':ti,ab,de OR 'trade off':ti,ab,de)	4.104.214
	#18. ('patient attitude'/de OR 'patient participation'/de OR 'patient decision making'/de OR 'patient preference'/de OR 'patient satisfaction'/de OR 'service user':ti,de OR preference*:ti,de OR opinion:ti,de OR perception*:ti,de OR perspective*:ti,de OR view*:ti,de OR voice*:ti,de OR deerience*:ti,de OR detectation*:ti,de OR wish:ti,de OR wishes:ti,de OR attitud*:ti,de OR wellbeing:ti,de OR 'well being':ti,de OR 'self care':ti,de OR self*:ti,de OR belief*:ti,de OR concern*:ti,de OR worr*:ti,de OR burden*:ti,de OR problem*:ti,de OR distress:ti,de OR psychology*:ti,de OR 'social activit*':ti,de OR famil*:ti,de OR friend*:ti,de OR emotion*:ti,de OR satisf*:ti,de OR dissatisf*:ti,de OR happ*:ti,de OR unhapp*:ti,de OR behav*:ti,de OR lifestyle:ti,de OR routine:ti,de OR life:ti,de OR autonomy:ti,de OR 'activities of daily living':ti,de OR 'quality of life':ti,de OR 'everyday life':ti,de OR skeptic*:ti,de OR enthusias*:ti,de OR 'daily lives':ti,de OR 'frequent or daily users':ti,de OR acceptanc*:ti,de)	5.998.261
	#19. ('#17 OR #18')	8.482.581
	#20. ('#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #19')	11.237.758
	#21. ('#12 AND #20')	292
Cochrane Library 27.07.2023 16.02.2024	#1. [mh "Hearing Loss"]	1.867
	#2. (((hearing OR auditory) NEAR/2 (loss OR dysfunction* OR impairment*))):ti,ab,kw	4.599
	#3. ((hypoacus* OR deaf OR deafness)):ti,ab,kw	1.692
	#4. #1 OR #2 OR #3	5.372
	#5. [mh "Genetic Testing"]	780
	#6. (genetic NEAR/3 (test? OR testing? OR screen? OR screening? OR diagnos*))	3.080

Tabla A2. Estrategias de búsqueda bibliográfica utilizadas para la revisión panorámica sobre los aspectos organizativos, sociales, éticos y legales (continuación).

Base de datos y fecha de búsqueda	Búsqueda	Resultados
Cochrane Library 27.07.2023 16.02.2024	#7. #5 OR #6	3.172
	#8. [mh "Infant, Newborn"]	23.835
	#9. (newborn? OR neonat*)	55.337
	#10. #8 OR #9	55.435
	#11. #4 AND #7 AND #10	5
Web of Science 27.07.2023 16.02.2024	#1. TS=(((hearing OR auditory) NEAR/2 (loss OR dysfunction* OR impairment*)) OR (hypoacus* OR deaf OR deafness))	98.772
	#2. TS=((genetic NEAR/3 (test$ OR testing$ OR screen$ OR screening$ OR diagnos*)))	87.053
	#3. TS=((newborn$ OR neonat*))	448.806
	#4. #1 AND #2 AND #3	254
	#5. TS=(ethic* OR bioethic* OR "unintended consequences" OR "skills and training" OR "benefits and harms" OR beliefs OR "patient* autonomy" OR dignity OR moral* OR religio* OR "human rights" OR humanism OR "patient* integrity" OR principlism OR normativ* OR "principle base*" OR beneficence OR "non maleficence" OR philosoph* OR aristoteles OR socrates OR justice OR fairness OR "patient* expectation*" OR "patient* accessibility*" OR beauchamp OR childress OR "wide reflective*" OR socratic OR "social shaping" OR casuistry OR "coherence analy*" OR eclectic* OR "right to die" OR "right to life" OR "social value*" OR "ethnic value*" OR "personal value*" OR "benefit harm" OR "harm benefit" OR elsi OR elsa)	1.414.503
	#6. TS=(privacy OR fraud OR "government regulation" OR "health care disparity" OR "health care delivery" OR "humanism" OR "human rights" OR "insurance" OR "reimbursement" OR "jurisprudence" OR law OR "legislation and jurisprudence" OR "patient right" OR "prejudice" OR "professional autonomy" OR "professional misconduct") OR TS=((healthcare OR "health care" OR nonclinical OR "community based") NEAR/1 (deliver* OR distribution* OR system*)) OR TS=(liabilit* OR litigation* OR constitutional OR laws OR jurisprudence OR complicit* OR private OR confidential*) OR TS=((care OR treatment) NEAR/2 (duty OR obligat*)) OR TS=(social* NEAR/1 (responsibl* OR obligat*)) OR TS=((informed OR presumed) NEAR/2 (choice OR "decision making")) OR TS=("basic right*" OR "access* right" OR "duty to know" OR "equally access*" OR "external pressure" OR "fundamental right*" OR "human right*" OR "informed choice" OR "informed decision making" OR "public pressure" OR "regulatory frame*" OR "right of access*" OR "right to know" OR acceptance OR accessibility OR accountability OR autonomy OR beneficence OR "civil right*" OR communitarian* OR "community values" OR confidentiality OR dignity OR directive OR disclosure OR discrimination OR elsi OR elsis OR equality OR equity OR fairness OR freedom OR harm OR inequalit* OR inequity OR "patient* integrity" OR justice OR law OR lawmaker* OR lawsuit* OR lawyer* OR legacy OR legal* OR legislation OR legitimacy OR liability OR litigation OR medicolegal OR "non coverage" OR nonmaleficence OR "non maleficence" OR normative OR normativity OR permissibility OR prejudice* OR privacy OR reimburse* OR "social values" OR stigma OR stigmas OR stigmatisation OR stigmatise OR stigmatization OR stigmatize OR transparency OR uncertainty OR "value judgment")	3.907.240

Tabla A2. Estrategias de búsqueda bibliográfica utilizadas para la revisión panorámica sobre los aspectos organizativos, sociales, éticos y legales (continuación).

Base de datos y fecha de búsqueda	Búsqueda	Resultados
Web of Science 27.07.2023 16.02.2024	#7. TI=(organization*) OR TS=(("personnel management" OR "professional practice" OR "organization and management" OR "healthcare common procedure coding system" OR "case manager" OR "program development" OR "work planning" OR implementation* OR "information needs" OR "need assessment*" OR skills OR attitud* OR culture OR "quality assurance" OR sustainability OR centralization OR decentralization OR "hospital management" OR supplier*) AND (patient* OR client* OR user OR users OR practice* OR hospital* OR home* OR "primary care" OR clinical OR medical OR nurse* OR physician* OR profesional*))	1.274.116
	#8. TI=(social OR "social burden*" OR "social impact*" OR "information needs" OR "self care" OR "self management" OR "trade off")	531.416
	#9. TS=("care and caring" OR "social acceptance" OR "social aspect" OR "social norm" OR "social problem" OR "social rejection" OR "social status" OR "social structure" OR "social aspects and related phenomena" OR "social burden*" OR "social impact*" OR choice* OR "information needs" OR communication* OR "self care" OR "self management" OR "trade off")	1.808.113
	#10. TS=("patient attitude" OR "patient participation" OR "patient decision making" OR "patient preference" OR "patient satisfaction") OR TI=("service user" OR preference* OR opinion OR perception* OR perspective* OR view* OR voice* OR deerience* OR deectation* OR wish OR wishes OR attitud* OR wellbeing OR "well being" OR "self care" OR self* OR belief* OR concern* OR worr* OR burden* OR problem* OR distress OR psychology* OR "social activit*" OR famil* OR friend* OR emotion* OR satisf* OR dissatisf* OR happ* OR unhapp* OR behav* OR lifestyle OR routine OR life OR autonomy OR "activities of daily living" OR "quality of life" OR "everyday life" OR skeptic* OR enthusias* OR "daily lives" OR "frequent or daily users" OR acceptanc*)	4.595.691
	#11. #10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5	10.970.400
	#12. #11 AND #4	58
Epistemonikos 27.07.2023 16.02.2024	#1. (title:((((hearing OR auditory) AND (loss OR dysfunction* OR impairment*)) OR (hypoacus* OR deaf OR deafness)) AND ((genetic AND (test OR tests OR testing OR testings OR screen OR screening* OR diagnos*))) AND (newborn* OR neonat*)) OR abstract:((((hearing OR auditory) AND (loss OR dysfunction* OR impairment*)) OR (hypoacus* OR deaf OR deafness)) AND ((genetic AND (test OR tests OR testing OR testings OR screen OR screening* OR diagnos*))) AND (newborn* OR neonat*)))	45
International HTA Database 26.07.2023 16.02.2024	#1. (((hearing OR auditory) AND (loss OR dysfunction* OR impairment*)) OR (hypoacus* OR deaf OR deafness)) AND ((genetic AND (test OR tests OR testing OR testings OR screen OR screening* OR diagnos*))) AND (newborn* OR neonat*)	0

Anexo 1.2 Estrategias de búsqueda bibliográfica para las revisiones sistemáticas

Tabla A3. Estrategias de búsqueda bibliográfica utilizadas para la revisión sistemática sobre la utilidad diagnóstica, la eficacia, la efectividad y la seguridad clínica de la tecnología.

Base de datos y fecha de búsqueda	Búsqueda	Resultados
Medline (OVID) 24.07.2023 16.02.2024	#1. (exp Hearing Loss/)	79.308
	#2. ((hearing or auditory) adj2 (loss or dysfunction* or impairment*)).ab,ti.	66.489
	#3. (hypoacus* or deaf or deafness).ab,ti.	34.054
	#4. or/1-3	117.169
	#5. (exp Genetic Testing/)	54.871
	#6. (genetic adj3 (test? or testing? or screen? or screening? or diagnos*)).ab,ti.	73.920
	#7. 5 or 6	110.412
	#8. (exp Infant, Newborn/)	683.168
	#9. (newborn? or neonat*).ab,ti.	448.428
	#10. 8 or 9	886.325
	#11. 4 and 7 and 10	454
Embase 24.07.2023 16.02.2024	#1. ('hearing impairment'/exp)	147.542
	#2. ((hearing OR auditory) NEAR/2 (loss OR dysfunction* OR impairment*)):ab,ti	82.738
	#3. (hypoacus*:ab,ti OR deaf:ab,ti OR deafness:ab,ti)	41.474
	#4. #1 OR #2 OR #3	172.519
	#5. ('genetic screening'/exp)	128.801
	#6. (genetic NEAR/3 (test$ OR testing$ OR screen$ OR screening$ OR diagnos*)):ab,ti	118.801
	#7. #5 OR #6	187.016
	#8. ('newborn'/de)	686.399
	#9. (newborn$:ab,ti OR neonat*:ab,ti)	594.107
	#10. #8 OR #9	941.152
	#11. #4 AND #7 AND #10	691
	#12. #11 NOT ([conference abstract]/lim OR [editorial]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [preprint]/lim)	566

Tabla A3. Estrategias de búsqueda bibliográfica utilizadas para la revisión sistemática sobre la utilidad diagnóstica, la eficacia, la efectividad y la seguridad clínica de la tecnología (continuación).

Base de datos y fecha de búsqueda	Búsqueda	Resultados
Cochrane Library 24.07.2023 16.02.2024	#1. [mh "Hearing Loss"]	1.867
	#2. (((hearing OR auditory) NEAR/2 (loss OR dysfunction* OR impairment*))):ti,ab,kw	4.599
	#3. ((hypoacus* OR deaf OR deafness)):ti,ab,kw	1.692
	#4. #1 OR #2 OR #3	5.372
	#5. [mh "Genetic Testing"]	780
	#6. (genetic NEAR/3 (test? OR testing? OR screen? OR screening? OR diagnos*))	3.080
	#7. #5 OR #6	3.172
	#8. [mh "Infant, Newborn"]	23.835
	#9. (newborn? OR neonat*)	55.337
	#10. #8 OR #9	55.435
	#11. #4 AND #7 AND #10	5
Web of Science 24.07.2023 16.02.2024	#1. (((hearing OR auditory) NEAR/2 (loss OR dysfunction* OR impairment*)) OR (hypoacus* OR deaf OR deafness))	98.772
	#2. (genetic NEAR/3 (test$ OR testing$ OR screen$ OR screening$ OR diagnos*))	87.053
	#3. (newborn$ OR neonat*)	448.806
	#4. #1 AND #2 AND #3	254
Epistemonikos 24.07.2023 16.02.2024	#1. (title:((((hearing OR auditory) AND (loss OR dysfunction* OR impairment*)) OR (hypoacus* OR deaf OR deafness)) AND ((genetic AND (test OR tests OR testing OR testings OR screen OR screening* OR diagnos*))) AND (newborn* OR neonat*)) OR abstract:((((hearing OR auditory) AND (loss OR dysfunction* OR impairment*)) OR (hypoacus* OR deaf OR deafness)) AND ((genetic AND (test OR tests OR testing OR testings OR screen OR screening* OR diagnos*))) AND (newborn* OR neonat*)))	43
HTA Database 24.07.2023 16.02.2024	#1. (((hearing OR auditory) AND (loss OR dysfunction* OR impairment*)) OR (hypoacus* OR deaf OR deafness)) AND ((genetic AND (test OR tests OR testing OR testings OR screen OR screening* OR diagnos*))) AND (newborn* OR neonat*)	0

Tabla A4. Estrategias de búsqueda bibliográfica utilizadas para la revisión sistemática sobre los aspectos económicos de la tecnología.

Base de datos y fecha de búsqueda	Búsqueda	Resultados
Medline (OVID) 24.07.2023 16.02.2024	#1. exp Hearing Loss/	79.308
	#2. ((hearing or auditory) adj2 (loss or dysfunction* or impairment*)).ab,ti.	66.489
	#3. (hypoacus* or deaf or deafness).ab,ti.	34.054
	#4. or/1-3	117.169
	#5. exp Genetic Testing/	54.871
	#6. (genetic adj3 (test? or testing? or screen? or screening? or diagnos*)).ab,ti.	73.920
	#7. 5 or 6	110.412
	#8. exp Infant, Newborn/	683.168
	#9. (newborn? or neonat*).ab,ti.	448.428
	#10. 8 or 9	886.325
	#11. 4 and 7 and 10	454
	#12. Economics/	27.525
	#13. exp "Costs and Cost Analysis"/	268.863
	#14. Economics, Nursing/	4.013
	#15. Economics, Medical/	9.271
	#16. Economics, Pharmaceutical/	3.125
	#17. exp Economics, Hospital/	25.797
	#18. exp "Fees and Charges"/	31.456
	#19. exp Budgets/	14.190
	#20. budget*.ti,ab,kf.	37.420
	#21. (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or pharmaco-economic* or expenditure or expenditures or expense or expenses or financial or finance or finances or financed).ti,kf.	291.700
	#22. (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or pharmaco-economic* or expenditure or expenditures or expense or expenses or financial or finance or finances or financed).ab. /freq=2	399.365
	#23. (cost* adj2 (effective* or utilit* or benefit* or minimi* or analy* or outcome or outcomes)).ab,kf.	220.329
	#24. (value adj2 (money or monetary)).ti,ab,kf.	3.166
	#25. exp models, economic/	16.264
	#26. economic model*.ab,kf.	4.391
	#27. markov chains/	16.086

Tabla A4. Estrategias de búsqueda bibliográfica utilizadas para la revisión sistemática sobre los aspectos económicos de la tecnología (continuación).

Base de datos y fecha de búsqueda	Búsqueda	Resultados
Medline (OVID) 24.07.2023 16.02.2024	#28. markov.ti,ab,kf.	30.309
	#29. monte carlo method/	32.682
	#30. monte carlo.ti,ab,kf.	62.267
	#31. exp Decision Theory/	13.572
	#32. (decision* adj2 (tree* or analy* or model*)).ti,ab,kf.	41.216
	#33. or/12-32	931.388
	#34. 11 and 33	21
Embase 24.07.2023 16.02.2024	#1. 'hearing impairment'/exp	147.542
	#2. ((hearing OR auditory) NEAR/2 (loss OR dysfunction* OR impairment*)):ab,ti	82.738
	#3. (hypoacus*:ab,ti OR deaf:ab,ti OR deafness:ab,ti)	41.474
	#4. #1 OR #2 OR #3	172.519
	#5. 'genetic screening'/exp	128.801
	#6. (genetic NEAR/3 (test$ OR testing$ OR screen$ OR screening$ OR diagnos*)):ab,ti	118.212
	#7. #5 OR #6	187.016
	#8. 'newborn'/de	686.399
	#9. (newborn$:ab,ti OR neonat*:ab,ti)	594.107
	#10. #8 OR #9	941.152
	#11. #4 AND #7 AND #10	691
	#12. #4 AND #7 AND #10 NOT ([conference abstract]/lim OR [editorial]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [preprint]/lim)	566
	#13. budget*:ti,ab,kw	49.706
	#14. economic*:ti,ab,kw OR cost:ti,ab,kw OR costs:ti,ab,kw OR costly:ti,ab,kw OR costing:ti,ab,kw OR price:ti,ab,kw OR prices:ti,ab,kw OR pricing:ti,ab,kw OR pharmacoeconomic*:ti,ab,kw OR 'pharmaco economic*':ti,ab,kw OR expenditure:ti,ab,kw OR expenditures:ti,ab,kw OR expense:ti,ab,kw OR expenses:ti,ab,kw OR financial:ti,ab,kw OR finance:ti,ab,kw OR finances:ti,ab,kw OR financed:ti,ab,kw	1.637.435
	#15. (cost* NEAR/2 (effective* OR utilit* OR benefit* OR minimi* OR analy* OR outcome OR outcomes)):ti,ab,kw	320.520
	#16. (value NEAR/2 (money OR monetary)):ti,ab,kw	4.250
	#17. 'economic model*':ti,ab,kw	7.113
	#18. 'markov chain'/exp OR 'monte carlo method'/exp OR 'decision theory'/de	71.413
	#19. markov:ti,ab,kw	39.571
	#20. 'monte carlo':ti,ab,kw	65.493

Tabla A4. Estrategias de búsqueda bibliográfica utilizadas para la revisión sistemática sobre los aspectos económicos de la tecnología (continuación).

