

Rubéola y sordera en Colombia: Hallazgos durante un tamizaje nacional en Institutos para sordos

Académica Martalucía Tamayo F^{1,2}; Natalia García¹, Nancy Gelvez M¹,
Lisbeth Morales¹, Silvia Florez² y David Medina²

Resumen

La sordera es el déficit sensorial más frecuente en el mundo y es la segunda enfermedad en frecuencia en países industrializados. Se calcula su frecuencia en 1 por cada 1000 o 2000 nacidos vivos. La Rubéola Congénita presenta una triada clásica que la define: Cardiopatía congénita, Sordera Sensorial (Uni o bilateral) y Malformaciones oculares. En estudios previos en población sorda institucionalizada en Colombia (del 2005 al 2006), ya habíamos determinado una frecuencia cercana al 25% de sordera causada por rubéola.

Metodología

Visita a instituciones para sordos, entrevista médica, análisis de historia clínica pre y postnatal, examen ocular con énfasis en F de Ojo y completa valoración médica Genética Clínica.

Resultados

Se evaluaron 1383 pacientes sordos institucionalizados en 10 ciudades colombianas entre 2005 y 2006, encontrándose un total de 463 positivos para

retinopatía en sal y pimienta (33,5%), en quienes pudo hacerse un diagnóstico de etiología por rubéola. Barranquilla, Medellín y Cartagena presentaron el porcentaje más alto de Rubéola Congénita.

Discusión-Conclusiones

Llama la atención la frecuencia global de rubéola como causa de sordera en nuestro país. De resaltar la correlación de síntomas durante el embarazo con retinopatía en sal y pimienta. Se relacionó la positividad de síntomas virales durante el embarazo con retinopatía rubeólica del hijo sordo en el 62,5% de los casos y, ausencia de ambos en el 29%; correlacionando perfecto en el 92% de los casos. La evaluación ocular cuidadosa con énfasis en el fondo de ojo, es un buen indicador de la etiología rubeólica de la sordera. Se propone un nuevo enfoque en la búsqueda de causas de sordera, basado en el examen ocular del individuo sordo, con énfasis en el fondo de ojo.

Introducción

La sordera es el déficit sensorial más frecuente en el mundo y es la segunda enfermedad en frecuencia en países industrializados. Se calcula su frecuencia en 1 por cada 1000 o 2000 nacidos vivos. Ha habido

¹ Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, P. Universidad Javeriana.

² Fundación Oftalmológica Nacional.

un cambio en las frecuencias a nivel mundial debido a la erradicación de la rubéola, vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo B, mejor conocimiento de efectos ototóxicos de medicamentos, cambio en el patrón de morbilidad de la TBC y aumento en frecuencia de sorderas genéticas^{1,2,3}.

La epidemiología es interesante y según datos basados en tamizajes neonatales, la sordera bilateral mayor de 35 dB es de 1 a 4:1.000 NV. Estos datos no incluyen las sorderas progresivas tempranas, que no se detectan en tamizajes neonatales. Se sabe que el 15-20% de las sorderas en niños se detectan en edad preescolar y en definitiva, se afirma que 1 de cada 650 a 2000 niños, tendrá algún tipo de sordera^{4,5,6}.

Los estudios de Das en 1996 en 339 niños sordos, muestran los siguientes datos estadísticos: 23% historia familiar positiva; 12.8% enfermedades perinatales; 8.2% infecciones congénitas; 6.5% meningitis bacteriana; 5.3% enfermedades cromosómicas; 5.3% enfermedades sindrómicas; 4.7% enfermedades misceláneas y 33.9% no conocidas.

Se cree que alrededor del 35 a 50% de los casos son sorderas genéticas y puede suceder que hasta el 80-90% no reporten familiares afectados. Las sorderas se dividen en Sindrómicas (30%) y No sindrómicas (70%). Dentro de las sorderas genéticas, se conocen en general estas frecuencias: El 75-80% son recesivas, el 20% dominantes, el 2 a 5% ligadas a X y alrededor del 1% mitocondriales^{7,8,9}.

La Rubéola Congénita presenta una triada clásica que la define: Cardiopatía congénita, Sordera Sensorial (Uni o bilateral) y Malformaciones oculares.

El síndrome de rubéola fetal presenta diversas manifestaciones oculares, como son: Iridociclitis en todos los casos; anomalías del Iris en todos los casos; cataratas en 30 a 80% de los casos; microftalmos en el 60%; retinopatía en 50 a 60% de los casos; nistagmus en el 30%; y estrabismo en el 30%. Uno de los signos oculares más sobresalientes en la Rubéola Congénita, es la catarata. Se presenta como una opacidad central densa, blanca perlada con periferia transparente, pero también puede verse como una opacidad densa total del cristalino. Usualmente es bilateral, pero el 20% es unilateral. Cuando hay infección viral temprana in útero, lo característico es que se produzca una alteración antes del cierre de la vesícula cristalina^{10,11}.

Por su parte, otras alteraciones sistémicas de la rubéola congénita, son: encefalitis, microcefalia,

RM, retardo de crecimiento intarauterino, púrpura trombocitopénica, hepatoesplenomegalia, ictericia obstructiva, pneumonitis intersticial, miocarditis y lesiones óseas radiolúcidas^{12,13,14}.

Justificación y antecedentes

En estudios previos ya habíamos buscado la rubéola como causa de sordera, mediante el análisis de historia clínica pre y postnatal, el examen físico general y evaluación detallada ocular enfatizando el fondo de ojo. La frecuencia detectada era interesante. Nuestro grupo de investigación venía realizando estudios de etiología de la sordera (Tamayo y cols., 1992) con base en un tamizaje nacional de institutos para sordos, en el que se evaluaron 16 institutos en 9 ciudades del país. También teníamos los datos de estudios sobre etiología de la limitación visual o ceguera (Tamayo y cols., 1992 y 1999), con base en la evaluación de instituciones en 17 ciudades en todo el territorio nacional (Tabla 1).

TABLA 1. Población con sordera que se había estudiado antes

Ciudades	n	%
Bucaramanga	171	12,4
Cúcuta	172	12,4
Cali	130	9,4
Medellín	302	21,8
Armenia	54	3,9
Pereira	92	6,7
Manizales	0	0,0
Cartagena	203	14,7
Santa Marta	128	9,3
Barranquilla	131	9,5
TOTAL	1383	100,0

De este modo, entre los 1.383 sordos evaluados en Colombia desde noviembre 2005 a mayo 2006, ya habíamos determinado una frecuencia de sordera causada muy posiblemente por rubéola, cercana al 25% (Tabla 2).

En Colombia, según el Sistema de Vigilancia (SIVIGILA) se notificó para el periodo 1997-2003 un total de 10.826 casos sospechosos de rubéola, de los cuales ingresaron al sistema de vigilancia de sarampión/rubéola (MESS) 492 casos (confirmados por laboratorio o clínicamente) en el mismo periodo;

TABLA 2. Etiología de Sordera en Colombia*

Etiología	n	%
Genética adquirida	608	35,44
Rubéola	256	14,93
Posible Rubéola	198	11,55
Toxoplasmosis	17	0,99
Otras posnatales	108	6,3
Desconocida	528	30,79
TOTAL	1715	100

* (26% Rubeola) Tamayo, et al. *Study of the Etiology of Deafness in an Institutionalized Population in Colombia. Am J Med Gene. 44: 405-408 (1992)*

Datos Estadísticos Globales.

de estos, en el Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) se confirmaron solo 229 casos de síndrome de rubéola congénita (SRC). La incidencia ha fluctuado entre 18.5 y 7.5/100.000 habitantes.