Base de datos y fecha de búsqueda	Búsqueda	Resultados
Embase 24.07.2023 16.02.2024	#21. (decision* NEAR/2 (tree* OR analy* OR model*)):ti,ab,kw	55.175
	#22. #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	1.787.434
	#23. #12 AND #22	41
Cochrane Library 24.07.2023 16.02.2024	#1. [mh "Hearing Loss"]	1.867
	#2. (((hearing OR auditory) NEAR/2 (loss OR dysfunction* OR impairment*))):ti,ab,kw	4.599
	#3. ((hypoacus* OR deaf OR deafness)):ti,ab,kw	1.692
	#4. #1 OR #2 OR #3	5.372
	#5. [mh "Genetic Testing"]	780
	#6. (genetic NEAR/3 (test? OR testing? OR screen? OR screening? OR diagnos*))	3.080
	#7. #5 OR #6	3.172
	#8. [mh "Infant, Newborn"]	23.835
	#9. (newborn? OR neonat*)	55.337
	#10. #8 OR #9	55.435
	#11. #4 AND #7 AND #10	5
Web of Science 26.07.2023 16.02.2024	#1. TS=(((hearing OR auditory) NEAR/2 (loss OR dysfunction* OR impairment*)) OR (hypoacus* OR deaf OR deafness))	98.772
	#2. TS=((genetic NEAR/3 (test$ OR testing$ OR screen$ OR screening$ OR diagnos*)))	87.053
	#3. TS=((newborn$ OR neonat*))	448.806
	#4. #1 AND #2 AND #3	254
	#5. TS=(budget* OR economic* OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic* OR "pharmaco-economic*" OR expenditure OR expenditures OR expense OR expenses OR financial OR finance OR finances OR financed OR "value for money" OR "monetary value*" OR "economic model*" OR markov OR "monte carlo" OR "decision tree*" OR "decision analy*" OR "decision model*")	3.920.988
	#6. #5 AND #4	31
Epistemonikos 26.07.2023 16. 02.2024	#1. (title:((((hearing OR auditory) AND (loss OR dysfunction* OR impairment*)) OR (hypoacus* OR deaf OR deafness)) AND ((genetic AND (test OR tests OR testing OR testings OR screen OR screening* OR diagnos*))) AND (newborn* OR neonat*)) OR abstract:((((hearing OR auditory) AND (loss OR dysfunction* OR impairment*)) OR (hypoacus* OR deaf OR deafness)) AND ((genetic AND (test OR tests OR testing OR testings OR screen OR screening* OR diagnos*))) AND (newborn* OR neonat*)))	45
International HTA Database 26.07.2023 16.02.2024	#1. (((hearing OR auditory) AND (loss OR dysfunction* OR impairment*)) OR (hypoacus* OR deaf OR deafness)) AND ((genetic AND (test OR tests OR testing OR testings OR screen OR screening* OR diagnos*))) AND (newborn* OR neonat*)	0

Anexo 1.3 Publicaciones excluidas tras lectura del texto completo en las revisiones panorámicas

A continuación, se presenta la **Tabla A5**, que lista las 282 publicaciones obtenidas en la estrategia de búsqueda bibliográfica de la revisión panorámica sobre las características de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia que fueron excluidas por no cumplir uno o más criterios de inclusión en la fase de elegibilidad del texto completo. Se presenta la referencia completa de cada publicación, junto con el motivo de exclusión tras la lectura de su texto completo.

Tabla A5. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión panorámica sobre las características de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión.

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
1	Abarca-Barriga, H. H.; et al. Peruvian Newborn Male with 3p13 Deletion Syndrome Encompassing the FOXP1 Gene: Review of the Literature. Journal of Pediatric Genetics 2020: 9(4): 270-278.	Población
2	Acosta, A. X.; et al. Delivering genetic education and genetic counseling for rare diseases in rural Brazil. Journal of Genetic Counseling 2013; 22(6): 830-834.	Concepto
3	Adadey, S. M.; et al. Screening for GJB2-R143W-Associated Hearing Impairment: Implications for Health Policy and Practice in Ghana. Pub. Health Genomics 2021; 23(5-6): 184-189.	Duplicado
4	Adadey, S. M.; et al. Enhancing Genetic Medicine: Rapid and Cost-Effective Molecular Diagnosis for a GJB2 Founder Mutation for Hearing Impairment in Ghana. Genes 2020; 11(2).	Población
5	Adadey, S. M.; et al. Enhancing Genetic Medicine: Rapid and Cost-Effective Molecular Diagnosis for a GJB2 Founder Mutation for Hearing Impairment in Ghana. Genes 2020; 11(2).	Duplicado
6	Adeyemo, A.; et al. Genomic analysis of childhood hearing loss in the Yoruba population of Nigeria. Eur. J. Hum. Genet. 2022; 30(1): 42-52.	Población
7	Ajij, M.; et al. Pendred syndrome in a newborn with neck swelling: A case report. Journal of Tropical Pediatrics 2016; 62(4): 338-340.	Concepto
8	Al-Ani, R. M. Various aspects of hearing loss in newborns: A narrative review. World Journal of Clinical Pediatrics 2023; 12(3): 86-89.	Concepto
9	Alford, R. L.; et al. American College of Medical Genetics and Genomics guideline for the clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss. Genet Med 2014; 16(4): 347-355.	Concepto
10	Ali, M. H.; et al. Congenital cavitary optic disc anomaly and Axenfeld's anomaly in Wolf-Hirschhorn syndrome: A case report and review of the literature. Ophthalmic Genetics 2018; 39(2): 271-274.	Población
11	Al-Qahtani, M. H. et al. Spectrum of GJB2 Mutations in a Cohort of Nonsyndromic Hearing Loss Cases from the Kingdom of Saudi Arabia. Genetic Testing and Molecular Biomarkers 2010; 14(1): 79-83.	Diseño, idioma o fecha de publicación
12	Amudhavalli, S. M.; et al. Ayme-Gripp Syndrome. University of Washington, Seattle 1993.	Diseño, idioma o fecha de publicación

Tabla A5. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión panorámica sobre las características de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión (continuación).

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
13	Andrée, C. [Congenital deafness--causes]. Kinderkrankenschwester: Organ der Sektion Kinderkrankenpflege / Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde 2010; 29(6): 239-242.	Diseño, idioma o fecha de publicación
14	Anonymous. [Universal hearing screening in newborns. Recommendations for organizing and conducting universal hearing screening for congenital hearing loss in Germany]. HNO 2004; 52(11): 1020-1027.	Diseño, idioma o fecha de publicación
15	Aravidis, C.; et al. A familial case of Muenke syndrome. Diverse expressivity of the FGFR3 Pro252Arg mutation-case report and review of the literature. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 2014; 27(14): 1502-1506.	Población
16	Arnos, K. S. Ethical and social implications of genetic testing for communication disorders. Journal of Communication Disorders 2008; 41(5): 444-457.	Diseño, idioma o fecha de publicación
17	Azaiez, H.; et al. OTOF-Related Deafness. University of Washington, Seattle, 1993.	Diseño, idioma o fecha de publicación
18	Batissoco, A. C.; et al. Molecular and genetic characterization of a large Brazilian cohort presenting hearing loss. Human Genetics 2022; 141(3-4): 519-538.	Población
19	Beck, C.; et al. Identification and genotype/phenotype correlation of mutations in a large German cohort with hearing loss. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology 2015; 272(10): 2765-2776.	Diseño, idioma o fecha de publicación
20	Benito-Orejas, J. I.; et al. Etiology of hearing loss in children. Rev. Orl. 2017; 8(2): 69-83.	Población
21	Benito-Orejas, J. I. et al. Analysis of risk factors and targeted surveillance for postnatal hearing loss during 25 years of hearing screening. Rev. Orl 2021; 12(3): 197-216.	Concepto
22	Berg, J. S.; et al. Potential Uses and Inherent Challenges of Using Genome-Scale Sequencing to Augment Current Newborn Screening. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2015; 5(12): 5	Concepto
23	Bernardor, J.; et al. Nephrotic syndrome and mitochondrial disorders: Questions. Pediatric Nephrology 2019; 34(8): 1373-1374.	Diseño, idioma o fecha de publicación
24	Bernardor, J.; et al. Nephrotic syndrome and mitochondrial disorders: Answers. Pediatric Nephrology 2019; 34(8): 1375-1377.	Diseño, idioma o fecha de publicación
25	Berto, A.; et al. Audiological profiles and GJB2, GJB6 mutations: A retrospective study on genetic and clinical data from 2003 to 2008. Audiological Medicine 2009; 7(2): 93-105.	Diseño, idioma o fecha de publicación
26	Beswick, R.; et al. Monitoring for postnatal hearing loss using risk factors: a systematic literature review. Ear and hearing 2012; 33(6): 745-756.	Diseño, idioma o fecha de publicación
27	Bhambhani, V. Noonan syndrome. American Family Physician 2014; 89(1): 37-43.	Concepto
28	Birkenhager, R.; et al. [Non-syndromic hereditary hearing impairment]. Laryngo-Rhino- Otologie 2007; 86(4): 299-309.	Diseño, idioma o fecha de publicación
29	Bitner-Glindzicz, M. Gentamicin, genetic variation and deafness in preterm children. BMC Pediatrics 2014; 14(1).	Concepto

Tabla A5. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión panorámica sobre las características de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión (continuación).

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
30	Bliznets, E. A. [The mutation spectrum of the GJB2 gene in Belarussian patients with hearing loss. Results of pilot genetic screening of hearing impairment in newborns]. Genetika 2014; 50(2): 214-221.	Diseño, idioma o fecha de publicación
31	Bonne-Tamir, B.; et al. Linkage of congenital recessive deafness (gene DFNB10) to chromosome 21q22.3. American Journal of Human Genetics 1996; 58(6): 1254-1259.	Diseño, idioma o fecha de publicación
32	Bonora, E.; et al. Monogenic Diabetes. Diabetes: Epidemiology, Genetics, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Treatment 2018: 299-315.	Concepto
33	Borck, G.; et al. Genetic causes of goiter and deafness: Pendred syndrome in a girl and cooccurrence of pendred syndrome and resistance to thyroid hormone in her sister. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009; 94(6): 2106-2109.	Diseño, idioma o fecha de publicación
34	Boudewyns, A.; et al. Etiological Work-up in Referrals From Neonatal Hearing Screening: 20 Years of Experience. Otol. Neurotol. 2020; 41(9): 1240-1248.	Concepto
35	Bouwer, S.; et al. Carrier rates of the ancestral Indian W24X mutation in GJB2 in the general Gypsy population and individual subisolates. Genetic Testing 2007; 11(4): 455-458.	Diseño, idioma o fecha de publicación
36	Božanić Urbančič, N.; et al. The Importance of Early Genetic Diagnostics of Hearing Loss in Children. Medicina (Kaunas, Lituania) 2020; 56(9).	Concepto
37	Brownstein, Z.; et al. Spectrum of genes for inherited hearing loss in the Israeli Jewish population, including the novel human deafness gene ATOH1. Clinical Genetics 2020; 98(4): 353-364.	Población
38	Brownstein, Z.; et al. Spectrum of genes for inherited hearing loss in the Israeli Jewish population, including the novel human deafness gene ATOH1. Clinical Genetics 2020; 98(4): 353-364.	Duplicado
39	Burke, W.; et al. Genetic screening. Epidemiologic Reviews 2011; 33(1): 148-164.	Diseño, idioma o fecha de publicación
40	Cai, J. et al. Clinical significance of large-scale screening of A1555G mutation of mitochondria DNA for neonates. Chinese Journal of Medical Genetics 2011; 28(4): 414-416.	Diseño, idioma o fecha de publicación
41	Cama, E.; et al. Hearing loss features in GJB2 biallelic mutations and GJB2/GJB6 digenic inheritance in a large Italian cohort. International Journal of Audiology 2009; 48(1): 12-17.	Diseño, idioma o fecha de publicación
42	Cao, G. M.; et al. Concurrent hearing and genetic screening among newborns in Ningbo, China. Computational and Mathematical Methods in Medicine 2022; -.	Retracción del estudio
43	Carvalho, V.; et al. Stickler syndrome: case report. J Pediatr. Neonatal Individ. Med. 2022; 11(1): 6	Concepto
44	Chai, F.; et al. [An analysis of the mutation in GJB2, GJB3, SLC26A4 and mtDNA 12SrRNA in new born]. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi = Journal Of Clinical Otorhinolaryngology, Head, & Neck Surgery 2017; 31(9): 664-666.	Diseño, idioma o fecha de publicación
45	Chai, Y.; et al. Identification of both MT-RNR1 m.1555A>G and bi-allelic GJB2 mutations in probands with non-syndromic hearing loss. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2014; 78(4): 614-617.	Población
46	Chai, Y.; et al. Identification of both MT-RNR1 m.1555A>G and bi-allelic GJB2 mutations in probands with non-syndromic hearing loss. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2014; 78(4): 614-617.	Duplicado

Tabla A5. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión panorámica sobre las características de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión (continuación).

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
47	Chari, D. A.; et al. Diagnosis and Treatment of Congenital Sensorineural Hearing Loss. Current Otorhinolaryngology Reports 2017; 5(4): 251-258.	Concepto
48	Chari, D. A.; et al. Diagnosis and Treatment of Congenital Sensorineural Hearing Loss. Current Otorhinolaryngology Reports 2017; 5(4): 251-258.	Duplicado
49	Chelban, V.; et al. NKX6-2-Related Disorder. University of Washington, Seattle 1993.	Diseño, idioma o fecha de publicación
50	Chen, M. M.; et al. Diagnosis and Management of Congenital Sensorineural Hearing Loss. Current Treatment Options in Pediatrics 2016; 2(3): 256-265.	Concepto
51	Chen, Y.; et al. SNaPshot reveals high mutation and carrier frequencies of 15 common hearing loss mutants in a Chinese newborn cohort. Clin Genet 2015; 87(5): 467-472.	Duplicado
52	Chen, Y.; et al. Newborn dried blood-spot screening of the p.V37I variant of GJB2 by high-resolution melting analysis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2014; 78(7): 1080-1083.	Duplicado
53	Choe, G.; et al. Hearing loss in neonates and infants. Clinical and Experimental Pediatrics 2023; 9.	Concepto
54	Choe, G.; et al. Hearing loss in neonates and infants. Clinical and Experimental Pediatrics 2023; 9.	Duplicado
55	Choffor-Nchinda, E.; et al. Approach and solutions to congenital hearing impairment in Cameroon: perspective of hearing professionals. Tropical Medicine and Health 2022; 50(1).	Concepto
56	Choo, D.; et al. Universal newborn hearing screening in 2010. Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery 2010; 18(5): 399-404.	Diseño, idioma o fecha de publicación
57	Choy, K. W.; et al. Target-enriched massively parallel sequencing for genetic diagnosis of hereditary hearing loss in patients with normal array CGH result. Hong Kong Medical Journal 2018; 24 suppl 3: 11-14.	Duplicado
58	Chu, C. W.; et al. Government-funded universal newborn hearing screening and genetic analyses of deafness predisposing genes in Taiwan. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2015; 1(4): 584-590.	Duplicado
59	Ciorba, A.; et al. Moderate-Severe Hearing Loss in Children: A Diagnostic and Rehabilitative Challenge. Journal of International Advanced Otology 2017; 13(3): 407-413.	Población
60	Cohen, M.; et al. Genetic approach to evaluation of hearing loss. Otolaryngologic Clinics of North America 2012; 45(1): 25-39.	Diseño, idioma o fecha de publicación
61	Colot, C.; et al. Congenital Arthrogryposis-Renal dysfunction-Cholestasis (ARC) syndrome: A case report. Revue Medicale de Bruxelles 2021; 42(1): 49-51.	Diseño, idioma o fecha de publicación
62	Coroado, M. A. H. D.; et al. Severe polyhydramnios as neonatal presentation of bartter's syndrome type IV. Revista Brasileira de Saude Materno Infantil 2021; 21(2): 679-684.	Concepto
63	Couchouron, T.; et al. Early-onset progressive osteoarthritis with hereditary progressive ophtalmopathy or Stickler syndrome. Joint Bone Spine 2011; 78(1): 45-49.	Diseño, idioma o fecha de publicación
64	Cui, Q.; et al. The sequencing analyze of 915 newborn with GJB2 heterozygous mutation in Beijing. Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery 2015; 29(13): 1164-1167.	Diseño, idioma o fecha de publicación

Tabla A5. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión panorámica sobre las características de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión (continuación).