Por su parte, Panamá y Jamaica mencionan una incidencia de SRC que está entre 0.4 y 2.2 por 1000 nacidos vivos. Costa Rica y Brasil son los países que más casos reportan: 46 casos (0.5 por 1000 nacidos vivos) y 37 casos (0.01 por 1000 nacidos vivos) respectivamente, durante el año 2000. En Brasil se llevó a cabo un estudio de tamizaje neonatal para infecciones congénitas usando sangre seca del talón, estimándose una prevalencia de 1 en 1.443 para el SRC^{15,16,17}. De Colombia no existen datos reportados en la literatura científica indexada^{18,19,20}. Los costos de tratamiento de la rubéola congénita llegan a ser de \$US13.482 por año y entre \$US 50.000 a 63.990 en el transcurso de la vida en países de América como Jamaica, Barbados y Guyana. Con la política de vacunación masiva para erradicar la Rubéola y el SRC del país se calculan ahorros de \$US 107.329.037^{21,22,23,24}.

Esta suma podría ser mayor con la implementación de medidas de tamizaje visoauditivo si tenemos en cuenta que en la embriopatía por rubéola (EPR) estas alteraciones se encuentran en el 25% (cataratas) y el 80% (sordera) de los casos. Como lo demuestran estudios que no discriminan por etiologías, el impacto en salud podría ser aún mayor para el caso del tamizaje auditivo^{25,26,27}.

Marco teórico

Manifestaciones Clínicas y Fisiopatología de la Rubéola postnatal

El hombre es el único reservorio del virus y fuente de infección. La transmisión ocurre a través de las secreciones orales y por vía transplacentaria. Su transmisibilidad abarca un período de siete días antes de comenzar el brote cutáneo y por lo menos 4 días después de éste. Los anticuerpos maternos protegen durante los seis primeros meses de vida. El virus llega al cuerpo mediante la diseminación de gotas infectadas que son inhaladas y entran en contacto con el epitelio nasofaríngeo del huésped susceptible donde produce una infección local con multiplicación del virus e invasión del tejido ganglionar regional, lo cual ocurre en los primeros 3 a 6 días. Posteriormente ocurre una viremia que puede durar entre 6 y 20 días, durante la cual se establece la infección de la piel, tejidos del sistema retículo endotelial y órganos como hígado, riñón, sistema nervioso central, etc. (exantema y síntomas generales). Todo esto también coincide con la aparición de los anticuerpos (entre el 13° a 15° día).

El período de incubación es de 14 a 21 días. El período prodrómico que puede durar de 3 a 5 días, presenta un cuadro, catarral leve, febrícula, malestar, cefalea, anorexia, conjuntivitis, coriza, odinofagia, tos, adenopatías y enantema. Por último el período exantemático que tiene una duración aproximada de 3 días, caracterizado por la aparición del brote cutáneo que puede ser pruriginoso, especialmente en adultos. El brote se inicia en la frente y cara, diseminándose hacia abajo al tronco y las extremidades. Las lesiones son discretas y maculopapulares, pero pueden coalescer para producir un eritema difuso. Pueden ocurrir artralgias o artritis con una duración de 5 a 10 días, aunque pueden ser más prolongadas y confundirse con enfermedades reumáticas, sobre todo en mujeres jóvenes. El 25 a 50% de las infecciones por Rubéola son asintomáticas. En los niños la erupción es muchas veces el primer signo detectado. Las complicaciones de trombocitopenia (1:3500) y encefalitis (1:5000) ocurren entre dos y cuatro días de aparecida la erupción. Otras complicaciones de rara aparición son síndrome de Guillan Barré, miocarditis, neuritis óptica y aplasia medular^{28,29}.

Síndrome de Rubéola Congénita y Embriopatía por Rubéola

En los países donde la vacunación antirubeólica no es obligatoria un alto porcentaje de mujeres en edad fértil es susceptible de padecer esta infección y transmitirla por vía vertical. La infección placentaria durante el primer trimestre del embarazo produce compromiso fetal en más de un 50% de los casos, abarcando distintos órganos y persistiendo el virus hasta el nacimiento, cuando puede encontrarse en faringe, recto y orina del recién nacido. Puede provocar el aborto en los primeros meses del embarazo, aunque en ocasiones, no produce ninguna manifestación, dando lugar a recién nacidos normales. Sin embargo, de acuerdo al momento de la infección en el embarazo, los defectos pueden ser múltiples^{4,7,30}.