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
65	De Keulenaer, S.; et al. Molecular diagnostics for congenital hearing loss including 15 deafness genes using a next generation sequencing platform. BMC Medical Genomics 2012; 5.	Diseño, idioma o fecha de publicación
66	De Oliveira, C. A.; et al. Molecular genetics study of deafness in Brazil: 8-year experience. American Journal of Medical Genetics. Part A 2007; 143A(14): 1574-1479.	Diseño, idioma o fecha de publicación
67	Deng, Y.; et al. Reproductive guidance through prenatal diagnosis and genetic counseling for recessive hereditary hearing loss in high-risk families. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2018; 115: 114-119.	Población
68	Dianatpour, M.; et al. Identification of homozygous mutations for hearing loss. Gene 2021; 778.	Población
69	Dilip, S.; et al. Assessment of amikacin induced ototoxicity in a neonatal icu setup-an experience from tertiary care teaching hospital in South India. Research Journal of Pharmacy and Technology 2020; 13(3): 1467-1473.	Concepto
70	Dimitri, P.; et al. Novel GLIS3 mutations demonstrate an extended multisystem phenotype. European Journal of Endocrinology 2011; 164(3): 437-443.	Diseño, idioma o fecha de publicación
71	Ding, S.; et al. Newborn screening for genetic disorders: Current status and prospects for the future. Pediatric Investigation 2022; 6(4): 291-298.	Concepto
72	Donahue, A.; et al. Early identification of hearing-impaired infants. Neonatal network (NN) 1999; 18(3): 58.	Diseño, idioma o fecha de publicación
73	Donnell, S. S.; et al. Neonatal stridor presents at home - Vocal fold paralysis as rare presenting feature of CHARGE syndrome. Case Reports in Perinatal Medicine 2023; 12(1).	Concepto
74	Downie, L.; et al. A protocol for whole-exome sequencing in newborns with congenital deafness: A prospective population-based cohort. BMJ Paediatrics Open 2017; 1(1).	Concepto
75	Du, Y. T.; et al. [Progress in the clinical application of gene detection technology of deafness]. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi = Journal Of Clinical Otorhinolaryngology, Head, & Neck Surgery 2016; 30(8): 667-670.	Diseño, idioma o fecha de publicación
76	Du, Y.; et al. Analysis of p.V37I compound heterozygous mutations in the GJB2 gene in Chinese infants and young children. Biosci Trends 2016; 10(3): 220-226.	Población
77	Du, Y.; et al. Clinical data analysis of genotypes and phenotypes of deafness gene mutations in newborns: A retrospective study. Biosci Trends 2017; 11(4): 460-468.	Población
78	Faundes, V.; et al. [Genetics of congenital deafness]. Medicina Clinica 2012; 139(10): 446-451.	Diseño, idioma o fecha de publicación
79	Feng, J.; et al. Analysis of the deafness gene screening results from newborns in Shijiazhuang. Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery 2015; 29(19): 1676-1679.	Diseño, idioma o fecha de publicación
80	Fenrich, A. L.; et al. Long QT and Hearing Loss in High-Risk Infants Prospective Study Registry. Pediatric Cardiology 2022; 43(8): 1898-1902.	Concepto
81	Fernhoff, P. M.; et al. Newborn Screening for Genetic Disorders. Pediatric Clinics of North America 2009; 56(3): 505-513.	Diseño, idioma o fecha de publicación

Tabla A5. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión panorámica sobre las características de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión (continuación).

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
82	Frei, K.; et al. Screening for monogenetic del(GJB6-D13S1830) and digenic del(GJB6-D13S1830)/GJB2 patterns of inheritance in deaf individuals from Eastern Austria. Hearing Researcg 2004; 196(1-2): 115-118.	Diseño, idioma o fecha de publicación
83	Frei, K.; et al. GJB2 mutations in hearing impairment: Identification of a broad clinical spectrum for improved genetic counselling. Laryngoscope 2005; 115(3): 461-465.	Diseño, idioma o fecha de publicación
84	Fridovich-Keil, et al. Epimerase Deficiency Galactosemia. University of Washington, Seattle 1993.	Diseño, idioma o fecha de publicación
85	Fries, S.; et al. Molecular genetic diagnosis in children with cochlear implants in the Western french speaking part of Switzerland. Revue Medicale Suisse 2022; 18(798): 1855-1859.	Diseño, idioma o fecha de publicación
86	Funamura, J. L. Evaluation and management of nonsyndromic congenital hearing loss. Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery 2017; 25(5): 385-389.	Concepto
87	Funamura, J. L. Evaluation and management of nonsyndromic congenital hearing loss. Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery 2017; 25(5): 385-389.	Duplicado
88	Ganaha, A.; et al. Clinical characteristics with long-term follow-up of four Okinawan families with moderate hearing loss caused by an OTOG variant. Human Genome Variation 2019; 6(1).	Población
89	Ganetzky, R.; et al. Mitochondrial Short-Chain Enoyl-CoA Hydratase 1 Deficiency. University of Washington, Seattle 1993.	Diseño, idioma o fecha de publicación
90	Gao, R.; et al. The effects of newborn genetic screening for GJB2 and hearing follow-ups. Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery 2015; 29(4): 314-318.	Diseño, idioma o fecha de publicación
91	Gao, R.; et al. Results of Neonatal Genetic Screening for Hearing Loss in Peking Union Medical College Hospital in the Past 10 Years. Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital 2022; 13(6): 1020-1027.	Diseño, idioma o fecha de publicación
92	Gardner, P.; et al. Simultaneous multigene mutation detection in patients with sensorineural hearing loss through a novel diagnostic microarray: A new approach for newborn screening follow-up. Pediatrics 2006; 118(3): 985-994.	Diseño, idioma o fecha de publicación
93	Green, G. E.; et al. Carrier rates in the midwestern United States for GJB2 mutations causing inherited deafness. JAMA 1999; 281(23): 2211-2216.	Diseño, idioma o fecha de publicación
94	Green, N. S.; et al. Neonatal screening by DNA microarray: spots and chips. Nat Rev Genet 2005; 6(2): 147-151.	Diseño, idioma o fecha de publicación
95	Gross, M.; et al. [Congenital hearing loss in children. 2: Genetic hearing loss]. HNO 2001; 49(8): 602-617.	Diseño, idioma o fecha de publicación
96	Gruber, M.; et al. The Yield of Multigene Testing in the Management of Pediatric Unilateral Sensorineural Hearing Loss. Otol. Neurotol. 2016; 37(8): 1066-1070.	Población
97	Guanbin, Z.; et al. Validation of microfluidic chip for detection of mutation hotspots associated with hereditary hearing loss. Chinese Journal of Laboratory Medicine 2022; 45(6): 616-622.	Diseño, idioma o fecha de publicación

Tabla A5. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión panorámica sobre las características de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión (continuación).

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
98	Guo, F. F.; et al. Mutation analysis and early pregnancy prenatal diagnosis for two families affected with non-syndromic hearing loss. Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery 2018; 32(20): 1572-1574.	Diseño, idioma o fecha de publicación
99	Guo, L.; et al. Concurrent hearing and genetic screening in a general newborn population. Human Genetics 2020; 139(4): 521-530.	Población
100	Guo, W.; et al. Identification of two novel variants of BCS1L gene in a patient with classical GRACILE syndrome. Nephrology 2022; 27(10): 810-814.	Concepto
101	Guo, Y.; et al. Children's hearing behavior observations and high risk individual genetic screening for late-onset hearing loss early detection and intervention exploring a basic-level hospitals model. Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery 2015; 29(18): 1618-1621.	Diseño, idioma o fecha de publicación
102	Gurtler, N.; et al. Bilateral congenital deafness: what investigations should be performed? A qualitative descriptive review. Swiss Medical Weekly 2017; 147: w14416.	Concepto
103	Gurtler, N.; et al. Bilateral congenital deafness: what investigations should be performed? A qualitative descriptive review. Swiss Medical Weekly 2017; 147: w14416.	Duplicado
104	Gurtler, N.; et al. Bilateral congenital deafness: what investigations should be performed? A qualitative descriptive review. Swiss Medical Weekly 2017; 147: w14416.	Duplicado
105	Han, B.; et al. Newborn genetic screening for high risk deafness-associated mutations with a new Tetra-primer ARMS PCR kit. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2013; 77(9): 1440-1445.	Duplicado
106	Han, L.; et al. Genetic screening techniques and diseases for neonatal genetic diseases. Zhejiang da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Zhejiang University. Medical sciences 2021; 50(4): 429-435.	Diseño, idioma o fecha de publicación
107	Han, S.; et al. Deafness gene mutations in newborns in Beijing. Acta Otolaryngol 2016; 136(5): 475-479.	Duplicado
108	Hao, H.; et al. Application of gene screening technology in screening common newborn genetic diseases. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics 2020; 35(22): 1712-1717.	Diseño, idioma o fecha de publicación
109	Hao, Z.; et al. Large scale newborn deafness genetic screening of 142,417 neonates in Wuhan, China. PLoS One 2018; 13(4): e0195740.	Duplicado
110	Harding, B.; et al. Pontine tegmental cap dysplasia: Neuropathological confirmation of a rare clinical/radiological syndrome. Neuropathology and Applied Neurobiology 2016; 42(3): 301-306.	Concepto
111	He, J.; et al. [Result of Sanger sequencing for newborn carriers of single heterozygous variants of GJB2 or SLC26A4 gene by genechip analysis]. Chung-Hua i Hsueh i Chuan Hsueh Tsa Chih 2020; 37(11): 1213-1216.	Diseño, idioma o fecha de publicación
112	He, X. Y.; et al. Development of a molecular screening test for hereditary hearing loss and genetic susceptibility to aminoglycoside toxicity for Chinese population. Beijing da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Peking University. Health sciences 2005; 37(1): 51-54.	Diseño, idioma o fecha de publicación
113	He, X.; et al. Newborn Screening of Genetic Mutations in Common Deafness Genes With Bloodspot-Based Gene Chip Array. Am J Audiol 2018; 27(1): 57-66.	Duplicado

Tabla A5. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión panorámica sobre las características de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión (continuación).

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
114	He, X.; et al. A novel missense mutation in the SLC26A4 gene causes nonsyndromic hearing loss and enlarged vestibular aqueduct. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2017; 95: 104-108.	Población
115	Heiser, L.; et al. Predictive Clinical and Biological Criteria for Gene Panel Positivity in Suspected Inherited Autoinflammatory Diseases: Insights from a Case-Control Study. Genes 2023; 14(10): 14	Población
116	Herberhold, C. [Genetic screening for deafness]. HNO 1999; 47(5): 456.	Diseño, idioma o fecha de publicación
117	Hilgert, N.; et al. Forty-six genes causing nonsyndromic hearing impairment: Which ones should be analyzed in DNA diagnostics? Mutation Research-Reviews in Mutation Research 2009; 681 (2-3): 189-196.	Diseño, idioma o fecha de publicación
118	Hone, S.; et al. Medical evaluation of pediatric hearing loss - Laboratory, radiographic, and genetic testing. Otolaryngologic Clinics of North America 2002; 35(4): 751.	Diseño, idioma o fecha de publicación
119	Hu, H.; et al. Genetic testing involving 100 common mutations for antenatal diagnosis of hereditary hearing loss in Chongqing, China. Medicine (United States) 2021; 100(17): E25647.	Población
120	Huang, L. H.; et al. Analysis of genotypes on 850 newborns with SLC26A4 single-allele mutation and the phenotypes of those with second variant. Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery 2023; 58(2): 117-125.	Diseño, idioma o fecha de publicación
121	Huang, Q.; et al. Detecting mitochondrial mutations associated with aminoglycoside ototoxicity by noninvasive prenatal testing. Journal of Clinical Laboratory Analysis 2023; 37(1).	Población
122	Huang, S. W.; et al. Molecular newborn screening of four genetic diseases in Guizhou Province of South China. Gene 2016; 591(1): 119-122.	Duplicado
123	Huang, S. W.; et al. Molecular newborn screening of four genetic diseases in Guizhou Province of South China. Gene 2016; 591(1): 119-122.	Duplicado
124	Islam, M. R.; et al. PCR-based restriction fragment length polymorphism and haplotype of the most common mutation L176F in the β-glucuronidase gene. Genetic Testing 2007; 11(1): 72-74.	Diseño, idioma o fecha de publicación
125	Jecmenica, J.; et al. Genetic hearing impairment. Childs Nervous System 2015; 31(4): 515-519.	Concepto
126	Jerry, J.; et al. Towards an etiologic diagnosis: Assessing the patient with hearing loss. Adv. Otorhinolaryngol 2011; 70: 28-36.	Diseño, idioma o fecha de publicación
127	Jiang, H.; et al. Prevalence and range of GJB2 and SLC26A4 mutations in patients with autosomal recessive non-syndromic hearing loss. Molecular Medicine Reports 2014; 10(1): 379-386.	Población
128	Jiang, H.; et al. A screening analysis of the GJB2 c.176 del 16 mutation responsible for hereditary deafness in a Chinese family. Journal of Otology 2016; 11(3): 134-137.	Concepto
129	Jing, W.; et al. Mitochondrial mutations associated with aminoglycoside ototoxicity and hearing loss susceptibility identified by meta-analysis. J Med Genet. 2015; 52(2): 95-103.	Población
130	Johansson, M.; et al. A Prospective Study of Genetic Variants in Infants with Congenital Unilateral Sensorineural Hearing Loss. Journal of Clinical Medicine 2023; 12(2).	Población

Tabla A5. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión panorámica sobre las características de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión (continuación).

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
131	Jonard, L.; et al. Molecular diagnosis of genetic deafness. Clinical Biochemistry 2011; 44(7): 510-511.	Diseño, idioma o fecha de publicacion
132	Joseph, J.; Joseph, A. Carrier frequency of connexin26 W24X mutation in the population of Kerala, India. Indian Journal of Otology 2021; 27(4): 222-224.	Población
133	Kamoun, T.; et al. [Primary distal renal tubular acidosis in children in the South of Tunisia: study of 15 cases]. La Tunisie medicale 2013; 91(4): 258-262.	Diseño, idioma o fecha de publicacion
134	Kasakura-Kimura, N.; et al. WFS1 and GJB2 mutations in patients with bilateral low-frequency sensorineural hearing loss. Laryngoscope 2017; 127(9): E324-E329.	Población
135	Kaur, G.; et al. Current and future perspective of newborn screening: an Indian scenario. Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism 2016; 29(1): 5-13.	Concepto
136	Kavvoura, F. K.; Owen, K. R. Monogenic diabetes. Medicine (United Kingdom) 2014; 42(12): 692-697.	Concepto
137	Kim, B. G.; et al. Limitations of hearing screening in newborns with PDS mutations. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2013; 77(5): 833-837.	Población
138	Kim, J. H.; et al. Mutation spectrum and frequency of copy number variations of the ANOS1 gene in patients with Kallmann syndrome or normosmic isolated hypogonadotropic hypogonadism. Endocrine Connections 2023; 12(5): e220413.	Concepto
139	Kitano, T.; et al. POU4F3 mutation screening in Japanese hearing loss patients: Massively parallel DNA sequencing-based analysis identified novel variants associated with autosomal dominant hearing loss.	Población
140	Kitsko, D. J. Pediatric sensorineural hearing loss. Ear, Nose & Throat Journal 2014; 93(6): 196-198.	Concepto
141	Kmietowicz, Z. NICE recommends genetic test to prevent deafness from antibiotics in newborn babies. BMJ (Clinical Research ed.) 2023; 380: 325.	Concepto
142	Korver, A. M.; et al. Congenital hearing loss. Nature Reviews Disease Primers 2017; 3: 16094.	Concepto
143	Kudo, T.; et al. Mutation detection of GJB2 using IsoCode and real-time quantitative polymerase chain reaction with SYBR green I dye for newborn hearing screening. Laryngoscope 2004; 114(7): 1299-1304.	Diseño, idioma o fecha de publicación
144	Lammens, F.; et al. Syndromic disorders in congenital hearing loss. B-ENT 2013; suppl. 21: 45-50.	Concepto
145	Lammens, F.; et al. Aetiology of congenital hearing loss: a cohort review of 569 subjects. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2013; 77(9): 1385-1391.	Concepto
146	Lang-Roth, R. [Hearing impairment and language delay in infants: diagnostic and genetic]. Laryngo-Rhino-Otologie 2014; 93 (suppl. 1): s126-s149.	Diseño, idioma o fecha de publicación
147	Lang-Roth, R. [Hearing impairment and language delay in infants: diagnostic and genetic]. Laryngo-Rhino-Otologie 2014; 93 (suppl. 1): s126-s149.	Duplicado
148	Lazâr, C. Prevalence of the c.35delG and p.W24X mutations in the GJB2 gene in patients with nonsyndromic hearing loss from North-West Romania. Internation Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2010; 74(4): 351-355.	Diseño, idioma o fecha de publicación

Tabla A5. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión panorámica sobre las características de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión (continuación).