Las manifestaciones clínicas pueden clasificarse en:

- **Manifestaciones transitorias (SRC):** propias de la infección viral persistente. Comprenden hepatoesplenomegalia, púrpura (19% y 17% de los casos respectivamente), hepatitis, ictericia, lesiones dérmicas, erupción crónica, adenomegalias, neumonía intersticial, diarrea, miocarditis y meningoencefalitis (10%). Todas estas manifestaciones son autolimitadas y ceden en días o semanas.
- **Manifestaciones permanentes (EPR):** propias de los defectos producidos en el momento de la organogénesis. La Rubéola adquirida en los dos primeros meses de la gestación presenta cardiopatías congénitas en el 45-50% de los casos (ductus arterioso, estenosis de la válvula pulmonar, estenosis de la arteria pulmonar, estenosis aórtica y tetralogía de Fallot). La retinopatía es el hallazgo más importante; también se encuentran cataratas en el 25%, microftalmía y glaucoma. En el sistema nervioso central, la microcefalia (27%), el retraso motor y la discapacidad mental (13%) están asociados a la meningoencefalitis presente en el recién nacido. Otra manifestación muy frecuente de la Rubéola es la sordera (60-80% de los casos). También presentan bajo peso al nacer definido como <2500 grs el 23%. El estudio realizado por Rittler y cols en 3.883.165 nacimientos consecutivos en Latinoamérica, de los cuales 43 tenían EPR, concuerda con estos porcentajes.

- **Manifestaciones tardías:** sordera progresiva en el tiempo, endocrinopatías (hay mayor incidencia de diabetes tipo 1, hipertiroidismo e hipotiroidismo), daño ocular y progresión del daño en el sistema nervioso central.

Tiempo de Exposición prenatal y manifestaciones Clínicas:

- Enfermedad cardiaca: 3-9 semanas
- Hallazgos oculares: 4-9 semanas (pico a la 8a semana)
- Sordera: 7-16 semanas
- Retardo Psicomotor: 7-16 semanas

Metodología

El tamizaje incluyó un primer contacto con instituciones para sordos en ciudades fuera de Bogotá. Se realizaba la visita correspondiente y se iniciaba con una entrevista médica por parte del genetista del grupo, análisis de historia clínica pre y postnatal, enfatizando las que reportaran antecedentes de rubéola en el embarazo o algún indicio de infección viral prenatal.

A continuación había una valoración ocular con énfasis en Fondo de Ojo de todos los estudiantes sordos de cada instituto, para detectar casos con alteraciones oculares. Seguía una completa valoración médica general y de genética clínica, que definía cada caso.

Resultados

Se evaluaron 1383 pacientes sordos institucionalizados en 10 ciudades del territorio colombiano desde Noviembre del 2005 a Mayo del 2006. Un total de 463 fueron positivos para retinopatía en sal y pimienta, lo que corresponde a un 33,5% (Figura 1 y Tablas 3 y 4).

TABLA 3. Etiología de la Sordera 2005-2006

Etiología	n	%
Rubéola	463	33,5
Toxoplasma	3	0,2
Otras causas	917	66,3
TOTAL	1715	100

TABLA 4. Frecuencia de Rubéola por Ciudadad 2005- 2006 (N=463)

Ciudades	n	%
Bucaramanga	64	13,8
Cúcuta	23	5,0
Cali	35	7,6
Medellín	118	25,5
Armenia	15	3,2
Pereira	30	6,5
Manizales	0	0,0
Cartagena	77	16,6
Santa Marta	44	9,5
Barranquilla	57	12,3
TOTAL	463	100

Se evaluó la proporción por ciudades, en donde se evidencia que Barranquilla, Medellín y Cartagena, presentan el porcentaje más alto de Rubéola Congénita, correlacionado con el número de pacientes evaluados (Tabla 5).

TABLA 5. Proporción de Rubéola por Ciudades 2005-2006 (n = 1383)

Ciudades	n Total	n Rubéola	% Rubéola
Bucaramanga	171	64	13,8
Cúcuta	172	23	13,4
Cali	130	35	26,9
Medellín	302	118	39,1
Armenia	54	15	27,8
Pereira	92	30	32,6
Manizales	0	0	0,0
Cartagena	203	77	37,9
Santa Marta	128	44	3,4
Barranquilla	131	57	43,5
TOTAL	1383	463	33,5

Se realizó la correlación de fondo de ojo con los antecedentes de rubéola en el embarazo, de acuerdo a la historia clínica y a la encuesta de la entrevista inicial. Se tomó una muestra de 88 pacientes que tenían historia clínica muy completa. Entre ellos, se encontraron antecedentes positivos más fondo de ojo positivo en el 62,5% de los casos; antecedentes negativos con fondo de ojo negativo en el 29,5 % de los casos; y solo en dos pacientes no se encontraron datos (Tabla 6).

TABLA 6. Correlación del Diagnóstico Ocular de Rubéola Vs Antecedente (N=88)*

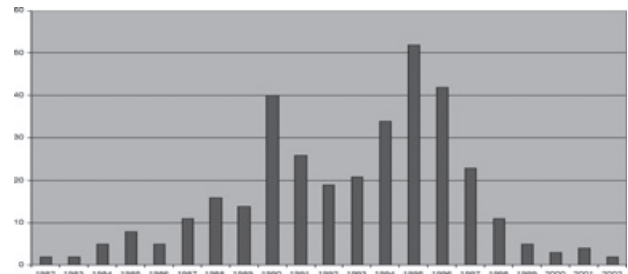
	Ant. Positivo	%	Ant. Negativo	%	Ant. NS/NR	%
FO Positivo	55	62,5	26	29,55	2	2,27
FO Negativo	5	5,7	N.A		N.A	
TOTAL	60		26		2	88

* HC COMPLETA y ENCUESTA

Igualmente, se realizó el análisis por edades teniendo en cuenta el año de nacimiento de cada afectado. En esto, se encontraron 2 picos importantes que correspondieron a los individuos sordos nacidos en 1990 y los nacidos en 1995 (Gráfico 1); lo cual según lo reportado por el boletín epidemiológico nacional, número 9 de 1996, dichos picos se corresponden con los brotes de rubéola del año 1989 y 1994 respectivamente.

GRÁFICO 1.

Frecuencia de Sordos por Rubéola por años 1982 a 2002-(N=345)