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
149	Leal, B.; et al. Parental Consanguinity and Risk for Childhood Hearing Loss: A Retrospective Cohort Study. Acta Medica Portuguesa 2023; 36(5): 336-342.	Concepto
150	Lee, A.; et al. Neonatal hydrocephalus: an atypical presentation of malignant infantile osteopetrosis. Childs Nervous System 2021; 37(12): 3695-3703.	Concepto
151	Lei, J.; et al. Analysis of results of concurrent hearing and deafness genetic screening and follow up of 33 911 newborns. Chinese Journal of Medical Genetics 2021; 38(1): 32-36.	Diseño, idioma o fecha de publicación
152	Li, J.; et al. The Advances in Hearing Rehabilitation and Cochlear Implants in China. Ear Hearing 2017; 38(6): 647-652.	Concepto
153	Li, L.; et al. The p.V37I exclusive genotype of GJB2: A genetic risk-indicator of postnatal permanent childhood hearing impairment. PLoS ONE 2012; 7(5): e36621.	Diseño, idioma o fecha de publicación
154	Li, N.; et al. A fully integrated SNP genotyping system for hereditary hearing-loss detection. Lab on a Chip 2022; 22(4): 697-708.	Población
155	Li, Q.; et al. [PCR-GeneScan technique for detection of the GJB2 235 delC and mtDNA A1555G mutations for hereditary hearing loss]. Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery 2012; 26(13): 585-588.	Diseño, idioma o fecha de publicación
156	Li, S.; et al. Cordblood-Based High-Throughput Screening for Deafness Gene of 646 Newborns in Jinan Area of China. Clin Exp Otorhinolaryngol 2015; 8(3): 211-217.	Duplicado
157	Lim, B. G.; et al. Utility of genetic testing for the detection of late-onset hearing loss in neonates. Am J Audiol 2013; 22(2): 209-215.	Duplicado
158	Liming, B. J.; et al. International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG) consensus recommendations: Hearing loss in the pediatric patient. [Review]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2016; 90: 251-258.	Concepto
159	Lin, J. W.; et al. Comprehensive Diagnostic Battery for Evaluating Sensorineural Hearing Loss in Children. Otol Neurotol 2011; 32(2): 259-264.	Diseño, idioma o fecha de publicación
160	Liu, Q. M.; et al. A follow-up study of abnormal mutation in neonatal deafness gene screening. Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery 2019: 54(12): 881-887.	Diseño, idioma o fecha de publicación
161	Lozano, R.; et al. Clinical intrafamilial variability in lethal familial neonatal seizure disorder caused by TBC1D24 mutations. American Journal of Medical Genetics, Part A 2016; 170(12): 3207-3214.	Concepto
162	Lucotte, G.; Mercier, G. Meta-analysis of GJB2 mutation 35delG frequencies in Europe. Genetic testing 2001; 5(2): 149-152.	Diseño, idioma o fecha de publicación
163	Ludecke, H. J.; Wieczorek, D. TXNL4A-Related craniofacional disorders. University of Washington, Seattle 1993.	Diseño, idioma o fecha de publicación
164	Lyu, K.; et al. [Screening of common deafness gene mutations in 17 000 Chinese newborns from Chengdu based on microarray analysis]. Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi = Zhonghua yixue yichuanxue zazhi = Chinese journal of medical genetics 2014; 31(5): 547-552.	Diseño, idioma o fecha de publicación
165	Madigan, W. P.; et al. Management of congenital fourth cranial nerve palsy. Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus 2014; 51(2): 70-72.	Concepto
166	Mahdi, E. S.; Whitehead, M. T. Clival malformations in CHARGE syndrome. American Journal of Neuroradiology 2018; 39(6): 1153-1156.	Concepto

Tabla A5. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión panorámica sobre las características de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión (continuación).

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
167	Malm, D.; Nilssen, O. Alpha-Mannosidosis. University of Washington, Seattle 1993.	Diseño, idioma o fecha de publicación
168	Mansoor, M.; et al. Xp11.3 microdeletion causing Norrie disease and X-linked Kabuki syndrome. American Journal of Ophthalmology Case Reports 2023; 29: 101798.	Concepto
169	Martinez, A.; et al. Attitudes of the broader hearing, deaf, and hard-of-hearing community toward genetic testing for deafness. Genetics in Medicine 2003; 5(2): 106-112.	Diseño, idioma o fecha de publicación
170	Matsushima, K.; et al. High-level heteroplasmy for the m.7445A>G mitochondrial DNA mutation can cause progressive sensorineural hearing loss in infancy. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngoly 2018; 108: 125-131.	Población
171	May, M. L. Using a bedside test to detect genetic susceptibility to aminoglycoside-induced hearing loss: Has the future arrived? Journal of Paediatrics and Child Health 2023; 59(1): 9-11.	Concepto
172	Mehta, D.; et al. Outcomes of evaluation and testing of 660 individuals with hearing loss in a pediatric genetics of hearing loss clinic. Am J Med Genet 2016; 170(10): 2523-2530.	Población
173	Mehta, D.; et al. Outcomes of evaluation and testing of 660 individuals with hearing loss in a pediatric genetics of hearing loss clinic. Am J Med Genet 2016; 170(10): 2523-2530.	Duplicado
174	Merdler-Rabinowicz, R.; et al. Kidney and urinary tract findings among patients with Kabuki (make-up) syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 2020; 36(12): 4009-4012.	Concepto
175	Minami, S. B.; et al. GJB2-associated hearing loss undetected by hearing screening of newborns. Gene 2013; 532(1): 41-45.	Población
176	Mishra, S.; et al. Connexin 26 (GJB2) Mutations Associated with Non-Syndromic Hearing Loss (NSHL). Indian Journal of Pediatrics 2018; 85(12): 1061-1066.	Población
177	Mishra, S.; et al. Connexin 26 (GJB2) Mutations Associated with Non-Syndromic Hearing Loss (NSHL). Indian Journal of Pediatrics 2018; 85(12): 1061-1066.	Duplicado
178	Mitchell, C. O.; Morton, C. C. Genetics of Childhood Hearing Loss. Otolaryngologic Clinics of North America 2021; 54(6): 1081-1092.	Concepto
179	Moon, P. K.; et al. Single Versus Multigene Testing for Hereditary Hearing Loss: Use and Costs in a Commercially Insured Cohort. Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States) 2023; 168(6): 1472-1476.	Concepto
180	Mori, K.; et al. Social Health Insurance-Based Simultaneous Screening for 154 Mutations in 19 Deafness Genes Efficiently Identified Causative Mutations in Japanese Hearing Loss Patients. PLoS ONE 2016; 11(9): e0162230.	Población
181	Nahhas, N.; et al. Pelizaeus-Merzbacher-Like Disease 1. University of Washington, Seattle 1993.	Diseño, idioma o fecha de publicación
182	Nakano, A.; et al. Clinical and genetic analysis of children with hearing loss and bilateral enlarged vestibular aqueducts. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2022; 152: 110975.	Población

Tabla A5. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión panorámica sobre las características de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión (continuación).

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
183	Nance, W. E.; et al. Genetics evaluation guidelines for the etiologic diagnosis of congenital hearing loss. Genet Med 2002; 4(3): 162-171.	Diseño, idioma o fecha de publicación
184	NCT clinical trials. Long QT Syndrome Screening in Newborns. 2015; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02412709.	Concepto
185	Nyp, M. F.; et al. Prenatal ductal thrombosis presenting as cyanotic heart lesion. Journal of Perinatology 2011; 31(10): 685-686.	Diseño, idioma o fecha de publicación
186	Orzan, E.; Murgia, A. Connexin 26 deafness is not always congenital. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2007; 71(3): 501-507.	Diseño, idioma o fecha de publicación
187	Pagarkar, W.; et al. Late postnatal onset of hearing loss due to GJB2 mutations. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2006; 70(6): 1119-1124.	Diseño, idioma o fecha de publicación
188	Palmer, C. G. S.; et al. Genetic testing and the early hearing detection and intervention process. Volta Rev 2003; 103(4): 371-390.	Diseño, idioma o fecha de publicación
189	Palmer, C. G. S.; et al. A prospective, longitudinal study of the impact of GJB2/GJB6 genetic testing on the beliefs and attitudes of parents of deaf and hard-of-hearing infants. American Journal of Medical Genetics Part A 2009; 149A (6): 1169-1182.	Diseño, idioma o fecha de publicación
190	Park, H. D.; et al. Clinical and genetic analysis of Korean patients with Cornelia de Lange syndrome: two novel NIPBL mutations. Annals of Clinical & Laboratory Science 2010; 40(1): 20-25.	Diseño, idioma o fecha de publicación
191	Parzefall, T.; et al. Whole-exome sequencing to identify the cause of congenital sensorineural hearing loss in carriers of a heterozygous GJB2 mutation. Eur Arch Otorhinolaryngol 2017; 274(10): 3619-3625.	Población
192	Parzefall, T.; et al. The role of alternative GJB2 transcription in screening for neonatal sensorineural deafness in Austria. Acta Otolaryngol 2017; 137(4): 356-360.	Población
193	Pater, J. A.; et al. A common variant in CLDN14 causes precipitous, prelingual sensorineural hearing loss in multiple families due to founder effect. Human Genetics 2017; 136(1): 107-118.	Población
194	Peng, Q.; et al. Concurrent Genetic and Standard Screening for Hearing Impairment in 9317 Southern Chinese Newborns. Genet Test Mol Biomarkers 2016; 20(10): 603-608.	Duplicado
195	Piatto, V. B.; et al. Prospects for genetic hearing loss screening: 35delG mutation tracking in a newborn population. Jornal de Pediatria 2005; 81(2): 139-142.	Diseño, idioma o fecha de publicación
196	Prera, N.; et al. [Progressive hearing impairment with deletion in GJB2 gene despite normal newborn hearing screening]. Laryngo-Rhino-Otologie 2014; 93(4): 244-248.	Diseño, idioma o fecha de publicación
197	Qiu, S. W.; et al. [One novel pathologic variation in KMT2D cause Kabuki syndrome with hearing loss as the main phenotype and related research on types of deafness]. Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery 2019; 33(9): 820-824.	Diseño, idioma o fecha de publicación
198	Radoi, V. E.; et al. Non-syndromic congenital hearing loss. Gineco.eu 2015; 11(4): 193-195.	Concepto

Tabla A5. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión panorámica sobre las características de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión (continuación).

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
199	Ramsebner, R.; et al. High incidence of GJB2 mutations during screening of newborns for hearing loss in Austria Ear and Hearing 2007; 28(3): 298-301.	Diseño, idioma o fecha de publicación
200	Rehm, H. L. A genetic approach to the child with sensorineural hearing loss. Seminars in Perinatology 2005; 29(3): 173-181.	Diseño, idioma o fecha de publicación
201	Riahi, Z.; et al. A novel frameshift mutation (c.405delC) in the GJB2 gene associated with autosomal recessive hearing loss in two Tunisian families. International Journal of Pediatric Otorinolaryngology 2013; 77(9): 1485-1488.	Población
202	Riahi, Z.; et al. A novel frameshift mutation (c.405delC) in the GJB2 gene associated with autosomal recessive hearing loss in two Tunisian families. International Journal of Pediatric Otorinolaryngology 2013; 77(9): 1485-1488.	Duplicado
203	Riahi, Z.; et al. Update of the spectrum of GJB2 gene mutations in Tunisian families with autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. Gene 2013; 525(1): 1-4.	Población
204	Riedijk, M. A.; et al. A neonate with marked prolonged mixed apneas and CHARGE syndrome: A case report. Journal of Medical Case Reports 2018; 12(1).	Concepto
205	Robin, N. H. Genetic testing for deafness is here, but how do we do it? Genetics in Medicine 2004; 6(6): 463-464.	Diseño, idioma o fecha de publicación
206	Robinson, J. NHS to introduce rapid genetic test that could save the hearing of hundreds of newborn babies. Pharmaceutical Journal 2022; 308(7960).	Concepto
207	Rodríguez-Ballesteros, M.; et al. Auditory Neuropathy in Patients Carrying Mutations in the Otoferlin Gene (OTOF). Human Mutation 2003; 22(6): 451-456.	Diseño, idioma o fecha de publicación
208	Sagong, B.; et al. A rapid method for simultaneous screening of multi-gene mutations associated with hearing loss in the Korean population. PLoS One 2013; 8(3): e57237.	Duplicado
209	Schimmenti, L. A.; et al. Genetic testing as part of the early hearing detection and intervention (EHDI) process. Genetics in Medicine 2004; 6(6): 521-525.	Diseño, idioma o fecha de publicación
210	Shahid, M.; et al. A rare case report on unusual presentation of waardenburg syndrome auto-somal genetic disorder. Bioscience Research 2021; 18(3): 2155-2158.	Concepto
211	Shang, H.; et al. Targeted Next-Generation Sequencing of a Deafness Gene Panel (MiamiOtoGenes) Analysis in Families Unsuitable for Linkage Analysis. BioMed Research International 2018; 3103986.	Población
212	Shao, Q. Y.; et al. Clinical report of a neonate carrying a large deletion in the 10p15.3p13 region and review of the literature. Molecular Cytogenetics 2021; 14(1): 29.	Concepto
213	Sherlaw-Sturrock, C.; et al. Dysmorphism and immunodeficiency- One of the differential diagnoses is PAX1 related otofaciocervical syndrome type 2. European Journal of Medical Genetics 2022; 65(7): 5.	Concepto
214	Silva, V. A. R.; et al. Task force Guideline of Brazilian Society of Otology - hearing loss in children - Part I – Evaluation. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia 2023; 89(1): 159-189.	Concepto

Tabla A5. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión panorámica sobre las características de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión (continuación).

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
215	Sloan-Heggen, C.; et al. Comprehensive genetic testing in the clinical evaluation of 1119 patients with hearing loss. Human Genetics 2016; 135(4): 441-450.	Población
216	Sloan-Heggen, C.; et al. Comprehensive genetic testing in the clinical evaluation of 1119 patients with hearing loss. Human Genetics 2016; 135(4): 441-450.	Duplicado
217	Snoeckx, R. L.; et al. GJB2 mutations and degree of hearing loss: a multicenter study. Am J Hum Genet 2005; 77(6): 945-957.	Diseño, idioma o fecha de publicación
218	Sommen, M.; Van Camp, G. Genetic diagnostics of early childhood hearing loss: better testing with next-generation DNA sequencing. B-ENT 2013; suppl. 21: 51-56.	Duplicado
219	Spedicati, B.; et al. The Enigmatic Genetic Landscape of Hereditary Hearing Loss: A Multistep Diagnostic Strategy in the Italian Population. Biomedicines 2023; 11(3): 19.	Población
220	Spehar Uroic, A.; et al. Importance of Immediate Thiamine Therapy in Children with Suspected Thiamine-Responsive Megaloblastic Anemia-Report on Two Patients Carrying a Novel SLC19A2 Gene Mutation. Journal of Pediatric Genetics 2022; 11(3): 236-239.	Concepto
221	Sun, X.; et al. Combined hearing and deafness gene mutation screening of 11 046 Chinese newborns. Chinese Journal of Medical Genetics 2015; 32(6): 766-770.	Diseño, idioma o fecha de publicación
222	Sun, Y.; et al. Clinical features and genetic analysis of Dandy-Walker syndrome. BMC Pregnancy and Childbirth 2023; 23(1): 40.	Concepto
223	Tanaka-Ouyang, L.; et al. Genetic hearing loss. Presse Med 2017; 46(11): 1087-1094.	Diseño, idioma o fecha de publicación
224	Tang, W.; et al. A low-cost exon capture method suitable for large-scale screening of genetic deafness by the massively-parallel sequencing approach. Genetic Testing and Molecular Biomarkers 2012; 16(6): 536-542.	Diseño, idioma o fecha de publicación
225	Tangeraas, T.; et al. BCKDK deficiency: a treatable neurodevelopmental disease amenable to newborn screening. Brain 2023; 146(7): 3003-3013.	Concepto
226	Tavartkiladze, G. A.; et al. [Genetic screening for hearing disorders in newborn infants in combination with audiological screening]. Vestnik otorinolaringologii 2010; 3: 15-18.	Diseño, idioma o fecha de publicación
227	Teoh, S. W.; Miyamoto, R. T. Hearing loss in infants and children: An update on the evaluation and management paradigms. Otorinolaringologia 2005; 55(2): 123-131.	Diseño, idioma o fecha de publicación
228	Tranebaerg, L. Genetics of congenital hearing impairment: a clinical approach. International Journal of Audiology 2008; 47(9): 535-545.	Diseño, idioma o fecha de publicación
229	Van Der Ende, S. R.; et al. Severe Familial Exudative Vitreoretinopathy, Congenital Hearing Loss, and Developmental Delay in a Child with Biallelic Variants in FZD4. JAMA Ophthalmology 2022; 140(9): 889-893.	Concepto
230	Venkatesh, M. D.; et al. Genetics of non syndromic hearing loss. Medical Journal Armed Forces India 2015; 71(4): 363-368.	Concepto
231	Verhagen, J. M.; et al. An unusual presentation of Kabuki syndrome: clinical overlap with CHARGE syndrome. European Journal of Medical Genetics 2014; 57(9): 510-512.	Concepto

Tabla A5. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión panorámica sobre las características de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión (continuación).