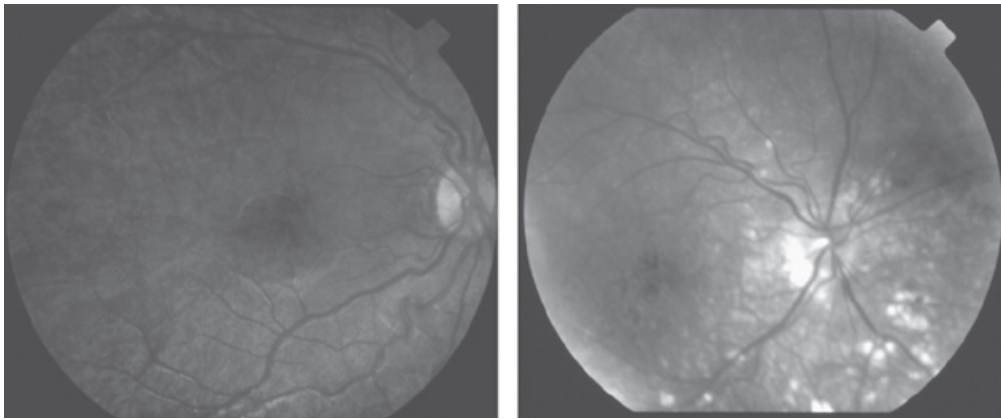
Discusión

Dentro de la población examinada, es de resaltar la frecuencia observada de casos causados por rubéola. De 463 individuos sordos, fueron positivos para retinopatía en sal y pimienta el 33,5% (Figura 1). Es claro que la retinopatía en sal y pimienta es una lesión patognomónica secundaria a la infección prenatal por el virus de la rubéola, que suele estar presente en la mayoría de los casos, aunque no en todos. Esta proporción es relevante y debe ser tomada en cuenta, dado que la presencia de sordera con esta clase de retinopatía, ya es sugestiva del diagnóstico etiológico de Rubéola Congénita.

Ahora bien, cabe resaltar que se hubiera evidenciado el mayor porcentaje de casos en Barranquilla,

FIGURA 1.

Fotos de FONDO DE OJO con retinopatía en SAL Y PIMIENTA. Dos aspectos clásicos de alteración retiniana por rubéola.



Medellín y Cartagena. Esto indicaría que dichas regiones ameritan un control, búsqueda y vigilancia epidemiológica mayor para esta patología.

Resalta la relación que se evidenció entre antecedentes positivos de síntomas durante el embarazo y la presencia de retinopatía en sal y pimienta al fondo de ojo, en el 62,5% de los casos. Este resultado estaría mostrando que la evaluación ocular cuidadosa con énfasis en el fondo de ojo, es un buen indicador de la etiología rubeólica de la sordera. Parece correlacionar perfecto en el 92% de los casos; observándose en el 63% ambas positivas y en el 29% ambas negativas.

Es importante discutir sobre los 2 picos observados en el Gráfico 1, correspondientes a los individuos sordos por rubéola nacidos en 1990 y 1995. Si se busca la información de las epidemias registradas en Colombia, lo interesante es que esos picos corresponden perfectamente con los brotes de rubéola reportados en el boletín epidemiológico nacional, número 9 de 1996, para los años 1989 y 1994.

Todo lo anterior, indica que nuestro diagnóstico etiológico es acertado en estos casos clasificados como causados por rubéola. Por lo tanto, avala nuestra metodología que propone un NUEVO ENFOQUE en la búsqueda de causas de sordera. En un estudio etiológico de la sordera en Colombia, resulta absolutamente definitivo el examen ocular, en especial, la valoración de la retina. Allí se definen los criterios diagnósticos más frecuentes de rubéola: Retinopatía en sal y pimienta, con o sin catarata y microftalmos. Lo demás, se evidenciará al examen físico cuidadoso que se le adicione al estudio y el análisis de antecedentes.

El Síndrome de Rubéola Congénita en Colombia es una patología que se pretende erradicar por todas las complicaciones dadas en la misma. Sin embargo actualmente las frecuencias reales de rubéola en Colombia, carecen de un soporte estadístico adecuado que pueda definir políticas claras de promoción y prevención. Esta aproximación inicial en la búsqueda de la etiología de la Sordera en personas sordas institucionalizadas, demuestra que tenemos una herramienta robusta para la evaluación y definición de casos, si enfatizamos en la evaluación oftalmológica; ésta debe estar encaminada a detectar las alteraciones clásicas de la rubéola y así determinar la frecuencia real dentro de la población sorda en Colombia.

Proponemos que se implemente un programa continuado de tamizaje visual mediante examen de fondo de ojo para las personas sordas en Colombia, con el fin de identificar los casos de rubéola congénita, a través de las siguientes evaluaciones:

Examen Ocular

El médico Retinólogo entrenado debe evaluar mediante el fondo de ojo por oftalmoscopia indirecta a todos los individuos sordos seleccionados, en la búsqueda de alteraciones retinianas sugestivas de rubéola congénita (retinopatía en sal y pimienta) y mediante lámpara de hendidura, para la valoración de cataratas y detección de otras posibles alteraciones oculares asociadas a rubéola.

Historia Clínica Genética

Debe realizarse una historia clínica completa, con el fin de establecer antecedentes claros sobre rubéola y documentar adecuadamente las manifestaciones clínicas.

Medición Serológica - Títulos de IgM

A los niños sordos menores de 1 año de edad inscritos en programas de atención maternal, se les debe realizar la medición de IgM para descartar la presencia de títulos altos y confirmar la rubéola como causa de la sordera.

Pero además deben implementarse programas de detección temprana de Rubéola Congénita:

Al examen del Recién Nacido, hay que estar atentos a la presencia de:

- Cataratas (Examen con lámpara de hendidura).
- Glaucoma.
- Cardiopatía congénita (Examen con fonendoscopio en búsqueda de alteraciones a nivel de ruidos cardiacos y soplos).
- Compromiso Auditivo (Descartar anomalías anatómicas del oído, con potenciales auditivos, etc.).
- Retinopatía Pigmentaria (Electroretinograma).

Tamizajes neonatales de sordera

Según las recomendaciones aplicadas a nivel mundial, lo ideal es practicarlo con **emisiones otoacústicas**, ya que estas miden el estado de la cóclea. Es un método indirecto no invasivo que aunque no da suficiente información para predecir umbrales auditivos, si es apto para tamizaje neonatal, siempre y cuando el oído medio este sano. Todo tamizaje estaría justificado cuando se conoce el efecto del diagnóstico temprano de la sordera (<6 meses) Vs. el tardío (>6 meses -18m-). El pronóstico de lenguaje y habilidades cognitivas y de comunicación varía mucho entre uno y otro. Queda claro que todo programa de esta índole, debe tener una evaluación ocular complementaria en todo recién nacido; máxime cuando se detecta sordera congénita.

A pesar que la OMS calcula que nacen 100.000 infantes al año en el mundo con el Síndrome de Rubéola Congénita (SRC) y Embriopatía por Rubéola

(EPR), es probable que lo que consideremos en nuestro medio como un evento raro, no sea mas que el resultado de un pobre programa de tamizaje neonatal y un déficit en el sistema de diagnóstico y reporte de casos. Con la implementación de la vacunación masiva se nos presenta una oportunidad para corregir estas deficiencias y lograr un impacto en la salud de la población infantil. Pero indudablemente aun falta mucho por hacer.

Agradecimientos

A los niños y adultos tamizados en estos años de trabajo. A profesores, padres y acudientes. A otros colaboradores de años anteriores en estos estudios: Silvia Plaza, Marcela Rodríguez, Margarita Olarte, Greizy López, Jaime Bernal, Vicente Rodríguez, Gustavo Tamayo y Juan C. Silva.

Bibliografía

1. Web page (2005): http://epi.meei.harvard.edu/****poberoi/chapter5.pdf.
2. Web page (2005)
3. Web page (2005)
4. International Consortium for the study hereditary Clasificación etiológica de las sorderas. Am J. Hum. Genet.69:923-935,2001
5. Davenport SLH., (1990): Deafness. En: Buyse ML (Editor) Birth defects encyclopedia. Center for Birth defects information services, Inc, Blackwell Scientific publications, Massachusetts, pag 488.
6. McKusick Victor (1990): Mendelian Inheritance in man. Ninth edition. The Johns Hopkins University Press.
7. Nance W.E., Mc Connell FE.(1974): Status and prospects of research in hereditary deafness. Adv Hum. Genet., 4: 173-250.
8. Konigsmark B.W. and Gorlin RJ.(1976): Genetic and metabolic deafness. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
9. Fraser GR.(1976): The causes of profound deafness in childhood. The Johns Hopkins University Press, Baltimore.
10. Tsuiki T and Murai S. (1971): Familial incidence of streptomycin hearing loss and hereditary weakness of the coclea. Audiology 10: 315-322.
11. Schein J.D. (1980): Childhood hearing loss: Epidemiology and implications. En: Genetic and environmental hearing loss: Syndromic and Non syndromic. Birth Def Orig. Art. Ser. Vol XVI,7:3-7.
12. Ruben R.J. (1980): Pathogenesis of hereditary inner ear Abnormalities in animals. En: Genetic and environmental hearing loss: Syndromic and Non syndromic. Birth Defects Orig. Art. Ser. Vol XVI, 7: 29-34.
13. Nance W.E. (1980): Nonsyndromic Deafness. En: Genetic and environmental hearing loss: Syndromic and Non syndromic. Birth Defects Orig. Art. Ser. Vol XVI, 7: 35-46.