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
232	Verstappen, G.; et al. Analysis of congenital hearing loss after neonatal hearing screening. Frontiers in Pediatrics 2023; 11: 1153123.	Concepto
233	Višnjar, T.; et al. Biallelic ATOH1 Gene Variant in Siblings with Pontocerebellar Hypoplasia, Developmental Delay, and Hearing Loss. Neurology: Genetics 2022; 8(3): e677.	Población
234	Vona, B.; et al. Clinical Challenges in Diagnosing the Genetic Etiology of Hearing Loss. Genetics of Deafness 2016; 20: 40-55.	Concepto
235	Wang, C.; et al. Establishment of a Gene Detection System for Hotspot Mutations of Hearing Loss. BioMed Research International 2018; 6828306.	Población
236	Wang, F.; et al. Noninvasive and Accurate Detection of Hereditary Hearing Loss Mutations with Buccal Swab Based on Droplet Digital PCR. Analytical chemistry 2018; 90(15): 8919-8926.	Población
237	Wang, H. M.; et al. [Clinical and laboratory characteristics and genetic diagnosis of Kabuki syndrome]. Zhonghua er ke za zhi = Chinese journal of paediatrics 2018; 56(11): 846-849.	Diseño, idioma o fecha de publicación
238	Wang, J.; et al. Molecular diagnosis of non-syndromic hearing loss patients using a stepwise approach. Scientific Reports 2021; 11(1): 4036.	Población
239	Wang, P.; et al. [Study of generational risk in deafness inflicted couples using deafness gene microarray technique]. Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery 2011; 46(6): 475-479.	Diseño, idioma o fecha de publicación
240	Wang, W.; et al. External quality survey results of newborn deafness gene mutations in China. Zhonghua yi xue za zhi 2015; 95(4): 269-272.	Diseño, idioma o fecha de publicación
241	Wang, Y.; et al. Genetic Screening in a Large Chinese Cohort of Childhood Onset Hypoparathyroidism by Next-Generation Sequencing Combined with TBX1-MLPA. Journal of Bone & Mineral Research 2019; 34(12): 2254-2263.	Concepto
242	Wen, C.; et al. Current status of newborn deafness gene screening in parts of China. Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery 2020; 34(11): 972-977.	Diseño, idioma o fecha de publicación
243	Wen, C.; et al. Mutation analysis of the SLC26A4 gene in three Chinese families. Bioscience Trends 2019; 13(5): 441-447.	Población
244	Wentland, C. J.; et al. Utilization of diagnostic testing for pediatric sensorineural hearing loss. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2018; 111: 26-31.	Concepto
245	White, K. R. Early hearing detection and intervention programs: opportunities for genetic services. American Journal of Medical Genetics. Part A 2004; 130A (1): 29-36.	Diseño, idioma o fecha de publicación
246	Wilson, R. D.; et al. Joint SOGC-CCMG Opinion for Reproductive Genetic Carrier Screening: An Update for All Canadian Providers of Maternity and Reproductive Healthcare in the Era of Direct-to-Consumer Testing. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada 2016; 38(8): 742.	Concepto
247	Wolf, B. Biotinidase Deficiency. University of Washington, Seattle, 1993.	Diseño, idioma o fecha de publicación

Tabla A5. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión panorámica sobre las características de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión (continuación).

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
248	Writing Group For Practice Guidelines For, Diagnosis; Treatment Of Genetic Diseases Medical Genetics Branch Of Chinese Medical, Association; Yuan, H.; Dai, P.; Liu, Y.; Yang, T. [Clinical practice guidelines for hereditary non-syndromic deafness]. Chung-Hua i Hsueh i Chuan Hsueh Tsa Chih 2020; 37(3): 269-276.	Diseño, idioma o fecha de publicación
249	Wu, C. C.; et al. Newborn genetic screening for hearing impairment: a population-based longitudinal study. Genet Med 2017; 19(1): 6-12.	Duplicado
250	Wu, Y.; Ai, L. Analysis of neonatal deafness genetic screening in Jiaxing City in Southeast China. Bjog 2021; 128: 20.	Diseño, idioma o fecha de publicación
251	Xiang, L.; et al. Study of newborn hearing and genetic screening in Jinan. Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery 2015; 50(5): 401-405.	Diseño, idioma o fecha de publicación
252	Xiang, Y. B.; et al. Mutation analysis of common deafness-causing genes among 506 patients with nonsyndromic hearing loss from Wenzhou city, China. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2019; 122: 185-190.	Población
253	Xiao, C.; et al. Genetic etiology study of four Chinese families with two nonsyndromic deaf children in succession by targeted next-generation sequencing. Molecular genetics & genomic medicine 2021; 9(4): e1634.	Población
254	Xu, L.; et al. Genetic mutations of deafness-related gene among pregnant women in Fujian province of South China. International Journal of Clinical and Experimental Medicine 2017; 10(8): 12461-12466.	Población
255	Xu, Y. P.; et al. Atypical CHARGE associated with a novel frameshift mutation of CHD7 in a Chinese neonatal patient. BMC Pediatrics 2018; 18(1): 203.	Diseño, idioma o fecha de publicación
256	Xu, Z. Y.; et al. [GJB2 gene mutation in deaf patients]. Chung-Hua i Hsueh i Chuan Hsueh Tsa Chih 2009; 26(2): 144-146.	Diseño, idioma o fecha de publicación
257	Yaeger, D.; et al. Outcomes of clinical examination and genetic testing of 500 individuals with hearing loss evaluated through a genetics of hearing loss clinic. Am J Med Genet A 2006; 140A (8): 827-836.	Diseño, idioma o fecha de publicación
258	Yang, K.; et al. [Screening for hotspot mutations associated with genetic hearing impairment in pregnant women and subsequent prenatal diagnosis in high risk pregnancies]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi = Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head & Neck Surgery 2018; 53(9): 645-649.	Diseño, idioma o fecha de publicación
259	Yang, K.; et al. A newborn male with Myhre syndrome, hearing loss, and complete syndactyly of fingers 3-4. Molecular Genetics & Genomic Medicine 2023; 11(3): e2103.	Concepto
260	Yang, S.; et al. D-bifunctional protein deficiency caused by HSD17B4 gene mutation in a neonate. Chinese Journal of Contemporany Pediatrics 2021; 23(10): 1058-1063.	Concepto
261	Yang, S. M.; et al. Hearing-loss-associated gene detection in neonatal intensive care unit. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 2018; 31(3): 284-288.	Concepto
262	Yang, Y.; et al. Molecular genetic screening of neonatal intensive care units: hyperbilirubinemia as an example. Application of Clinical Genetics 2022; 15: 39-48.	Concepto

Tabla A5. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión panorámica sobre las características de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión (continuación).

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
263	Yao, G. D.; et al. Combination of hearing screening and genetic screening for deafness-susceptibility genes in newborns. Experimental and Therapeutic Medicine 2013; 7(1): 218-222.	Duplicado
264	Yeh, E.; et al. The development of a genetic newborn screening assay for permanent hearing loss using blood spots - A collaboration between Newborn Screening Ontario (NSO) and the Infant Hearing Program (IHP). Clin Biochem 2014; 47(15): 149.	Concepto
265	Yoshino, A.; et al. A case of hypoparathyroidism, sensorineural deafness, and renal dysplasia syndrome with kidney failure and recurrent pancreatitis: Questions. Pediatric Nephrology 2020; 36(12): 4067-4069.	Concepto
266	Youssef, M. J.; et al. Ichthyosis prematurity syndrome mimics keratitis-ichthyosis-deafness syndrome at birth: Use of electron microscopy and genetic testing. International Journal of Dermatology 2016; 55(8): e454-e457.	Concepto
267	Youssef, M. J.; et al. Ichthyosis prematurity syndrome mimics keratitis-ichthyosis-deafness syndrome at birth: Use of electron microscopy and genetic testing. International Journal of Dermatology 2016; 55(8): e454-e457.	Duplicado
268	Yu, H.; et al. Analysis of common mutations of deafness-related genes in 2725 newborns. Chinese Journal of Medical Genetics 2015; 32(3): 335-338.	Diseño, idioma o fecha de publicación
269	Yuan, E. F.; et al. A sensitive and convenient method for clinical detection of non-syndromic hearing loss-associated common mutations. Gene 2017; 628: 322-328.	Duplicado
270	Zaputović, S. Clinical and genetic screening of congenital deafness. Gynaecologia et Perinatologia 2007; 16(2): 73-78.	Diseño, idioma o fecha de publicación
271	Zeng, Y.; et al. Analysis of result of gene screening of neonatal deafness in Huizhou and surrounding urban areas. Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi = Zhonghua yixue yichuanxue zazhi = Chinese journal of medical genetics 2021; 38(12): 1176-1179.	Diseño, idioma o fecha de publicación
272	Zhang, B.; et al. Sequencing of 100 common variation sites of 18 deafness susceptibility genes among 16 182 individuals from Dongguan. Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi = Zhonghua yixue yichuanxue zazhi = Chinese journal of medical genetics 2020; 37(4): 373-377.	Diseño, idioma o fecha de publicación
273	Zhang, C. Q.; et al. [Prevalence of common genetic mutations and clinical characteristics analysis in patients at different ages with nonsyndromic hearing impairment]. Yi chuan = Hereditas / Zhongguo yi chuan xue hui bian ji 2013; 35(3): 352-358.	Diseño, idioma o fecha de publicación
274	Zhang, J.; et al. Newborn hearing concurrent genetic screening for hearing impairment-a clinical practice in 58,397 neonates in Tianjin, China. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 77(12): 1929-1935.	Duplicado
275	Zhang, Y.; et al. Mutations in both SAMD9 and SLC19A2 genes caused complex phenotypes characterized by recurrent infection, dysphagia and profound deafness - A case report for dual diagnosis. BMC Pediatrics 2019; 19(1): 364.	Población
276	Zhang, Z. K.; et al. The clinical application of gene diagnosis and genetic counseling on hereditary hearing loss. Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery 2019; 33(1): 58-62.	Diseño, idioma o fecha de publicación
277	Zhao, X.; et al. Analysis of mutations in the FOXI1 and KCNJ10 genes in infants with a single-allele SLC26A4 mutation. Bioscience Trends 2019; 13(3): 261-266.	Población

Tabla A5. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión panorámica sobre las características de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión (continuación).

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
278	Zhao, X.; et al. Genotyping and audiological characteristics of infants with a single-allele SLC26A4 mutation. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2019; 116: 153-158.	Población
279	Zhuang, D.; et al. A prospective study of genetic screening of 2.060 neonates by high-throughput sequencing. Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi = Zhonghua yixue yichuanxue zazhi = Chinese journal of medical genetics 2023; 40(6): 641-647.	Diseño, idioma o fecha de publicación
280	Zmyslowska, A.; et al. The prevalence of Wolfram syndrome in a paediatric population with diabetes. Endokrynologia Polska 2014; 65(4): 295-297.	Población
281	Zou, Y. Suspension array-based deafness genetic screening in 53,033 Chinese newborns identifies high prevalence of 109 G>A in GJB2. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2019; 126: 109630.	Duplicado
282	-. Genetics Evaluation Guidelines for the Etiologic Diagnosis of Congenital Hearing Loss. Genetic Evaluation of Congenital Hearing Loss Expert Panel. ACMG statement. Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics 2002; 4(3): 162-171.	Diseño, idioma o fecha de publicación

A continuación, se presenta la **Tabla A6**, que lista las 35 publicaciones obtenidas en la estrategia de búsqueda bibliográfica de la revisión panorámica sobre los aspectos organizativos, sociales, éticos y legales del uso de pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia que fueron excluidas por no cumplir uno o más criterios de inclusión en la fase de elegibilidad de su texto completo. Se presenta la referencia completa de cada publicación, junto con el motivo de exclusión tras la lectura del texto completo.

Tabla A6. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión panorámica sobre los aspectos organizativos, sociales, éticos y legales del uso de pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión.

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
1	Ajij, M.; et al. Pendred syndrome in a newborn with neck swelling: A case report. Journal of Tropical Pediatrics 2016; 62(4): 338-340.	Diseño, idioma o fecha de publicación
2	Bennett; R. L.; et al. Genetic counseling and screening of consanguineous couples and their offspring: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. Journal of Genetic Counseling 2022; 11(2): 97-119.	Diseño, idioma o fecha de publicación
3	Berg, J. S.; et al. Potential Uses and Inherent Challenges of Using Genome-Scale Sequencing to Augment Current Newborn Screening. Cold Spring Harb Perspect Med 2015; 5(12): 5.	Concepto
4	Bozanic Urbancic, N.; et al. The Importance of Early Genetic Diagnostics of Hearing Loss in Children. Medicina (Kaunas) 2020; 56 (9): 14.	Concepto
5	Brown, G.; et al. Exploring NICU nurses' views of a novel genetic point-of-care test identifying neonates at risk of antibiotic-induced ototoxicity: A qualitative study. Journal of Advanced Nursing 2024.	Concepto

Tabla A6. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión panorámica sobre los aspectos organizativos, sociales, éticos y legales del uso de pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión (continuación).

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
6	Choe, G.; et al. Hearing loss in neonates and infants. Clinical and Experimental Pediatrics 2023; 66(9): 369-376.	Concepto
7	De Laet, C.; et al. Newborn screening: The point of view of the paediatrician. Revue Medicale de Bruxelles 2015; 36(4): 212-218.	Diseño, idioma o fecha de publicación
8	Deng; Y.; et al. Reproductive guidance through prenatal diagnosis and genetic counseling for recessive hereditary hearing loss in high-risk families. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2018; 115: 114-119.	Población
9	Dettman, S.; et al. Barriers to early cochlear implantation. International Journal of Audiology 2016; 55: S64-S76.	Concepto
10	Fernhoff, P. M. Newborn screening for genetic disorders. Pediatr Clin North Am 2009; 56(3): 503-513.	Diseño, idioma o fecha de publicación
11	Funamura, J. L. Evaluation and management of nonsyndromic congenital hearing loss. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2017; 25(5): 385-389.	Concepto
12	Gardner, P. et al. Simultaneous multigene mutation detection in patients with sensorineural hearing loss through a novel diagnostic microarray: A new approach for newborn screening follow-up. Pediatrics 2006; 118(3): 985-994.	Diseño, idioma o fecha de publicación
13	Gurtler, N.; et al. Bilateral congenital deafness: what investigations should be performed? A qualitative descriptive review. Swiss Med Weekly 2017; 147: w14416.	Concepto
14	Gurtler, N.; et al. Bilateral congenital deafness: what investigations should be performed? A qualitative descriptive review. Swiss Med Weekly 2017; 147: w14416.	Duplicado
15	Heiser, L.; et al. Predictive Clinical and Biological Criteria for Gene Panel Positivity in Suspected Inherited Autoinflammatory Diseases: Insights from a Case-Control Study. Genes 2023; 14(10)	Concepto
16	Huang, S.; et al. Molecular newborn screening of four genetic diseases in Guizhou Province of South China. Gene 2016; 591(1): 119-122.	Concepto
17	Imizcoz, T.; et al. Next-generation sequencing improves precision medicine in hearing loss. Frontiers in Genetics 2023; 14.	Concepto
18	Jiang, H.; et al. Progress of newborn screening in China. Zhejiang da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban/Journal of Zhejiang University. Medical Sciences 2023; 52(6): 673-682.	Diseño, idioma o fecha de publicación
19	Kanungo, S.; et al. Newborn screening. Journal of Pain Management 2020; 14(4): 299-314.	Duplicado
20	Korf, B. R.; et al. New approaches to molecular diagnosis. JAMA 2013; 309(14): 1511-1521.	Concepto
21	Korver, A. M. H.; et al. Congenital hearing loss. Nature Reviews Disease Primers 2017; 3	Concepto
22	Lee, J. M.; et al. Lessons From an Analysis of Newborn Hearing Screening Data for Children With Cochlear Implants. Otology & neurotology 2019; 40(9): e909-e917.	Población
23	Marsili, M.; et al. Neonatal-Onset Urticaria and Fever. Journal of Pediatrics 2016; 117: 329-329.e1	Concepto
24	McDermott, J. H. Genetic testing in the acute setting: a round table discussion. J. Med. Ethics 2020; 46(8): 531-532.	Concepto

Tabla A6. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión panorámica sobre los aspectos organizativos, sociales, éticos y legales del uso de pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión (continuación).

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
25	Shearer, Z.; et al. A novel combination of mutations leading to congenital ichthyosis and ichthyosis vulgaris. Clinical Case Reports 2023; 11(9)	Diseño, idioma o fecha de publicación
26	Shi, G. Z.; et al. GJB2 gene mutations in newborns with non-syndromic hearing impairment in Northern China. Hearing Research 2004; 197(1-2): 19-23.	Diseño, idioma o fecha de publicación
27	Spyridakou, C.; et al. Preparing for Otoferlin gene therapy trials: A survey of NHS Paediatric Audiology and Cochlear Implant services on diagnosis and management of Auditory Neuropathy Spectrum Disorder. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngol 2024; 177: 111870.	Concepto
28	Steinberg, A. G.; et al. Parental narratives on genetic testing for children with hearing loss: A qualitative inquiry. Am J Med Genet A 2007; 143A (14): 1533-1545.	Diseño, idioma o fecha de publicación
29	Takai, S.; et al. HDR syndrome, detected in the neonatal period by newborn hearing screening. Auris Nasus Larynx 2024; 51(2): 406-410.	Diseño, idioma o fecha de publicación
30	Taneja, M. K. Preimplantation genetic diagnosis and deafness. Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery 2012; 64(2): 103-105.	Diseño, idioma o fecha de publicación
31	Torre-González, C.; et al. Congenital hearing loss: a literature review of the genetic etiology in a Mexican population. Boletin medico del Hospital Infantil de Mexico 2022; 79(4): 206-214.	Concepto
32	Tranebjaerg, L. Genetics of congenital hearing impairment: A clinical approach. Int. J. Audiol. 2008; 47(9): 535-545.	Diseño, idioma o fecha de publicación
33	Tufatulin, G. S.; et al. [Epidemiological study of hearing impairments in children: prevalence, structure, amplification, and social factors]. Vestn Otorinolaringol 2021; 86(3): 28-35.	Diseño, idioma o fecha de publicación
34	Yin, A.; et al. Genetic counseling and prenatal diagnosis for hereditary hearing loss in high-risk families. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2014; 78(8): 1356-1359.	Población
35	Zhang, Z. K.; et al. The clinical application of gene diagnosis and genetic counseling on hereditary hearing loss. Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery 2019; 33(1): 58-62.	Diseño, idioma o fecha de publicación

Anexo 1.4 Publicaciones excluidas tras lectura del texto completo en las revisiones sistemáticas

A continuación, se presenta la **Tabla A7**, que lista las 81 publicaciones obtenidas en la estrategia de búsqueda bibliográfica de la revisión sistemática sobre la utilidad diagnóstica, la seguridad, la eficacia y la efectividad clínica de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia que fueron excluidas por no cumplir uno o más criterios de inclusión en la fase de elegibilidad del texto completo. Se presenta la referencia completa de cada publicación, junto con el motivo de exclusión tras la lectura del texto completo.