14. Fraser G.R. (1971): The role of Genetic Factors in the causation of human deafness. *Audiology*, 10: 212-221.
15. Tamayo ML., Tamayo GE., Bernal JE., Frias JL. (1992): A study of the etiology of deafness in an institutionalized population in Colombia. *Am. J. Med. Genet.*, Vol 44,;405-408.
16. Tamayo ML., Bernal JE., Tamayo GE., Frias JL., Alvira GM., Vergara O., Rodriguez V., Uribe JI., Silva JC. (1991): Usher syndrome: results of a screening program in Colombia. *Clin. Genet.*, 40: 304-311.
17. Lindenov H. (1945): The etiology of deaf-mutism with special reference to hereditary. *Op. Ex. Domo. Biol. Hered. Hum. Univ. Hafnienensis* 8: 1-268.
18. Fraser G.R. (1964): Profound childhood deafness. *J. Med. Genet.* 1: 118-151.
19. Taylor IG., Hine WD., Brasier U.J., Chiverallsk K., Morris T. (1975): A study of the causes of hearing loss in a population of deaf children with special reference to genetic factors. *J. Laryngol Otol* 89: 899-914.
20. Rose SP., Conneally PM., Nance WE. (1977): Genetic analysis of childhood deafness. En: Bess FH (ed): "Childhood deafness". New York, Grune & Stratton. pp 19-35.
21. Coplan J. (1987): Deafness: ever heard of it?. Delayed recognition of permanent hearing loss. *Pediatrics* 79 (2): 206-213.
22. Johnson A., Ashurst H., (1990): Screening for sensorineural deafness by health visitors. *Arch Dis Child* 65: 841-845.
23. Mengel MC., Konigsmark BW., Berlin CI., McKusick VA. (1967): Recessive early onset neural deafness. *Acta Otolaryngol* 64: 313-326.
24. Bleber FR. (1991): Deafness (sensorineural) recessive early onset. En: Buyse ML.(Ed): *Birth Defects Encyclopedia*. Center for Birth Defects information services Inc, Blackwell Scientific Publications, Massachusetts, pp 490.
25. Chung CS., Robison OW., Morton NE. (1969): A note of deaf mutism. *Ann Human Genet* 23: 357-366.
26. Smith AB., (1939): Unilateral hereditary deafness. *Lancet* 2: 1172-1173.
27. Bieber FR., (1990): Deafness dominant low frequency. En: Buyse ML.(Ed): *Birth Defects Encyclopedia*. Center for birth defects information services inc., Blackwell Scientific Publications, Massachusetts, pp 493.
28. Bieber FR., (1990): Deafness (sensorineural) midfrequency. En: Buysue ML(Ed): *Birth Defects encyclopedia*. Center for birth defects information services inc., Blackwell Scientific Publications, Massachusetts. pp 489.
29. Bergstrom LV. (1990): Otosclerosis. En: Buyse ML(Ed): *Birth Defects Encyclopedia*. Center for birth defects information services inc and Blackwell Scientific Publications, Massachusetts, pp 1343.
30. Davenport SL. (1990): Deafness with perilymphatic gusher. En: Buyse ML(Ed): *Birth Defects Encyclopedia*. Center for birth defects information services inc and Blackwell Scientific Publications, Massachusetts, pp 492.