Tabla A7. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión sistemática sobre la utilidad diagnóstica, la seguridad, la eficacia y la efectividad clínica de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión.

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
1	Adadey, S. M.; et al. Screening for GJB2-R143W-Associated Hearing Impairment: Implications for Health Policy and Practice in Ghana. Pub Health Genomics 2021; 23(5-6): 184-189.	Tipo de publicación
2	Adadey, S. M.; et al. Enhancing Genetic Medicine: Rapid and Cost-Effective Molecular Diagnosis for a GJB2 Founder Mutation for Hearing Impairment in Ghana. Genes 2020; 11(2): 11.	Población incorrecta
3	Beck, C.; et al. Identification and genotype/phenotype correlation of mutations in a large German cohort with hearing loss. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology 2015; 272(10): 2765-2776.	Idioma
4	Beswick, R.; et al. Monitoring for postnatal hearing loss using risk factors: a systematic literature review. Ear and hearing 2012; 33(6): 745-756.	Fecha de publicación
5	Bitner-Glindzicz, M.; et al. Gentamicin, genetic variation and deafness in preterm children. BMC Pediatr 2014; 14: 66.	Tipo de publicación
6	Bouwer, S.; et al. Carrier rates of the ancestral Indian W24X mutation in GJB2 in the general Gypsy population and individual subisolates. Genetic Testing 2007; 11(4): 455-458.	Fecha de publicación
7	Božanić Urbančič, N.; et al. The Importance of Early Genetic Diagnostics of Hearing Loss in Children. Medicina (Kaunas, Lithuania) 2020; 56(9).	Tipo de publicación
8	Brownstein, Z.; et al. Spectrum of genes for inherited hearing loss in the Israeli Jewish population, including the novel human deafness gene ATOH1.Clinical Genetics 2020; 98(4): 353-364.	Población incorrecta
9	Cabanillas, R.; et al. Comprehensive genomic diagnosis of non-syndromic and syndromic hereditary hearing loss in Spanish patients. BMC Medical Genomics 2018; 11(1).	Población incorrecta
10	Chen, Y.; et al. SNaPshot reveals high mutation and carrier frequencies of 15 common hearing loss mutants in a Chinese newborn cohort. Clin Genet 2015; 87(5): 467-472.	Comparador incorrecto
11	Chen, Y.; et al. Newborn dried blood-spot screening of the p.V37I variant of GJB2 by high-resolution melting analysis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2014; 78(7): 1080-1083.	Duplicado
12	Chu, C. W.; et al. Government-funded universal newborn hearing screening and genetic analyses of deafness predisposing genes in Taiwan. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2015; 79(4): 584-590.	Comparador incorrecto
13	Chu, C. W.; et al. Government-funded universal newborn hearing screening and genetic analyses of deafness predisposing genes in Taiwan. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2015; 79(4): 584-590.	Duplicado
14	Cohen, M.; Philips, J. A., 3rd. Genetic approach to evaluation of hearing loss. Otolaryngologic Clinics of North America 2012; 45(1): 25-39.	Fecha de publicación
15	D'Aguillo, C.; et al. Genetic screening as an adjunct to universal newborn hearing screening: literature review and implications for non-congenital pre-lingual hearing loss. International Journal of Audiology 2019; 58(12): 834-850.	Población incorrecta
16	Dettman, S.; et al. Barriers to early cochlear implantation. International Journal of Audiology 2016; 55: S64-S76.	Intervención incorrecta
17	Doerfer, K. W.; et al. Development of in-house genetic screening for pediatric hearing loss. Laryngoscope Investigative Otolaryngology 2020; 5(3): 497-505.	Desenlaces incorrectos
18	Dong, J.; et al. Nonradioactive detection of the common Connexin 26 167delT and 35delG mutations and frequencies among Ashkenazi Jews. Molecular Genetics and Metabolism 2001; 73(2): 160-163.	Fecha de publicación

Tabla A7. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión sistemática sobre la utilidad diagnóstica, la seguridad, la eficacia y la efectividad clínica de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión (continuación).

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
19	Dong, Y.; et al. Clinical and genetic characteristics of 36 children with Joubert syndrome. Frontiers in Pediatrics 2023; 11: 1102639.	Población incorrecta
20	Downie, L.; et al. A protocol for whole-exome sequencing in newborns with congenital deafness: A prospective population-based cohort. BMJ Paediatrics Open 2017; 1(1): e000119.	Tipo de publicación
21	Downie, L.; et al. Exome sequencing in infants with congenital hearing impairment: a population-based cohort study. European Journal of Human Genetics 2020; 28(5): 587-596.	Desenlaces incorrectos
22	Downie, L.; et al. Exome sequencing in newborns with congenital deafness as a model for genomic newborn screening: the Baby Beyond Hearing project. Genetics in Medicine 2020; 22(5): 937-944.	Desenlaces incorrectos
23	Du, Y.; et al. Analysis of p.V37I compound heterozygous mutations in the GJB2 gene in Chinese infants and young children. Biosci Trends 2016; 10(3): 220-226.	Población incorrecta
24	Du, Y.; et al. Clinical data analysis of genotypes and phenotypes of deafness gene mutations in newborns: A retrospective study. Biosci Trends 2017; 11(4): 460-468.	Desenlaces incorrectos
25	Feng, J.; et al. Carrier frequencies, trends, and geographical distribution of hearing loss variants in China: The pooled analysis of 2,161,984 newborns. Heliyon 2024; 10(3): e24850.	Desenlaces incorrectos
26	Fu, C.; et al. Mutation screening of the SLC26A4 gene in a cohort of 192 Chinese patients with congenital hypothyroidism. Arch Endocrinol Metab 2016; 1(4): 323-327.	Desenlaces incorrectos
27	Ganaha, A.; et al. Clinical characteristics with long-term follow-up of four Okinawan families with moderate hearing loss caused by an OTOG variant. Hum Genome Var 2019; 6: 37.	Población incorrecta
28	Gao, R.; et al. The effects of newborn genetic screening for GJB2 and hearing follow-ups. Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery 2015; 29(4): 314-318.	Idioma
29	Gao, R.; et al. Results of Neonatal Genetic Screening for Hearing Loss in Peking Union Medical College Hospital in the Past 10 Years. Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital 2022; 13(6): 1020-1027.	Idoma
30	Green, G. E.; et al. Carrier rates in the midwestern United States for GJB2 mutations causing inherited deafness. JAMA 1999; 281(23): 2211-2216.	Fecha de publicación
31	Guanbin, Z.; et al. Validation of microfluidic chip for detection of mutation hotspots associated with hereditary hearing loss. Chinese Journal of Laboratory Medicine 2022; 45(6): 616-622.	Idioma
32	Han, B.; et al. Newborn genetic screening for high risk deafness-associated mutations with a new Tetra-primer ARMS PCR kit. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 77(9): 1440-1445.	Duplicado
33	Han, S.; et al. Deafness gene mutations in newborns in Beijing. Acta Otolaryngol 2016; 136(5): 475-479.	Comparador incorrecto
34	Hao, Z.; et al. Large scale newborn deafness genetic screening of 142,417 neonates in Wuhan, China. PLoS One 2018; 13(4): e0195740.	Duplicado
35	Hongqin, H.; et al. Analysis of combined screening of newborn hearing and deafness genes in Yuncheng area of Shanxi Province. Chinese Journal of Medical Genetics 2023; 40(7): 815-820.	Idioma

Tabla A7. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión sistemática sobre la utilidad diagnóstica, la seguridad, la eficacia y la efectividad clínica de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión (continuación).

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
36	Huang, S.; et al. Molecular newborn screening of four genetic diseases in Guizhou Province of South China. Gene 2016; 592(1): 119-122.	Duplicado
37	Imizcoz, T.; et al. Next-generation sequencing improves precision medicine in hearing loss. Frontiers in Genetics 2023; 14: 1264899.	Población incorrecta
38	Jing, W.; et al. Mitochondrial mutations associated with aminoglycoside ototoxicity and hearing loss susceptibility identified by meta-analysis. J Med Genet 2015; 52(2): 95-103.	Población incorrecta
39	Kasakura-Kimura, N.; et al. WFS1 and GJB2 mutations in patients with bilateral low-frequency sensorineural hearing loss. Laryngoscope 2017; 127(9): E324-E329.	Población incorrecta
40	Kim, S. Y.; et al. Powerful use of automated prioritization of candidate variants in genetic hearing loss with extreme etiologic heterogeneity. Scientific Reports 2021; 11(1): 19476.	Población incorrecta
41	Ko, J. M.; et al. A new integrated newborn screening workflow can provide a shortcut to differential diagnosis and confirmation of inherited metabolic diseases. Yonsei Medical Journal 2018; 59(5): 652-661.	Intervención incorrecta
42	Koenighofer, M.; et al. Delayed auditory pathway maturation and prematurity. Wien Klin Wochenschr 2015; 127(11-12): 440-444.	Comparador incorrecto
43	Kun, L.; et al. Genetic screening of 15 hearing loss variants in 77,647 neonates with clinical follow-up. Molecular Genetics & Genomic Medicine 2024; 12(1): e2324.	Desenlaces incorrectos
44	Lammens, F.; et al. Aetiology of congenital hearing loss: a cohort review of 569 subjects. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2013; 77(9): 1385-1391.	Intervención incorrecta
45	Lei, J.; et al. Analysis of results of concurrent hearing and deafness genetic screening and follow up of 33 911 newborns. Chinese Journal of Medical Genetics 2021; 38(1): 32-36.	Idioma
46	Li, N.; et al. A fully integrated SNP genotyping system for hereditary hearing-loss detection. Lab on a Chip 2022; 22(4): 697-708.	Población incorrecta
47	Li, S.; et al. Cordblood-Based High-Throughput Screening for Deafness Gene of 646 Newborns in Jinan Area of China. Clin Exp Otorhinolaryngol 2015; 8(3): 211-217.	Desenlaces incorrectos
48	Li, S.; et al. A reverse dot blot assay for the screening of twenty mutations in four genes associated with NSHL in a Chinese population. PLoS One 2017; 12(5): e0177196.	Duplicado
49	Lim, B. G.; et al. Utility of genetic testing for the detection of late-onset hearing loss in neonates. Am J Audiol 2013; 22(2): 209-215.	Desenlaces incorrectos
50	Liu, Q. M.; et al. A follow-up study of abnormal mutation in neonatal deafness gene screening. Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery 2019; 54(12): 881-887.	Idioma
51	Liu, Y.; et al. Multicolor melting curve analysis discloses high carrier frequency of hearing loss-associated variants among neonates in Jiangsu province. Molecular Genetics & Genomic Medicine 2024; 12(2).	Desenlaces incorrectos
52	Lu, C.; et al. Concurrent Hearing, Genetic, and Cytomegalovirus Screening in Newborns, Taiwan. J Pediatr 2018; 199: 144-150.e.1.	Comparador incorrecto
53	Madigan, W. P.; et al. Management of congenital fourth cranial nerve palsy. Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus 2014; 51(2): 70-72.	Intervención incorrecta

Tabla A7. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión sistemática sobre la utilidad diagnóstica, la seguridad, la eficacia y la efectividad clínica de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión (continuación).

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
54	Mehta, D.; et al. Outcomes of evaluation and testing of 660 individuals with hearing loss in a pediatric genetics of hearing loss clinic. Am J Med Genet A 2016; 170(10): 2523-2530.	Población incorrecta
55	Mishra, S.; et al. Connexin 26 (GJB2) Mutations Associated with Non-Syndromic Hearing Loss (NSHL). Indian J Pediatr 2018; 85(12): 1061-1066.	Población incorrecta
56	Miyagawa, M.; et al. Massively parallel DNA sequencing successfully identifies new causative mutations in deafness genes in patients with cochlear implantation and EAS. PLoS One 2013; 8(10): e75793.	Población incorrecta
57	Niceta, M.; et al. Epidemiological study of nonsyndromic hearing loss in Sicilian newborns. Am J Med Genet A 2007; 143A (14): 1666-1670.	Fecha de publicación
58	Parzefall, T.; et al. Whole-exome sequencing to identify the cause of congenital sensorineural hearing loss in carriers of a heterozygous GJB2 mutation. Eur Arch Otorhinolaryngol 2017; 274(10): 3619-3625.	Población incorrecta
59	Pater, J. A.; et al. A common variant in CLDN14 causes precipitous, prelingual sensorineural hearing loss in multiple families due to founder effect. Hum Genet 2017; 136(1): 107-118.	Población incorrecta
60	Peng, Q.; et al. Concurrent Genetic and Standard Screening for Hearing Impairment in 9317 Southern Chinese Newborns. Genet Test Mol Biomarkers 2016; 20(10): 603-608.	Desenlaces incorrectos
61	Robinson, J. NHS to introduce rapid genetic test that could save the hearing of hundreds of newborn babies. Pharmaceutical Journal 2022; 308: 7960.	Tipo de publicación
62	Sagong, B.; et al. A Rapid Method for Simultaneous Screening of Multi-Gene Mutations Associated with Hearing Loss in the Korean Population. PLoS One 2013; 8(3): e57237.	Duplicado
63	Tang, W.; et al. A low-cost exon capture method suitable for large-scale screening of genetic deafness by the massively-parallel sequencing approach. Genet Test Mol Biomarkers 2012; 16(6): 536-542.	Fecha de publicación
64	Valido-Quintana, M.; et al. Evaluation of family history of permanent hearing loss in childhood as a risk indicator in universal screening. Acta Otorrinolaringol Esp 2017; 68(3): 157-163.	Desenlaces incorrectos
65	Verstappen, G.; et al. Analysis of congenital hearing loss after neonatal hearing screening. Front Pediatr 2023; 11: 1153123.	Desenlaces incorrectos
66	Wang, C.; et al. Establishment of a Gene Detection System for Hotspot Mutations of Hearing Loss. BioMed Res Int 2018; 2018: 6828306.	Población incorrecta
67	Wang, F.; et al. Noninvasive and Accurate Detection of Hereditary Hearing Loss Mutations with Buccal Swab Based on Droplet Digital PCR. Anal Chem 2018; 90(15): 8919-8926.	Población incorrecta
68	Writing Group For Practice Guidelines For Diagnosis And Treatment Of Genetic Diseases Medical Genetics Branch Of Chinese Medical Association; Yuan, H.; et al. [Clinical practice guidelines for hereditary non-syndromic deafness]. Chung-Hua i Hsueh i Chuan Hsueh Tsa Chih 2020; 37(3): 269-276.	Idioma
69	Wu, C. C.; et al. Newborn genetic screening for hearing impairment: a population-based longitudinal study. Genet Med 2017; 19(1): 6-12.	Desenlaces incorrectos
70	Wu, C. C.; et al. Newborn genetic screening for hearing impairment: a population-based longitudinal study. Genet Med 2017; 19(1): 6-12.	Duplicado
71	Wu, Y.; et al. Analysis of neonatal deafness genetic screening in Jiaxing City in Southeast China. BJOG 2021; 128: 20.	Tipo de publicación

Tabla A7. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión sistemática sobre la utilidad diagnóstica, la seguridad, la eficacia y la efectividad clínica de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión (continuación).

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
72	Xiao, C.; et al. Genetic etiology study of four Chinese families with two nonsyndromic deaf children in succession by targeted next-generation sequencing. Mol Genet Genomic Med 2021; 9(4): e1634.	Población incorrecta
73	Yamamoto, N.; et al. Comprehensive Gene Panel Testing for Hearing Loss in Children: Understanding Factors Influencing Diagnostic Yield. J Pediatr 2023; 262: 113620.	Población incorrecta
74	Yang, S. M.; et al. Hearing-loss-associated gene detection in neonatal intensive care unit. J Matern Fetal Neonatal Med 2018; 31(3): 284-288.	Desenlaces incorrectos
75	Yeh, E.; et al. The development of a genetic newborn screening assay for permanent hearing loss using blood spots - A collaboration between Newborn Screening Ontario (NSO) and the Infant Hearing Program (IHP). Clin Biochem 2014; 47(15): 149.	Tipo de publicación
76	Youssef, M. J.; et al. Ichthyosis prematurity syndrome mimics keratitis-ichthyosis-deafness syndrome at birth: Use of electron microscopy and genetic testing. Int J Dermatol 2016; 55(8): e454-e457.	Intervención incorrecta
77	Yuan, E. F.; et al. A sensitive and convenient method for clinical detection of non-syndromic hearing loss-associated common mutations. Gene 2017; 628: 322-328.	Duplicado
78	Zhang, J.; et al. Newborn hearing concurrent genetic screening for hearing impairment-a clinical practice in 58,397 neonates in Tianjin, China. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2013; 77(12): 1929-1935.	Desenlaces incorrectos
79	Zhao, M.; et al. Characteristics of hearing loss-associated gene mutations: A multi-center study of 119,606 neonates in Gannan. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2023; 174: 111744.	Comparador incorrecto
80	Zou, Y.; et al. Suspension array-based deafness genetic screening in 53,033 Chinese newborns identifies high prevalence of 109 G>A in GJB2. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2019; 126: 109630.	Comparador incorrecto
81	Zou, Y.; et al. Suspension array-based deafness genetic screening in 53,033 Chinese newborns identifies high prevalence of 109 G>A in GJB2. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2019; 126: 109630.	Duplicado

A continuación, se presenta la **Tabla A8**, que lista las 18 publicaciones obtenidas en la estrategia de búsqueda bibliográfica de la revisión sistemática sobre los aspectos económicos de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia que fueron excluidas por no cumplir uno o más criterios de inclusión en la fase de elegibilidad del texto completo. Se presenta la referencia completa de cada publicación, junto con el motivo de exclusión tras la lectura de su texto completo.

Tabla A8. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión sistemática sobre los aspectos económicos de las pruebas genéticas para la hipoacusia tras la lectura del texto completo del documento, junto con el motivo de exclusión.

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
1	Adadey, S. M.; et al. Enhancing Genetic Medicine: Rapid and Cost-Effective Molecular Diagnosis for a GJB2 Founder Mutation for Hearing Impairment in Ghana. Genes (Basel) 2020; 11(2): 132.	Diseño del estudio
2	De Keulenaer, S.; et al. Molecular diagnostics for congenital hearing loss including 15 deafness genes using a next generation sequencing platform. BMC Medical Genomics 2012; 5: 17.	Diseño del estudio
3	Gardner, P.; et al. Simultaneous multigene mutation detection in patients with sensorineural hearing loss through a novel diagnostic microarray: A new approach for newborn screening follow-up. Pediatrics 2006; 118(3): 985-994.	Diseño del estudio
4	Green, N. S.; Pass, K. A. Neonatal screening by DNA microarray: spots and chips. Nat Rev Genet 2005; 6(2): 147-151.	Diseño del estudio
5	Han, B.; et al. Newborn genetic screening for high risk deafness-associated mutations with a new Tetra-primer ARMS PCR kit. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2013; 77(9): 1440-1445.	Diseño del estudio
6	Hao, Z.; et al. Large scale newborn deafness genetic screening of 142,417 neonates in Wuhan, China. PLoS One 2018; 13(4): e0195740.	Diseño del estudio
7	Lv, Y.; et al. A cost-effectiveness analysis of pre-pregnancy genetic screening for deafness: an empirical study in China. Front Public Health 2023; 11: 1081339.	Población incorrecta
8	Mak, C.; et al. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: Review and update. Crit Rev Clin Lab Sci 2013; 50(6): 142-162.	Intervención incorrecta
9	Moon, P. K.; et al. Single Versus Multigene Testing for Hereditary Hearing Loss: Use and Costs in a Commercially Insured Cohort. Otolaryngol Head Neck Surg 2023; 168(6): 1472-1476.	Población incorrecta
10	Preciado, D. A.; et al. Improved diagnostic effectiveness with a sequential diagnostic paradigm in idiopathic pediatric sensorineural hearing loss. Otol Neurotol 2005; 26(4): 610-15.	Comparador incorrecto
11	Rezapour, A.; et al. Economic evaluation of next-generation sequencing techniques in diagnosis of genetic disorders: A systematic review. Clin Genet 2023; 103(5): 513-528.	Tipo de publicación
12	Sagong, B.; et al. A Rapid Method for Simultaneous Screening of Multi-Gene Mutations Associated with Hearing Loss in the Korean Population. PLoS One 2013; 8(3): e57237.	Diseño del estudio
13	Sommen, M.; Van Camp, G. Genetic diagnostics of early childhood hearing loss: Better testing with Next-Generation DNA Sequencing. B-ENT 2013; suppl.21: 51-56.	Diseño del estudio
14	Tang, W.; et al. A low-cost exon capture method suitable for large-scale screening of genetic deafness by the massively-parallel sequencing approach. Genetic Testing and Molecular Biomarkers 2012; 16(6): 536-542.	Diseño del estudio
15	Wu, C. C.; et al. Newborn genetic screening for hearing impairment: a population-based longitudinal study. Genet Med 2017; 19(1): 6-12.	Diseño del estudio
16	Zhao, M.; et al. Characteristics of hearing loss-associated gene mutations: A multi-center study of 119,606 neonates in Gannan. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2023; 174: 111744.	Desenlaces incorrectos
17	-. Main report. Genetics in Medicine 2006; 8(5 – suppl.1): 12S-252S.	Diseño del estudio
18	-. International Congress on Prevention of Congenital Diseases. Journal of Inherited Metabolic Disease 2011; 34.	Tipo de publicación

Anexo 2. Análisis del impacto presupuestario

Tabla A9. Uso de las pruebas genéticas de la hipoacusia en España, ajustado por la población de cada CC. AA. y ciudad autónoma.

		Porcentaje de centros			Porcentaje ajustado a población		
CC. AA.	**Porcentaje población**	Análisis de genes individuales	Paneles genéticos basados en NGS	Secuenciación masiva exoma / genoma	Análisis de genes individuales	Paneles genéticos basados en NGS	Secuenciación masiva exoma / genoma
Andalucía	17,9 %	14,3 %	28,6 %	21,4 %	2,6 %	5,1 %	3,8 %
Aragón	2,8 %	7,1 %	0,0 %	7,1 %	0,2 %	0,0 %	0,2 %
Canarias	4,6 %	14,3 %	0,0 %	7,1 %	0,7 %	0,0 %	0,3 %
Cantabria	1,2 %	7,1 %	7,1 %	0,0 %	0,1 %	0,1 %	0,0 %
Castilla y León	5,0 %	7,1 %	21,4 %	14,3 %	0,4 %	1,1 %	0,7 %
Castilla - La Mancha	4,3 %	0,0 %	7,1 %	7,1 %	0,0 %	0,3 %	0,3 %
Cataluña	16,4 %	7,1 %	14,3 %	7,1 %	1,2 %	2,3 %	1,2 %
Ceuta	0,2 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Melilla	0,2 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Madrid, Comunidad de	14,2 %	28,6 %	28,6 %	7,1 %	4,1 %	4,1 %	1,0 %
Comunitat Valenciana	10,7 %	21,4 %	14,3 %	14,3 %	2,3 %	1,5 %	1,5 %
Extremadura	2,2 %	14,3 %	14,3 %	14,3 %	0,3 %	0,3 %	0,3 %
Galicia	5,7 %	21,4 %	14,3 %	14,3 %	1,2 %	0,8 %	0,8 %
Balears, Illes	2,5 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Rioja, La	0,7 %	0,0 %	7,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Navarra, Comunidad Foral de	1,4 %	0,0 %	7,1 %	7,1 %	0,0 %	0,1 %	0,1 %
País Vasco	4,7 %	0,0 %	14,3 %	0,0 %	0,0 %	0,7 %	0,0 %
Asturias, Principado de	2,1 %	7,1 %	7,1 %	7,1 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %
Murcia, Región de	3,2 %	0,0 %	7,1 %	0,0 %	0,0 %	0,2 %	0,0 %
Total	100 %				13,1 %	16,8 %	10,5 %

Anexo 3. Implementación de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia en los centros asistenciales del SNS

Tabla A10. Encuesta distribuida a los centros asistenciales del SNS de España.

#	Pregunta	Posibles respuestas
1	Comunidad autónoma a la que pertenece el hospital/centro sanitario donde trabaja *	Respuesta libre
2	Nombre del hospital/centro sanitario al cual representa o en el cual desarrolla su actividad profesional *	Respuesta libre
3	¿En qué nivel se clasifica su hospital o centro sanitario? *	Tercer nivel - Segundo nivel - Primer nivel
4	Servicio, división, sección o departamento al que pertenece *	Respuesta libre
5	Cargo o categoría profesional *	Respuesta libre
6	Sociedad científica a la que pertenece (si aplica)	Respuesta libre
7	Correo electrónico de contacto (opcional)	Respuesta libre
8	¿Da su consentimiento para poder ser contactado/a vía email para resolver alguna cuestión relativa a la encuesta?	Sí - No
9	¿Da su consentimiento para que sus datos de contacto se almacenen en un repositorio de profesionales colaboradores para poder ser contactado/a en futuras ocasiones?	Sí - No
10	¿Se utiliza en su centro de trabajo alguna prueba genética para el diagnóstico etiológico de recién nacidos con un cribado positivo de hipoacusia mediante OEA / PEATC-A? * #	Sí - No - NS/NC
11	¿Qué tipo de pruebas genéticas para el diagnóstico de la hipoacusia en recién nacidos se utilizan en su centro? *	Pruebas genéticas que detectan uno o pocos genes - Paneles genéticos basados en la secuenciación de nueva generación (NGS) - Secuenciación completa del exoma - Uno o más de los anteriores - NS/NC
12	¿Las pruebas genéticas para el diagnóstico de la hipoacusia en recién nacidos que se utilizan en su centro incluyen el análisis de los genes GJB2 (conexina 26) y/o GJB6 (conexina 30)? *	Sí, GJB2 - Sí, GJB6 - Sí, ambos - No - NS/NC
13	¿Podría describir la prueba o pruebas genéticas para el diagnóstico de la hipoacusia en recién nacidos que se utiliza(n) en su centro? *	Respuesta libre
14	¿En su centro se realiza una prueba de PCR de citomegalovirus en recién nacidos con hipoacusia?	Sí – No – NS/NC
15	Si ha respondido afirmativamente a la pregunta anterior, ¿se realiza la prueba de detección de citomegalovirus antes o después de la prueba o pruebas genéticas para el diagnóstico de la hipoacusia en recién nacidos que se utiliza(n) en su centro?	Respuesta libre
16	¿Existe en su centro asistencial un protocolo específico de pruebas genéticas a llevar a cabo en los recién nacidos con una prueba de cribado positiva de hipoacusia? *	Sí – No – NS/NC

Tabla A10. Encuesta distribuida a los centros asistenciales del SNS de España (continuación).

#	Pregunta	Posibles respuestas
17	Si ha respondido afirmativamente a la pregunta anterior, ¿podría describir brevemente el protocolo de pruebas genéticas para el diagnóstico de la hipoacusia en recién nacidos que se sigue en su centro?	Respuesta libre
18	¿Existe en su centro asistencial una intervención terapéutica y/o de seguimiento específica según el resultado de las pruebas genéticas realizadas para los recién nacidos con hipoacusia?	Sí – No – NS/NC
19	Si ha respondido afirmativamente a la pregunta anterior, ¿podría describir brevemente el protocolo de intervención terapéutica y/o de seguimiento específica en recién nacidos que se sigue en su centro?	Respuesta libre
20	¿Quiere aportarnos más información o realizar algún comentario?	Respuesta libre

Nota **Tabla A10**: (*) pregunta obligatoria. (#) En caso de respuesta afirmativa se presentaban las preguntas 11 a 20.

Anexo 4. Tablas de evidencia

Anexo 4.1 Revisión panorámica sobre las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia

Tabla A11. Genes relacionados con la hipoacusia analizados mediante alguna de las pruebas genéticas identificadas en la revisión panorámica de la literatura científica.

Genes									
ABCD1	CEP78	DDX11	FGFR3	HGF	MANBA	NEFL	PLS1	SIX5	TECTA
ABHD12	CEA-CAM16	DFNA5	FITM2	HMX1	MARS2	NF1	PLOD1	SLC4A11	TFAP2A
ACTB	CHD7	DFNB31	FLNA	HMX2	MAR-VELD2	NF2	PLOD3	SLC17A8	TGFB1
ACTG1	CHM	DFNB59	FOXC1	HMX3	MASP1	NLRP3	PMP22	SCL19A2	TIMM8A
ADCY1	CHSY1	DHODH	FOXI1	HOMER2	MCM2	NOG	PNPT1	SLC22A4	TJP2
ADGRV1	CIB2	DIABLO	FRAS1	HOXA1	MED12	NOTCH2	POLD1	SLC26A4	TMC1
AIFM1	CISD2	DIAPH1	FREM2	HOXA2	MET	NR2F1	POLR1B	SLC26A5	TME-M126A
ALMS1	CLCN7	DIAPH3	FTO	HOXB1	MGP	OPA1	POLR1C	SLC33A1	TME-M132E
ALX3	CLCNKA	DLX5	GAB1	HSD17B4	MIR96	OSBPL2	POLR1D	SLC44A4	TMIE

Tabla A11. Genes relacionados con la hipoacusia analizados mediante alguna de las pruebas genéticas identificadas en la revisión panorámica de la literatura científica (continuación).

Genes									
ALX4	CLCNKB	DMXL2	GALE	IARS2	MITF	OSTM1	POU3F4	SLC52A2	TMPRSS3
AMMECR1	CLDN14	DNAJC3	GATA3	IFNLR1	MPZL2	OTOA	POU4F3	SLC52A3	TMPRSS5
ANKH	CLDN9	DNMT1	GIPC3	IGF1	MSRB3	OTOF	PPIP5K2	SLITRK6	TNC
AP1S1	CLIC5	DSPP	GJA1	ILDR1	MT-CO1	OTOG	PRPS1	SMPX	TNFRSF11B
ATP1A3	CLPP	ECHS1	GJA1P1	JAG1	MT-CO3	OTOGL	PRRX1	SNAI2	TNFSF11
ATP2B2	CLRN1	ECM1	GJB1	KARS	MT-ND1	P2RX2	PTPN11	SNX10	TP63
ATP6V0A4	COCH	EDN3	GJB2	KARS1	MT-RNR1	PAX1	PTPRQ	SOST	TPRN
ATP6V1B1	COL1A1	EDNRB	GJB3	KCNE1	MT-TA	PAX2	RAF1	SOX2	TRIOBP
ATP6V1B2	COL2A1	ELMOD3	GJB4	KCNJ10	MT-TE	PAX3	RAI1	SOX9	TRMU
BCAP31	COL4A3	EPS8	GJB6	KCNQ1	MT-TH	PBX1	RDX	SOX10	TRRAP
BCOR	COL4A4	EPS8L2	GJC3	KCNQ4	MT-TI	PCDH15	RECQL4	SQSTM1	TSHZ1
BCS1L	COL4A5	ERAL1	GPRASP2	KITLG	MT-TK	PDE1C	REST	SPATA5	TSPEAR
BDP1	COL4A6	ERCC3	GPR98	KMT2D	MT-TL1	PDSS1	RIPOR2	SPNS2	TUBB4B
BRAF	COL9A1	ESPN	GPSM2	LARS2	MT-TS1	PDZD7	RMND1	SPTBN4	TWIST1
BSND	COL9A2	ESRRB	GRAP	LHFPL5	MT-TS2	PEX1	ROR1	STRC	TWNK
BTD	COL9A3	EYA1	GREB1L	LHX3	MYH9	PEX2	S1PR2	SUCLA2	TYR
C5ORF42	COL11A1	EYA4	GRHL2	LMX1A	MYH14	PEX5	SALL1	SYNE4	USH1C
CABP2	COL11A2	FAM65B	GRIP1	LOXHD1	MYO1A	PEX6	SALL4	TBC1D24	USH1G
CACNA1D	COLEC11	FBLN1	GRXCR1	LOXL3	MYO3A	PEX7	SEMA3E	TBL1X	USH2A
CATSPER2*	COQ6	FDXR	GRXCR2	LRP2	MYO6	PEX26	SERAC1	TBX1	WBP2
CCDC50	CRYM	FGF3	GSDME	LRP5	MYO7A	PHYH	SERPINB6	TBX22	WFS1
CD151	CRYL1 #	FGF10	GTF2IRD1	LRTOMT	MYO15A	PITX2	SF3B4	TCIRG1	WHRN
CD164	DCAF17	FGFR1	HARS	MAF	NARS2	PJVK	SIX1	TCOF1	XYLT2
CDC14A	DCDC2	FGFR2	HARS2	MAN2B1	NDP	PLEKHM1	SIX2	TCTN3	ZNF687
CDH23									

Nota **Tabla A11**: (*) STRCdel support (147). (#) GJB6del support (147).

Tabla A12. Mutaciones en genes relacionados con la hipoacusia analizadas mediante alguna de las pruebas genéticas identificadas en la revisión panorámica de la literatura científica.

Genes	Mutaciones							
COCH	c.1535T>C	c.1625G>A						
COL11A1	c.3816+2dup							
DFNA5	IVS+4A>G							
DIABLO	c.377C>T							
DSPP	c.52G>T							
GJB2	c.23+1G>A (IVS1+1G>A)	c.35delG	c.94C>T	c.99delT	c.107T>C	c.109G>A (p.V37I)	c. 155delTCTG	c.167delT
	c.176_ 191del16	c.176_197 del6	c.218A>G	c.231G>A	c.235delC	c.253T>C	c.257C>G	c.299_ 300del AT
	C.313_ 326del14	c.416G>A	c.427C>T	c.512insAA-CG	delG-JB6-D13S1830	p.E114G	p.Glu120del	p.M34T
	P.R143W	p.V198M						
GJB3	c.538C>T	p.V84I	p.R180X	c.547G>A	c.423delATT	c.497A>G	c.421A>G	
GJB6	GJB6-D13S1830	GJB6-D13S1854						
GPR98	c.10088_10091 delTAAG							
KCNQ4	c.2039C>T							
MAF	c.161C>T							
MT-CO1	m.7444G>A							
MT-RNR1	961delT+C(n) ins	mt.827A>G	mt.1005 T>C	mt.1095T>C	m.12201T>C	mt.1382A>G	mt.1494C>T	mt.1555A>G
	mt.3243A>G	mt. 7444G>A	mt.7445 A>G					
MT-TH	m.12201T>C							
MT-TL1	m.3243A>G							
MT-TS1	m.7445A>G	m.7505T>C	m.7511 T>C					
MYO7A	c.652G>A	c.731G>C						
MYO15A	c.1047C>A	c.8767C>T						
PRPS1	c.193G>A	c.259G>A	c.869T>C	c.916G>A				
SLC26A4	1693insA	c.227C>T	c.230A>T	c.259G>T	c.269C>T	c.281C>T	c.334C>T	c.349delC
	c.387delC	c.397T>A	c.404A>G	c.412G>T	c.439A>G	c.589G>A	c.679G>C	c.697G>C
	c.707T>C	c.749T>C	c.754T>C	c.812A>G	c.916_c.917 insG	c.919-2A>G (IV7-2A>G)	c.919.18T>G	c.920C>T
	c.1079C>T	c.1105A>G	c. 1115C>T	c.1149+3A>G	c.1160C>T	c.1174A>T	c.1181_1183 delTCT	c.1226G>A

Tabla A12. Mutaciones en genes relacionados con la hipoacusia analizadas mediante alguna de las pruebas genéticas identificadas en la revisión panorámica de la literatura científica (continuación).

Genes	Mutaciones							
	c.1229C>T	c.1246A>C	c. 1299C>T	c.1318A>T	c.1336C>T	c.1343C>T	c.1540C>T	c.1555_ 1556delAA
	c.1586T>G	c.1594A>C	c. 1634T>C	c.1673A>T	c.1707+5G>A	c.1717G>T	c.1746delG	c.1919G>A
	c.1975G>C	c.2000T>C	c. 2027T>A	c.2054G>T	c.2082delA	c.2086C>T	c.2107C>G	c.2162C>T
	c.2168A>G	c.9192A>G	IVS13+9 C>G	IVS14+1G>A	IVS14-1G>A	IVS14-2A>G	IVS15+5G>A	IVS16-6G>A
	p.G197R	p.H723R	p.L676Q	p.M147V	p.R409H	p.S252P	p.T94I	
TECTA	c.4525T>G							
TMC1	c.1030-2A>C	c.150delT	c. 1334G>A					
TMPRSS3	c.916G>A							

Anexo 4.2 Tablas de evidencia de la revisión sistemática sobre la utilidad diagnóstica, la eficacia, la efectividad y la seguridad clínica de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia

Tabla A13. Características de las publicaciones incluidas en la evaluación de la utilidad diagnóstica, la eficacia y efectividad y la seguridad clínica de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia.

Referencia	País	Financiación	Objetivo	Población y muestras biológicas	Intervención	Comparador	Genes y mutaciones (*)
Chen et al., 2014 (92)	China	Programa Nacional de Investigación Básica de China. Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China. Ministerio de Ciencia y Tecnología de China. Programa de Eastern Scholar de las Instituciones de Educación Superior de Shanghái.	Evaluar la eficiencia y la confiabilidad del método high-resolution melting analysis (HRMA) para el cribado de la hipoacusia neonatal a gran escala.	**Población:** 6.460 recién nacidos de China, de la etnia Han, nacidos en el hospital Xinhua de Shanghái. **Muestra biológica:** sangre de talón.	Análisis de genes individuales. Prueba genética basada en PCR o enzimas de restricción. **Nombre de la técnica:** *High-resolution melting analysis (HRMA).* Método basado en el principio de que las curvas de fusión de los fragmentos del ADN varían dependiendo de la composición de las bases.	Secuenciación directa.	**Genes:** GJB2. **Mutaciones:** c.109G>A, también denominada p.V37I (GJB2).
Chun et al., 2014 (93)	Corea del Sur	Empresa privada: GeneMatrix, Inc.	Evaluar el rendimiento diagnóstico del método *TheraTyper-GJB2*.	**Población:** 1.113 recién nacidos de Corea del Sur, atendidos en el Green Cross Reference Laboratory (Yongin, Corea del Sur). **Muestra biológica:** sangre de talón obtenida una hora después de nacer.	Análisis de genes individuales. Espectrometría de masas (MALDI-TOF MS) **Nombre de la técnica:** *Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) - based minisequencing assay (TheraTyper-GJB2).* Se trata de una técnica basada en espectrometría de masas para analizar pequeños fragmentos de ADN, incluyendo mutaciones específicas.	1) Control interno con estándares de referencia. 2) Secuenciación directa.	**Genes:** GJB2. **Mutaciones:** c.35delG, c.167delT y c.235delC (GJB2).

Tabla A13. Características de las publicaciones incluidas en la evaluación de la utilidad diagnóstica, la eficacia y efectividad y la seguridad clínica de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia (continuación).

Referencia	País	Financiación	Objetivo	Población y muestras biológicas	Intervención	Comparador	Genes y mutaciones (*)
Han et al., 2013 (85)	China	Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China.	Desarrollar un método simple para el cribado de alteraciones genéticas de alto riesgo en el desarrollo de hipoacusia neonatal.	**Población:** 1.181 recién nacidos de China, nacidos en el Hospital PLA General de Pequín (China). **Muestra biológica:** sangre de cordón umbilical obtenida mediante venopunción inmediatamente después de cortar el cordón umbilical.	Análisis de genes individuales. Prueba genética basada en PCR o enzimas de restricción. **Nombre de la técnica:** *Tetra-primer amplification refractory mutation system (Tetra-primer ARMS).* Se trata de una técnica que utiliza dos pares de primers (dos internos, dos externos) para amplificar dos alelos diferentes de un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en una sola reacción de PCR.	Secuenciación Sanger.	**Genes:** GJB2, SLC26A4, MT-RNR1. **Mutaciones:** c.235delC (GJB2), c.919-2A>G (SLC26A4), mt.1555A>G y mt.1494C>T (MT-RNR1).
Hao et al., 2018 (113)	China	Se declara que no se ha recibido financiación específica para este estudio.	Generar una plataforma de bajo coste, rápida, precisa y de alto rendimiento para el cribado genético neonatal.	**Población:** 142.417 recién nacidos de China, nacidos en uno de los 143 hospitales de Wuhan participantes. **Muestra biológica:** sangre de talón obtenida las primeras 72 horas desde el nacimiento.	Análisis de genes individuales. Prueba genética basada en PCR o enzimas de restricción. **Nombre de la técnica:** *Real-time PCR (RT-PCR)* con plataforma de genotipado Taqman-MGB	1) Secuenciación Sanger. 2) Tetra-primer ARMS PCR kit.	**Genes:** GJB2, SLC26A4, MT-RNR1. **Mutaciones:** c.235delC (GJB2), c.919-2A>G (SLC26A4), mt.1555A>G y mt.1494C>T (MT-RNR1).
He et al., 2018 (114)	China	N/D	Evaluar el método *bloodspot-based gene chip array* para el cribado genético poblacional.	**Población:** 2.500 recién nacidos de China, la mayoría de la etnia Han, nacidos en el Hospital General de Ningxia (China). **Muestra biológica:** sangre de talón.	Análisis de genes individuales. **Nombre de la técnica:** *Bloodspot-based gene chip array.* Se trata de una técnica genética de PCR basada en un *array*. La amplificación se hace mediante PCR multiplex utilizando la tecnología APEX (*arrayed primer extension*).	Secuenciación Sanger.	**Genes:** GJB2, GJB3, SLC26A4, MT-RNR1. **Mutaciones:** 35delG, 176_191del16, 235delC, 299_300delAT (GJB2); IVS7-2A>G, 2168A>G (SLC26A4); 538C>T (GJB3); 1555A>G, 1494C>T (MT-RNR1).

Tabla A13. Características de las publicaciones incluidas en la evaluación de la utilidad diagnóstica, la eficacia y efectividad y la seguridad clínica de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia (continuación).

Referencia	País	Financiación	Objetivo	Población y muestras biológicas	Intervención	Comparador	Genes y mutaciones (*)
Huang et al., 2016 (102)	China	Proyectos de Cooperación Tecnológica Internacional, provincia de Guizhou.	Analizar la frecuencia de cuatro trastornos genéticos en la provincia de Guizhou (China). Evaluar la eficacia de la técnica MALDI-TOF MS para la detección genética neonatal de cuatro trastornos genéticos.	**Población:** 515 recién nacidos de China, nacidos en el People's Hospital de Guizhou (China). **Muestra biológica:** sangre de cordón umbilical.	Análisis de genes individuales. **Nombre de la técnica:** *MALDI-TOF MS.* Se trata de una técnica basada en espectrometría de masas para analizar pequeños fragmentos de ADN, incluyendo mutaciones específicas. La amplificación del material genético se realizó mediante PCR (*locus specific primer extension reaction [iPLEX assay*]) y el análisis se realiza mediante espectrometría de masas.	Secuenciación Sanger.	**Genes:** GJB2, GJB3, SLC26A4, MT-RNR1. **Mutaciones:** N/D.
Li et al., 2017 (106)	China	Oficina de Ciencia y Tecnología de Dongguan. Programa Clave de Ciencia y Tecnología de Dongguan. Proyecto de Planificación Científica y Tecnológica de la Provincia de Guangdong.	Desarrollar una técnica basada en la tecnología PCR-reverse dot blot assay que sea más eficiente que las alternativas actuales y pueda servir en un programa de cribado para detectar mutaciones prevalentes en la población de China.	**Población:** 255 recién nacidos de China, nacidos en el Dongguan Children's Hospital (China). Los recién nacidos habían sido analizados previamente mediante MALDI-TOF-MS, 225 tenían alteraciones genéticas y 30 eran grupo control. **Muestra biológica:** sangre periférica.	Análisis de genes individuales. Prueba genética basada en PCR o enzimas de restricción. **Nombre de la técnica:** *PCR-reverse dot blot (RDB) assay.* Se trata de una técnica basada en un ensayo RDB a partir de la amplificación del ADN por PCR multiplex.	Secuenciación directa.	**Genes:** GJB2, GJB3, SLC26A4, MT-RNR1. **Mutaciones**: c.35delG, c.167delT, c.176_191del16, c.235delC, c.299-300delAT (GJB2); c.538C>T, c.547G>A (GJB3); c.281C>T, c.589G>A, IVS7-2A>G, c.2162C>T, c.2168A>G, c.1174A>T, c.1226G>A, c.1229C>T, IVS15+5G>A, c.1975G>C, c.2027T>A (SLC26A4); m.1555A>G, m.1494C>T (MT-RNR1).

Tabla A13. Características de las publicaciones incluidas en la evaluación de la utilidad diagnóstica, la eficacia y efectividad y la seguridad clínica de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia (continuación).

Referencia	País	Financiación	Objetivo	Población y muestras biológicas	Intervención	Comparador	Genes y mutaciones (*)
Sagong et al., 2013 (88)	Corea del Sur	Fundación Nacional de Investigación de la República de Corea. Ministerio de Educación, Ciencia y Tecnología de la República de Corea. Proyecto de Investigación y Desarrollo de Tecnología Sanitaria de la República de Corea. Ministerio de Salud y Bienestar de la República de Corea.	Evaluar la técnica SNaPshot minisequencing para el diagnóstico genético de mutaciones comunes en personas de Corea del Sur con hipoacusia.	**Población:** 139 recién nacidos de Corea del Sur, nacidos en el Hospital Universitario Nacional de Kyungpook (Corea del Sur). También se utilizan como controles 197 personas con audición normal (20-64 años). **Muestra biológica:** sangre periférica y células bucales.	Análisis de genes individuales. Prueba genética basada en PCR o enzimas de restricción. **Nombre de la técnica:** *SNaPshot minisequencing reaction.* En este estudio se realizó una amplificación de material genético por PCR multiplex y luego se analizó mediante SNaPshot en un secuenciador ABI 3130xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems, EE. UU.) y mediante el programario GeneMapper v3.7 (Applied Biosystems, EE. UU.).	Secuenciación Sanger.	**Genes:** GJB2, SLC26A4, MT-RNR1. **Mutaciones:** c.235delC (GJB2); m.1555A.G (MT-RNR1); c.439A.G, c.919-2A.G, c.1149+3A.G, c.1229C.T y c.2168A.G (SLC26A4).
Xiang et al., 2022 (145)	China	N/D	Desarrollar y validar una metodología basada en secuenciación masiva del genoma para identificar variantes genéticas e infecciones por CMV relacionadas con la hipoacusia.	**Población:** 1) 6 recién nacidos con alteraciones genéticas asociadas a la hipoacusia (en los genes SLC26A4, GJB2, MYO7A, MT-RNR1). 2) 51 recién nacidos. **Muestra biológica:** Gotas de sangre seca.	Secuenciación masiva del exoma o del genoma. **Nombre de la técnica:** secuenciación masiva del genoma de 92 parejas de gen-enfermedad (84 genes en total). Se trata de una técnica en la cual se secuencia completamente todo el material genético (incluyendo exomas y regiones no codificantes). La fragmentación del ADN se realizó mediante Covaris S220 (Covaris, Brighton). El ADN fragmentado se seleccionó mediante *beads*, y se generó una librería de ADN que fue secuenciada mediante el secuenciador MGISEQ-2000. El análisis informático se realizó mediante la herramienta ANNOVAR.	Secuenciación Sanger.	Genes: ABHD12, ACTG1, ADGRVI1, AIFM1, BCS1L, BSND, CABP2, CDC14A, CDH23, CEP78, CHD7, CIB2, CISD2, CLDN14, CLPP, CLRN1, COL11A2, DIAPH1, ESPN, ESRRB, EYA1, EYA4, FGF3, GATA3, GIPC3, GJB2, GPSM2, GRHL2, GRXCR1, GSDME, HSD17B4, ILDR1, KCNQ1, KCNQ4, LARS2, LHFPL5, LOXHD1, LROMT, MARVELD2, MITF, MPZL2, MYH9, MYO15A, MYO3A, MYO6, MYO7A, OTOA, OTOF, OTOG, OTOGL, PAX3, PCDH15, PDZD7, PJVK, POU3F4, POU4F3, PRPS1, PTPRQ, RDX, S1PR2, SIX1, SLC17A8, SLC26A4, SLC52A2, SLC52A3, SLITRK6, SMPX, SOX10, STRC, TBC1D24, TECTA, TIMM8A, TMC1, TMIE, TMPRSS3, TPRN, TRIOBP, USH1C, USH1G, USH2A, WFS1, WHRN, MT-RNR1, MT-TS1.

Tabla A13. Características de las publicaciones incluidas en la evaluación de la utilidad diagnóstica, la eficacia y efectividad y la seguridad clínica de las pruebas genéticas para el diagnóstico etiológico de la hipoacusia (continuación).

Referencia	País	Financiación	Objetivo	Población y muestras biológicas	Intervención	Comparador	Genes y mutaciones (*)
Yang et al., 2021 (139)	China	Se declara que no se ha recibido financiación específica para este estudio.	Desarrollar y validar una metodología basada en *multiplex PCR amplicon sequencing assay* para el análisis de alteraciones genéticas en los genes GJB2, SLC26A4 y MT-RNR1 en recién nacidos.	**Población:** 1) 103 recién nacidos, 93 con mutaciones genéticas de hipoacusia y 11 sin mutaciones genéticas de hipoacusia. 2) 300 recién nacidos. **Muestra biológica:** sangre periférica o gotas de sangre seca.	Análisis de genes individuales. **Nombre de la técnica:** *Multiplex PCR amplicon sequencing assay.*	Secuenciación Sanger.	**Genes:** GJB2, SLC26A4, MT-RNR1. **Mutaciones:** c.235delC, c.109G>A, c.299_300delAT, c.176_191del (GJB2); c.919-2A>G, c.1229C>T, c.1707+5G>A (SLC26A4); m.1555A>G (MT-RNR1).
Yuan et al., 2017 (110)	China	Programa Nacional de Investigación Básica de China. Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China. Fundación del Proyecto de Investigación de la Comisión de Salud y Planificación Familiar de la ciudad de Wuhan.	Desarrollar y validar un método de HRMA para detectar mutaciones en los genes GJB2, SLC26A4 y MT-RNR1.	**Población:** 101 recién nacidos de China, nacidos en el Hospital Infantil de Wuhan (China). **Muestra biológica:** sangre periférica.	Análisis de genes individuales. **Nombre de la técnica:** *High-resolution melting analysis (HRMA).* Método basado en el principio de que las curvas de fusión de los fragmentos del ADN varían dependiendo de la composición de las bases. El genotipado vía HRMA se realizó en un LightScanner 32 (Idaho Technology, EE. UU.). El análisis de los resultados se realizó mediante el programario LightScanner CALL-IT (Idaho Technology, EE. UU.).	Secuenciación Sanger.	**Genes:** GJB2, SLC26A4, MT-RNR1. **Mutaciones:** c.176_191del16, c.235delC (GJB2); IVS7-2A>G (SLC26A4); 1494C>T, 1555A>G (MT-RNR1).

Nota **Tabla A13**: N/D: no disponible. (*): en el apartado de mutaciones se indica el gen al que pertenece la mutación entre paréntesis.

Anexo 5. Evaluación de la calidad de los estudios

Tabla A14. Valoración del riesgo de sesgo y de las inquietudes sobre la aplicabilidad de la evidencia con el instrumento QUADAS-2 de los estudios sobre utilidad diagnóstica de las pruebas genéticas de hipoacusia.

Estudio	Riesgo de sesgo				Aplicabilidad		
	Selección de pacientes	Prueba índice	Prueba de referencia	Flujo y tiempos	Selección de pacientes	Prueba índice	Prueba de referencia
Chen 2014	Alto	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Chun 2014	Alto	Incierto	Incierto	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo
Han 2013	Alto	Alto	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Hao 2018	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
He 2018	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Huang 2016	Alto	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Li 2017	Alto	Alto	Alto	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo
Sagong 2013	Alto	Bajo	Alto	Alto	Alto	Bajo	Bajo
Xiang 2022	Alto	Alto	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Yang 2021	Alto	Alto	Alto	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo
Yuan 2017	Alto	Bajo	Incierto	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo