



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ANÁLISIS DE CASOS CON DIAGNÓSTICO DE MICROTIA
AISLADA EN EL HIMFG DEL 2007 AL 2015

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

GENÉTICA MÉDICA

P R E S E N T A

DRA. GABRIELA AZUCENA ARENAS PÉREZ

DIRECTORA DE TESIS: DRA. VERÓNICA FABIOLA MORÁN
BARROSO

ASESORA DE TESIS: DRA. CONSTANZA GARCÍA DELGADO



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**



**TUTORA DRA. VERÓNICA FABIOLA MORÁN BARROSO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE GENÉTICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**ASESORA DRA. CONSTANZA GARCÍA DELGADO
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE GENÉTICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

Dedicatorias:

A mi familia que me ha brindado su apoyo incondicional a lo largo de toda mi carrera profesional.

Índice

Resumen	5
Marco teórico	7
Microtia	7
Definición	7
Epidemiología de la microtia	7
Malformaciones congénitas	7
Etiología de las malformaciones.....	8
Herencia mendeliana	11
Pabellón auricular	12
Embriología del pabellón auricular	12
Anatomía del pabellón auricular	15
Malformaciones del pabellón auricular	16
Abordaje multidisciplinario del paciente con microtia.....	21
Etiología.....	27
Planteamiento del problema	29
Pregunta de investigación	29
Justificación	29
Objetivos	29
Objetivo general	29
Objetivos específicos	29
Material y métodos	30
Diseño de estudio:	30
Criterios de inclusión.....	30
Criterios de exclusión.....	30
Criterios de eliminación.....	30
Metodología	30
Consideraciones éticas	31
Descripción de variables	31
Definiciones operacionales	31
Resultados	32
Análisis de casos familiares con microtia aislada con o sin apéndices preauriculares.	36
Discusión	41
Conclusión	52
Bibliografía	54
Anexos	58
1. Hoja de recolección de datos	58
2. Consentimiento informado para toma de fotografías	60

Resumen

Introducción: La microtia (MIM%600674) es una malformación del oído externo con expresión variable amplia, que puede ir desde una hipoplasia con anomalías estructurales mínimas hasta la malformación total del oído o ausencia completa también llamada anotia. Tiene una incidencia de 1 en 3000 RNV. La incidencia en México es mayor con 1 en 500 nacimientos. Se presenta con mayor frecuencia de forma unilateral (60%), afectado en mayor proporción el lado derecho, con una proporción hombre mujer de 2:1. En 80% de los casos puede acompañarse de atresia del conducto auditivo externo (CAE) lo que puede originar hipoacusia conductiva, presente en más del 80% de los pacientes con microtia. La aurícula deriva embriológicamente de los arcos faríngeos, el proceso de formación de ésta es orquestado por genes como *HOX*, *SIX*, *EYA1* y puede ser modificado por factores ambientales, lo que sustenta la etiología multifactorial de la microtia. En algunas familias con múltiples afectados se ha sugerido tanto herencia autosómica dominante como recesiva. El diagnóstico de microtia es clínico, como parte del abordaje multidisciplinario, se debe realizar estudios complementarios como ultrasonido renal y radiografía de columna completa para descartar la asociación con otras malformaciones o una presentación como parte de un síndrome bien conocido, el más frecuente, el espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV). El conocer las bases genéticas de microtia es relevante ya que causa discapacidad auditiva y repercusiones estéticas en los pacientes.

Planteamiento del problema: La formación del oído es un evento complejo en que intervienen múltiples vías de señalización, además de ser alterado por factores ambientales. La contribución ambiental en la etiología de la microtia ha sido estudiada, mientras que la genética no se ha descrito con exactitud.

Pregunta de investigación: ¿Cuál es el fenotipo de la microtia aislada (MA) y familiar en el HIMFG de 2007-2015?.

Justificación: La microtia crea discapacidad auditiva en la mayoría de los casos y un problema estético que afecta la esfera psicosocial del paciente. México es uno de los países con una incidencia mayor de casos de microtia por lo que es relevante conocer la epidemiología y delinear el fenotipo de los pacientes. La información que se obtenga servirá para identificar los casos familiares, para planear en un futuro y de ser posible llevar a cabo estudios genómicos para identificación de las bases genéticas de la microtia aislada y los genes que participan en ella.

Objetivo general: Describir el fenotipo de la microtia aislada (MA) con o sin apéndices preauriculares del HIMFG que ingresaron del 2007 a 2015. **Objetivos específicos:** 1. Identificar el fenotipo de los pacientes con MA que ingresaron al HIMFG entre 2007 y 2015. 2. Describir y analizar casos esporádicos y familiares de microtia. 3. Describir y analizar los factores de riesgo identificados de los casos esporádicos y familiares. 4. Comparar los resultados con lo descrito en la literatura.

Material y métodos: Diseño de estudio: Observacional, Descriptivo, Transversal y Retrospectivo. **Criterios de selección: Inclusión:** 1. Pacientes con MA de cualquier género, casos esporádicos y familiares que hayan ingresado al HIMFG entre el 2007-

2015. 2. Pacientes con microtia y apéndices preauriculares exclusivamente, de cualquier género, casos esporádicos y familiares que hayan ingresado al HIMFG entre el años 2007-2015. **Criterios de exclusión** 1. Pacientes con microtia asociada a otras malformaciones o sindrómica. 2. Los expedientes clínicos no contaron con información completa o ilegible.3. Pacientes que ingresaron antes del año 2007 o después **Criterios de eliminación** 1. No se encuentre el expediente. Los expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión se revisaron para el llenado de la hoja de recolección de datos. Con la información obtenida se realizó análisis por porcentajes.

Resultados: Se analizó un total de 242 (100%) expedientes, se eliminaron 140 (57%) porque no cumplieron con los criterios de selección. De MA se encontraron 24 (9%), microtia sindrómica 34 (14%) y microtia asociada a otras malformaciones 34 (14%). Diez registros se encontraban repetidos por lo que el total de expedientes analizados fue de 92 a los que se realizó hoja de recolección de datos. De los 24 pacientes con MA (6/24; 25%) fueron casos familiares. En relación al género de los pacientes, 8 (8/24; 33%) fueron femeninos y 16 (16/24; 66%) masculinos. La edad media al diagnóstico fue de 8 años. En relación a la lateralidad 20 (2/24; 83%) fue unilateral con predominio derecho (11/20; 55%). Microtia bilateral estuvo presente en (4/24; 16%). Los factores de riesgo presentes fueron la nacionalidad mexicana (24/24 100%), la escolaridad menor a 12 años (16/24; 66%) peso al nacer <2 500g (2/24; 8%) tabaquismo materno (1/24; 4%) y DM2 materna (1/24; 4%).

Discusión Los porcentajes de MA relacionados con la presentación unilateral fue de predominio derecho y la relación hombre mujer de 2:1 coinciden con lo reportado en la literatura. En relación a los 6 casos familiares los patrones de herencia sugieren tanto patrón autosómico dominante, autosómico recesivo o multifactorial. Llama la atención que el mayor porcentaje corresponde a casos sindrómicos y asociado a malformaciones con un total de 68 casos de 92 que corresponde a 73% contra 24 casos de MA de 92 pacientes que corresponde a 26% de los casos, mientras el porcentaje más bajo reportado en la literatura de MA fue de 37%.

Conclusiones: En la MA hay que considerar los conceptos clásicos en genética clínica de heterogeneidad, pleiotropismo, penetrancia y expresividad variable, sin embargo en la era postgenómica el estudio de ésta deberá dirigirse hacia estudios de genoma/exoma para poder dilucidar su etiología genética.

Marco teórico

Microtia

Definición

La microtia (MIM %600674) es una malformación del oído externo con expresión variable amplia, que puede ir desde una hipoplasia con anomalías estructurales mínimas hasta la malformación total del oído o ausencia completa también llamada anotia. (Llano-Rivas, González-del Angel, del Castillo, Reyes, & Carnevale, 1999) (Aguinaga-Ríos, Frías , Arenas-Aranda, & Morán-Barroso, 2014) (Luquetti, Heike, Hing, Cunningham, & Cox, 2011) (Cox C, Camci, Vora, Luquetti, & Turner, 2014) La definición operacional de microtia incluye la disminución de la longitud y anchura del pabellón auricular por debajo de 2DE de la media, en casos más graves se pierde la morfología del pabellón auricular. (Hunter, Frias , Gillessen-Kaesbach, Hughes, Lyons Jones, & Wilson, 2008) La microtia puede acompañarse del la atresia del conducto auditivo externo (CAE) a lo cual se le da el nombre de microtia-atresia (MIM %251800).

Epidemiología de la microtia

La incidencia es de 1 en 500 a 3000 recién nacidos vivos. Se puede acompañar de atresia del conducto auditivo externo en 80% de los casos, con incidencia de 1 en 10 000 a 20 000. La incidencia de microtia en México es mayor que en otros países con 1 en 500 recién nacidos vivos. Existen poblaciones que presentan una mayor incidencia, como Japón, población hispana y nativos americanos. (Llano-Rivas, González-del Angel, del Castillo, Reyes, & Carnevale, 1999)

Se presenta con mayor frecuencia de forma unilateral (60%), afectado en mayor proporción el lado derecho, ocurre de manera predominante en hombres con una proporción hombre mujer de (2:1). Más del 80% de los pacientes puede presentar hipoacusia conductiva del lado afectado. (Aguinaga-Ríos, Frías, Arenas-Aranda, & Morán-Barroso, 2014) El primer estudio epidemiológico sobre microtia fue realizado en Japón y publicado en 1974 por Fukuda, quien encontró un total de 891 pacientes, 71% de masculinos afectados, la mayor proporción unilateral en un periodo de 11 años. (Fukuda, 1974) En Italia se reportó una incidencia de 1.46 en 10 000 RNV, con una frecuencia de 22% de anotia entre los años 1983 y 1992. En el 66% de los casos se trató de un defecto aislado, mientras que el 27% fueron bebés con múltiples malformaciones. (Mastroicovo, Corchia, Botto, Lanno, Zampino, & Fusco, 1995) Luquetti realizó una revisión sistemática para determinar la frecuencia de la microtia alrededor del mundo. Se evaluaron 92 programas de reportes de defectos congénitos encontrando una prevalencia calculada de 2.06 por 10 000 nacimientos. (Varela Luquetti, Leoncini, & Mastroiacovo, 2011)

Malformaciones congénitas

Las malformaciones congénitas son anomalías primarias que producen una alteración morfológica de un órgano, parte de un órgano o región corporal y que ya se encuentran presentes al momento del nacimiento. (Aviña Fierro & Tastekin, 2008) Resultan de un proceso intrínseco patológico durante la embriogénesis. (Stevenson & Hall, 2006) Afectan

a 3% de los recién nacidos vivos (RNV). (Carmichael, 2014) Las estructuras pueden tener una configuración defectuosa, incompleta o ausente y son resultado de un proceso anormal durante la organogénesis entre la 2ª y 8ª semana del desarrollo. (Aviña Fierro & Tastekin, 2008)

Las malformaciones congénitas se clasifican en malformaciones mayores y menores. Las **malformaciones mayores** tienen consecuencias médicas y sociales, presentan una incidencia mayor al 1% en la población. (Stevenson & Hall, 2006) Las **malformaciones menores** son alteraciones estructurales que no ponen en peligro la vida, pueden tener repercusiones estéticas; están presentes en el 15% de los RNV. Su incidencia es mayor en recién nacidos pretérmino y con restricción en el crecimiento intrauterino. La presencia de dos o más malformaciones menores es una indicación de la existencia probable de una malformación mayor o síndrome genético coexistente. (Stevenson & Hall, 2006)

Etiología de las malformaciones

Con métodos clínicos y paraclínicos se puede llegar a identificar aproximadamente la mitad de las causas de malformaciones en los recién nacidos. (Stevenson & Hall, 2006) En la (Tabla 1) se presentan las distintas etiologías y el porcentaje que representan.

Tabla 1 Etiología de las malformaciones congénitas. (Stevenson & Hall, 2006)

Etiología de malformaciones congénitas en recién nacidos	
Causa	Porcentaje
Genética	15-25
Cromosómica	10-15
Monogénica	2-10
Multifactorial	20-25
Ambiental	8-12
Enfermedades maternas	6-8
Uterina o placentaria	2-3
Drogas y químicos	0.5-1
Embarazo gemelar	0.5-1
Desconocido	40-60

El 20-25% de todas las malformaciones congénitas aisladas tienen un patrón de herencia multifactorial que representa la interacción entre el genotipo de múltiples *loci* llamado efecto poligénico o multigénico, que elevan o disminuyen la susceptibilidad a la enfermedad, combinada con exposiciones ambientales que pueden desencadenar, acelerar o exacerbar la enfermedad o proteger contra ella. (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2008)

Una causa ambiental se define como cualquier factor no genético que aumente el riesgo de malformaciones congénitas al individuo expuesto. Entre ellas están los factores nutricionales que incluyen la deficiencia de ácido fólico, las enfermedades maternas como la diabetes, la exposición a drogas prenatales como la talidomida, exposición laboral a agentes químicos del tipo de solventes y pesticidas y radiaciones como los rayos X o las bombas atómicas. (Zhang, Zhang, Yu, & Shen, 2009)

La agregación familiar que presentan las malformaciones congénitas podría explicarse por el hecho de que los miembros de una familia comparten en mayor proporción la información genética y la exposición a determinados factores ambientales que los individuos tomados al azar de la población general, por lo tanto los familiares del individuo afectado tienen mayor probabilidad de sufrir las mismas interacciones gen-gen y gen-ambiente que ocasiona la malformación. (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2008)

En el estudio de la presentación de las malformaciones congénitas se ha propuesto la teoría del umbral que tiene su origen en los trabajos de Fisher que señalan que múltiples *loci*, pequeños y equitativos con un efecto aditivo resultan en un fenotipo con distribución normal (campana de Gauss). (Fisher, 1928) Lo anterior puede ejemplificarse cuando los padres de un niño afectado no tienen la malformación, pero el hecho de que su hijo lo presente indica que ambos progenitores tienen un par de genes cuyo efecto aditivo alcanza el umbral necesario para que se manifieste la malformación. Existe un equilibrio crítico entre el número de pares de alelos que producen la malformación y los que favorecen el desarrollo normal del órgano afectado. Al romperse este equilibrio se excede el umbral y ocurre la malformación, cuanto más pares de alelos causantes de la malformación haya, mayor será su expresión (Figura 1). (Lisker, Zentella Dehesa, & Grether González, 2013)

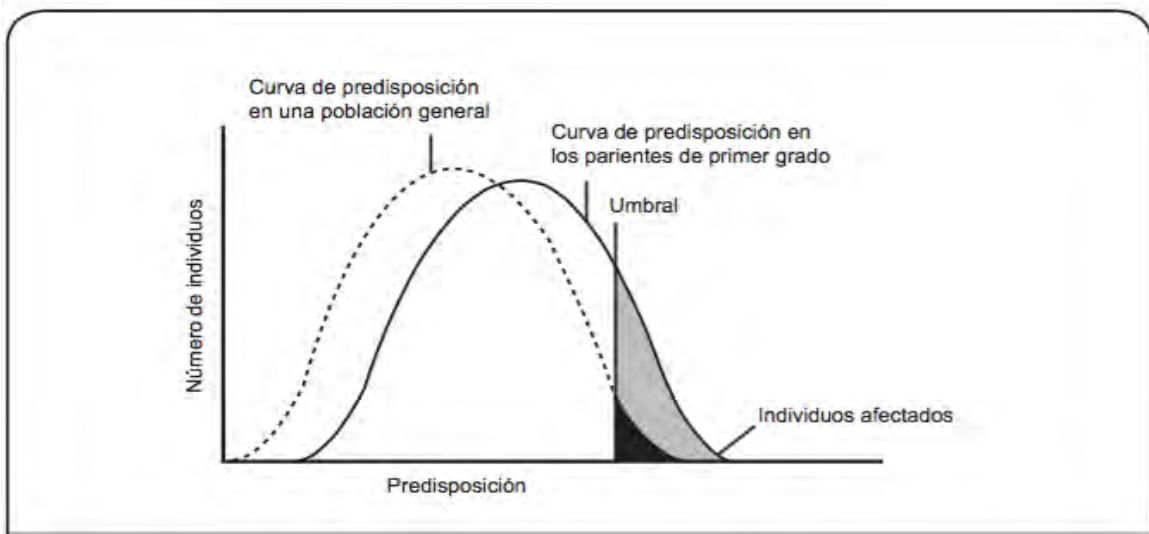


Figura 1 Representación de la teoría del umbral. Los individuos a la derecha del umbral, marcado por una línea vertical, tienen suficiente carga genética para estar afectados. La distribución de los parientes en primer grado está a la derecha de la población general, por lo que la proporción de afectados es mucho mayor (zona de rayas horizontales) que la población general (negro). Imagen y texto tomada de (Lisker, Zentella Dehesa, & Grether González, 2013)

Algunos rasgos multifactoriales son más frecuentes en un sexo que otro, la frecuencia del padecimiento aumenta en los parientes del sexo que con mayor frecuencia se encuentra afectado, pero aún más en los del sexo que con menor frecuencia se afecta, debido a que los progenitores del sexo menos afectado deben tener mayor proporción de genes que producen el rasgo. A este fenómeno se le conoce como efecto Carter en honor a C.O. Carter quien fue el primero en observarlo e interpretarlo. (Lisker, Zentella Dehesa, & Grether González, 2013)

El estudio de la etiología genética de un rasgo se puede dividir en 4 categorías que son la agregación familiar, los análisis de segregación y de ligamiento y los estudios de asociación. (Duarte C. , Vaughan, Beasley, & Tiwari , 2013)

El análisis de agregación familiar incluye a los estudios de concordancia de gemelos. La **concordancia** determina si el fenotipo por si solo es suficiente para producir la enfermedad. Los gemelos dicigóticos criados juntos permiten medir la concordancia de una enfermedad en parientes que crecen en ambientes muy parecidos pero no comparten todos los genes, mientras que los gemelos monocigóticos ofrecen la oportunidad de comparar los parientes con genomas idénticos que pueden o no haber crecido juntos en los mismos ambientes. Una concordancia menor del 100% en gemelos monocigóticos indica que los factores no genéticos desempeñan un papel importante en la enfermedad. (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2008)

En microtia los estudios de concordancia entre gemelos monocigóticos y dicigóticos muestran una mayor concordancia entre los monocigóticos de 38.5% en contraste con 4.5% para los dicigóticos, lo que evidencia que hay una mayor contribución genética. (Artunduaga, et al., 2009)

En los análisis de agregación familiar se incluyen los estudios de adopción para estimar la influencia de los genes en rasgos multifactoriales. Consiste en comparar la tasa de enfermedades en hijos de padres afectados dados en adopción contra hijos de padres no afectados dados en adopción. Este método es útil para estimar los efectos genéticos aditivos que no son dependientes de edad. (Duarte C., Vaughan, Beasley, & Tiwari, 2013)

Otro concepto importante para el estudio de las enfermedades multifactoriales es la heredabilidad que se define como la proporción de la varianza fenotípica de una población atribuible a causas o factores genéticos. Heredabilidad en sentido amplio evalúa en que medida la varianza fenotípica está determinada por la varianza genética, entre ella la variación alélica (aditiva), variación por dominancia, el efecto epistático condicionado por un sistema poligénico o ambos. La variabilidad en sentido estricto mide la proporción de la varianza fenotípica poblacional o total que esta determinada exclusivamente por la varianza genética aditiva. (Mutchinick Baringoltz, 2012)

Una vez que la base genética de un rasgo ha sido determinada, el siguiente paso es determinar el modelo genético que explique la segregación del fenotipo en una familia. El análisis de segregación solo requiere datos sobre el fenotipo del individuo en estudio y de sus familiares, no requiere ningún estudio molecular. (Duarte C., Vaughan, Beasley, & Tiwari, 2013)

El análisis de ligamiento se basa en la observación de que dos *loci* que se encuentran cercanos en el mismo cromosoma tienen a segregar juntos en individuos emparentados de manera más frecuente que dos *loci* diferentes localizados aleatoriamente en el genoma. Por lo tanto, los individuos afectados que compartan un genotipo en un locus patológico es más probable que compartan un genotipo en el *loci* ligado. (Ott, Wang, & Leal, 2015)

Las malformaciones congénitas generalmente se presentan en forma esporádica, puede observarse mayor prevalencia en ciertos grupos étnicos; la microtia es más frecuente en japoneses, nativos americanos y mexicanos. (Mutchinick Baringoltz, 2012) (Aguinaga-Ríos, Frías, Arenas-Aranda, & Morán-Barroso, 2014)

Para brindar asesoramiento genéticos a los padres de hijos con malformaciones congénitas hay que tomar en cuenta: la prevalencia del grupo étnico, el grado de parentesco, para los familiares de primer grado el riesgo de recurrencia es mayor que para los de segundo grado, en cambio para los de tercer grado el riesgo no excede el de la población general; el sexo del afectado, ya que el riesgo aumenta para los hermanos del sexo menos afectado y la gravedad de la malformación. (Duarte C. W., Vaughan , Beasley, & Tiwari, 2013)

Herencia mendeliana

En algunas familias con microtia se han presentado patrones de herencia mendeliana tanto autosómica dominante como autosómica recesiva. La herencia autosómica dominante, se manifiesta en heterocitogos para la mutación. El carácter aparece en todas las generaciones y se transmite a través de un individuo afectado por lo que se dice que tiene una transmisión hereditaria vertical, con excepción de falta de penetrancia, mutación de *novo* y mosaicismo. (Mutchinick Baringoltz, 2012) (Lisker, Zentella Dehesa, & Grether González, 2013) El individuo afectado tiene un riesgo de 50% de heredar el carácter a su descendencia por cada embarazo independientemente del sexo del producto, cuando se reproduce con un individuo sano. (Mutchinick Baringoltz, 2012) (Lisker, Zentella Dehesa, & Grether González, 2013)

La herencia autosómica recesiva se manifiesta en homocigotos para la misma mutación o heterocigotos compuestos cuando la mutación es diferente, el patrón de herencia en el árbol genealógico muestra individuos afectados en la misma generación. Cuando los progenitores de una individuo afectado son heterocigotos (portadores), el riesgo de que sus hijos reciban un alelo recesivo es la mitad respecto a cada uno de los progenitores, es decir, cada uno de sus hijos tiene un riesgo de 25% de estar afectado, 25% de ser sano no portador y 50% de ser heterocigoto sano como sus progenitores. (Lisker, Zentella Dehesa, & Grether González, 2013) (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2008)

La posibilidad de que los dos progenitores sean portadores de un alelo con una variante patogénica localizado en el mismo locus aumenta si existe consanguinidad, es decir cuando están cuando existe una relación genética más estrecha que la que existe entre primos segundos o endogamia. (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2008)

Al igual que la consanguinidad, la probabilidad de transmitir rasgos recesivos, aumenta en poblaciones que prefieren casarse y procrear hijos en una comunidad cerrada, esta condición se conoce como endogamia. (Mutchinick Baringoltz, 2012).

Pabellón auricular

Embriología del pabellón auricular

Los arcos faríngeos o branquiales inician su desarrollo en la 4ª semana de la gestación, se componen de células mesenquimales y dan origen a varias estructuras faciales esqueléticas, musculares y los elementos neuronales (Tabla 2) a través de una compleja vía de señalización (Beleza-Meireles , Clayton-Smith, & Tassabehji, 2014) que depende de la interacción continua y recíproca tejido-tejido. Una de las claves en la formación de desarrollo craneofacial, es la formación cresta neural craneal, la cual migra en dirección ventrolateral hacia el rostro. (Beleza-Meireles, Clayton-Smith, & Tassabehji, 2014)

Tabla 2. Estructuras derivadas de los arcos faríngeos. (Senggen , et al., 2011)

ESTRUCTURA				
Arco	Nervio	Músculo	Estructuras óseas	Ligamentos
Primero	Trigémino (V)	Músculos de la masticación Digástrico anterior Tensor del tímpano Tensor del velo del paladar	<i>Incus</i> del martillo	Ligamento anterior del martillo Ligamento esfenomandibular
Segundo (hioideo)	Facial (VII)	Musculatura de la expresión facial Estribo Estiloides Digástrico posterior	Estribo Proceso estiloides Cuerno menor del Hioides Parte superior del cuerpo del hueso hioides	Ligamento estiloides
Tercero	Glosofaríngeo (IX)	Estilofaríngeo	Cuerno mayor del hueso hioides Parte inferior del cuerpo del hioides	
Cuarto al sexto	Rama laríngeo superior del vago (X) Rama laríngea recurrente del vago (X)	Cricoides Elevador del paladar Constrictor de la faringe Intrínseco de la laringe Musculatura estriada del esófago	Cartílagos cricoides, Aritenoides, cuneiforme, coniculado	

En la 6ª semana de gestación el oído externo se desarrolla alrededor de la parte dorsal del primer surco branquial, que es el espacio entre el primer y segundo arco faríngeo. Del otro lado del surco se encuentra el primer arco braquial (mandibular) y el segundo (hioideo). (Kelly & Scholes , 2007)

La aurícula deriva de los tres primeros arcos faríngeos como 6 yemas de mesénquima conocidos como montículos de His. El arco mandibular se origina del 1º al 3er montículo y el hioideo del 4º al 6º. (Moore Keith, 2008) (Kelly & Scholes , 2007) El primer montículo da origen al trago, el 2º y 3º al hélix, el 4º y 5º al antihélix y el 6º forma el lóbulo. Una teoría

alternativa propone que el arco hioideo forma el 85% de la aurícula y la parte central deriva del 4º y 5º montículo; el trago deriva del primer montículo. El lóbulo es la última estructura en formarse. La aurícula inicia en la región anterior del cuello, posteriormente migra dorsal y cefálicamente, a tiempo en que la mandíbula se desarrolla entre la 8ª y 12ª semana de gestación, a las 20ª semanas de gestación el pabellón auricular tiene la localización que tendrá en la vida adulta. (Kelly & Scholes , 2007)

La concha deriva del ectodermo que posteriormente formara el Conducto Auditivo Externo (CAE) que se desarrolla entre la 4ª y 5ª semana de gestación a partir del primer surco branquial, las células ectodérmicas del fondo de este tubo en forma de embudo proliferan para formar una placa epitelial sólida, el tapón meatal. (Moore Keith, 2008) (Dougherty & Kesser, 2015) (Kelly & Scholes , 2007)

La membrana faríngea forma la superficie externa de la membrana timpánica. En el embrión la membrana faríngea separa el primer surco faríngeo de la primera bolsa faríngea. Al continuar el desarrollo, crece mesénquima entre las dos partes de la membrana faríngea y se diferencia a fibras de colágenas de la membrana timpánica. (Moore Keith, 2008) (Dougherty & Kesser, 2015) En la sexta semana el martillo y el yunque huesecillos de la cadena osicular forman una sola masa, separándose a la octava semana de gestación, como se especifico en la (Tabla 2) ambos derivan del primer arco faríngeo. (Dougherty & Kesser, 2015) (Senggen, et al., 2011) El estribo deriva del segundo arco faríngeo e inicia su desarrollo entre la 4ª y 5ª semana de gestación a partir de la blastema, el VII par craneal divide a la blastema para formar el estribo y el tendón del estribo. (Dougherty & Kesser, 2015)

En resumen el oído externo y medio derivan de los arcos faríngeos, no así el oído interno, la cóclea, vestíbulo, laberinto y las estructuras del sistema auditivo nervioso central, que derivan a partir del engrosamiento particular del ectodermo la placoda ótica que posteriormente se invagina para formar el otocisto durante la quinta semana de la embriogénesis. El otocisto está constituido por dos vesículas distintas: una vesícula dorsal que dará origen al vestíbulo y una vesícula central que constituye la base de la formación de la cóclea. (Saroul, Giraudet, Mom, & Avan, 2016) (Dougherty & Kesser, 2015)

Un grupo importante de genes que participan en la morfogénesis del pabellón auricular es el de genes homeóticos, como *SIX*, *HOXA1* (OMIM *142955) (Minoux, et al., 2013), *HOXA2* (OMIM *604685) y *HOXD*, que son factores de transcripción por lo tanto regulan la actividad de otros genes a lo largo del genoma. (Aguinaga-Ríos, Frías, Arenas-Aranda, & Morán-Barroso, 2014)

Los genes *HOX* son un grupo de genes conservados evolutivamente que codifican para una familia de factores de transcripción regulando procesos morfogenéticos del desarrollo temprano, continúan su expresión a lo largo de la vida. A través de divergencia génica y duplicación en tándem un gen *Hox* prototipo dio origen al agrupamiento inicial de genes *Hox*, en el humano existen 39 miembros organizados en 4 agrupamientos distintos: *HOXA* se encuentra localizado en 7q14, *HOXB* en 17q21, *HOXC* 12q13 u por último *HOXD* se localiza en 2q31. (Quinonez & Innis, 2014)

Los genes *HOX* se encuentran ordenados en los cromosomas en la secuencia en la que se expresan a través del desarrollo, a este fenómeno biológico se le conocen como colinearidad espacial y temporal. (Luquetti, Heike, Hing, Cunningham, & Cox, 2011) (Quinonez & Innis, 2014)

Minoux et al. estudiaron un modelo murino para anotia el cual es deficiente de *Hoxa2*. Este gen codifica para un factor de transcripción homeótico el cual se expresa normalmente en el mesénquima del 2º arco branquial. El resultado son ratones con anotia y duplicación del conducto auditivo externo. Mutaciones en la región codificante de *HOXA2* se han encontrado en pacientes con diferentes espectros de microtia. (Minoux, et al., 2013)

La familia de genes *SIX* son homólogos del gen *sine oculis (six)* en *Drosophila melanogaster*. En ratones y pollos knockdown del gen *Six1* resultan con alteraciones craneofaciales. Los ratones knockdown de *Six1/Six4* presentan microtia, mientras que los que solo son deficientes de *Six1* tienen el oído externo normal y el oído interno alterado, sugiriendo cierta redundancia de función. (Luquetti, Heike, Hing, Cunningham, & Cox, 2011)

EYA1 es un gen homólogo al gen de *Drosophila* eyes absent (*eya*) gen. *EYA* forma un complejo con *SIX (EYA-SIX)* que regula el desarrollo de diferentes tejidos y órganos en vertebrados. Estudios de expresión de *Eya1* muestran un papel importante en el desarrollo de la aurícula aparentemente relacionado a la formación de cartílago. (Luquetti, Heike, Hing, Cunningham, & Cox, 2011) El síndrome Branquio-oto-renal tipo I (OMIM #113650) es causado por mutaciones heterocigotas del gen *EYA1* (OMIM *601653), mientras que el síndrome Branquio-oto-renal tipo 2 (OMIM #610896) se debe a mutaciones heterocigotas en el gen *SIX5* (OMIM *600963). Ambos síndromes tienen una herencia autosómica dominante y se caracterizan por presentar hipoacusia neurosensorial, conductiva o mixta, malformaciones del oído externo, medio e interno, fístulas y quistes branquiales, malformaciones renales que van desde una hipoplasia moderada hasta la agenesia renal. Tiene una expresividad variable con penetrancia reducida. (Hoskins, Cramer, Silviu, Zou, Raymond Jr., & Orten, 2007)

En el ratón, mutaciones en el gen *Tbx1*, miembro de la familia de factores de transcripción T-box, resulta en la alteración del desarrollo del oído medio y externo, a su vez la hipoplasia de las vías de los órganos sensitivos. En estudios de inactivación del *Tbx1* exclusivamente en el endodermo de los arcos faríngeos se ha visto un fenotipo similar, indicando su papel primario en la morfogénesis del aparato faríngeo. (Luquetti, Heike, Hing, Cunningham, & Cox, 2011)

Anatomía del pabellón auricular

El oído externo consiste en piel y sus anexos, cartílago y 6 músculos intrínsecos. Sus partes se señalan en la (Figura 2)

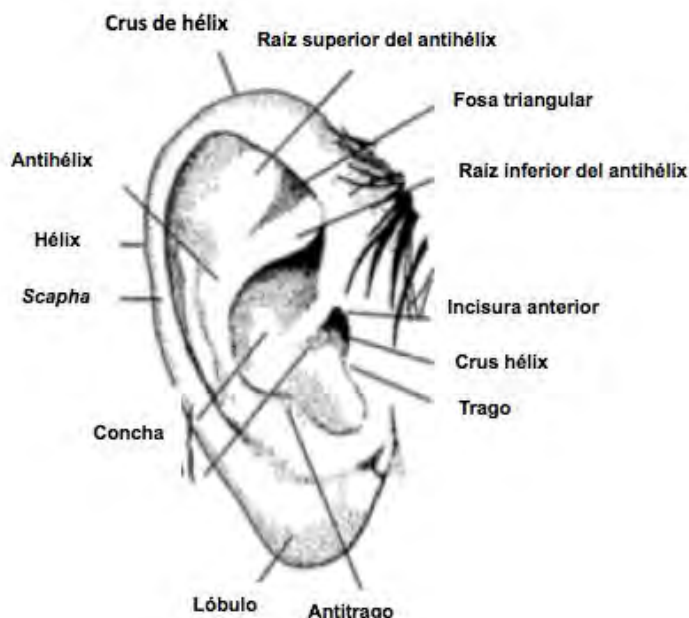


Figura 2. Anatomía del pabellón auricular. (Stevenson & Hall, 2006)

Los ligamentos del pabellón auricular se dividen en dos: intrínsecos que recubren el cartílago y extrínsecos lo fijan al cráneo. Los extrínsecos son el ligamento extrínseco anterior o ligamento auricular anterior, va del tubérculo cigomático del trago a la parte anterior de la concha. El ligamento extrínseco posterior (ligamento auricular posterior, que une a la base de la mastoides con la convexidad de la concha. (Denoyelle, 2007)

Los músculos son los intrínsecos que recubren la cara interna del cartílago, atrofiados en el ser humano, músculo mayor del hélix, músculo menor del hélix, músculo del trago y músculo oblicuo de la oreja, mientras que los extrínsecos: son tres en total, su inervación provienen del nervio facial auricular anterior, superior y posterior) (Denoyelle, 2007)

La vascularización arterial procede de la arteria temporal superficial y de la auricular posterior, ambas ramas de la arteria carótida externa. Las venas drenan en sentido anterior hacia la vena temporal superficial o posterior hacia la vena yugular externa y a la vena mastoidea. Los vasos linfáticos se distribuyen en tres grupos: anterior, que drenan a los ganglios pretragales; posterior, que drena a los ganglios mastoideos e inferior que drenan en los ganglios parotídeos. (Denoyelle, 2007)

Los nervios motores son ramas del nervio facial. Los nervios sensitivos provienen del nervio aurículo-temporal (rama del trigémino) y del ramo auricular del plexo cervical superficial. (Denoyelle, 2007)

El canal auditivo externo está compuesto por el cartílago lateral en su tercio inicial, el canal medio e interno esta compuesto por hueso. La porción cartilaginosa está recubierta por piel que contiene glándulas sebáceas, glándulas de cerumen y folículos pilosos. La piel que recubre la porción ósea es delgada y se encuentra firmemente adherida. El conducto auditivo externo es curvo con dirección superoanterior. (Kelly & Scholes, 2007)

Malformaciones del pabellón auricular

Incluyen los rasgos cuantitativos y cualitativos como el tamaño: macrotia, microtia y anotia. La variación en la posición son los pabellones de baja implantación o en retroposición. (Hunter, Frias, Gillessen-Kaesbach, Hughes, Lyons Jones, & Wilson, 2008)

La macrotia (Figura 3a) es una longitud media del pabellón auricular 2DE arriba de la media y medición del ancho por arriba de 2 DE de la media. (Hall , Allanson , Gripp, & Slavotinek, 2007) Mientras que microtia (Figura 2b) se define como una hipoplasia de pabellón auricular que puede ir desde una disminución de la longitud del pabellón auricular con variación mínima en su morfología hasta la anotia (Figura 2c) que es la ausencia completa de cualquier estructura aurícula. (Cox C, Camci, Vora, Luquetti, & Turner, 2014) (Stevenson & Hall, 2006)

Para definir las variaciones en la posición se toma como referencia la raíz de la aurícula, el tamaño y la rotación no son relevantes, en los pabellones auriculares de baja implantación la inserción superior del pabellón auricular se encuentra por debajo del trazo de una línea imaginaria que pasa a través del canto interno y se extiende hasta la inserción del pabellón auricular ilustrado en la ilustración siguiente (Figura 4) (Hall , Allanson , Gripp, & Slavotinek, 2007). Los pabellones en retroposición el eje vertical se encuentra rotado posteriormente. (Hunter, Frias, Gillessen-Kaesbach, Hughes, Lyons Jones, & Wilson, 2008)



Figura 3. Variaciones en el tamaño del pabellón auricular. a. Macrotia b. Microtia grado I c. Anotia. Imagen modificada de (Hunter, Frias , Gillessen-Kaesbach, Hughes, Lyons Jones, & Wilson, 2008)



Figura 4. Posición de los pabellones auriculares. (Hunter, Frias , Gillessen-Kaesbach, Hughes, Lyons Jones, & Wilson, 2008)

Las variaciones anatómicas con nombre son las siguientes:

- a. Pabellón auricular plegado: distorsión de los pliegues de la cruz del antihélix. (Figura 5a)
- b. Criptotia: separación incompleta del aspecto posterior de la parte superior del hélix del cráneo. (Figura 5b)
- c. Pabellones auriculares acopados: protrusión lateral de la aurícula con ausencia de pliegue del hélix incluye ausencia de la *crura* inferior y posterior, asociado a desarrollo exagerado de la concha, con hipoplasia del tercio superior de la aurícula. (Figura 5c)
- d. Pozos preauriculares y auriculares: hoyuelos o fosas generalmente localizados en la parte anterior del hélix ascendente.
- e. Apéndices preauriculares y auriculares: protrusiones no cartilaginosas, del color de la piel, ubicadas generalmente en la parte anterior de la inserción del pabellón auricular. (Figura 5d)
- f. Pabellones auriculares prominentes: aurícula que protruye de forma lateralmente de la cabeza con un ángulo mayor de 40 grados. (Figura 5f) (Hunter, Frias, Gillessen-Kaesbach, Hughes, Lyons Jones, & Wilson, 2008)

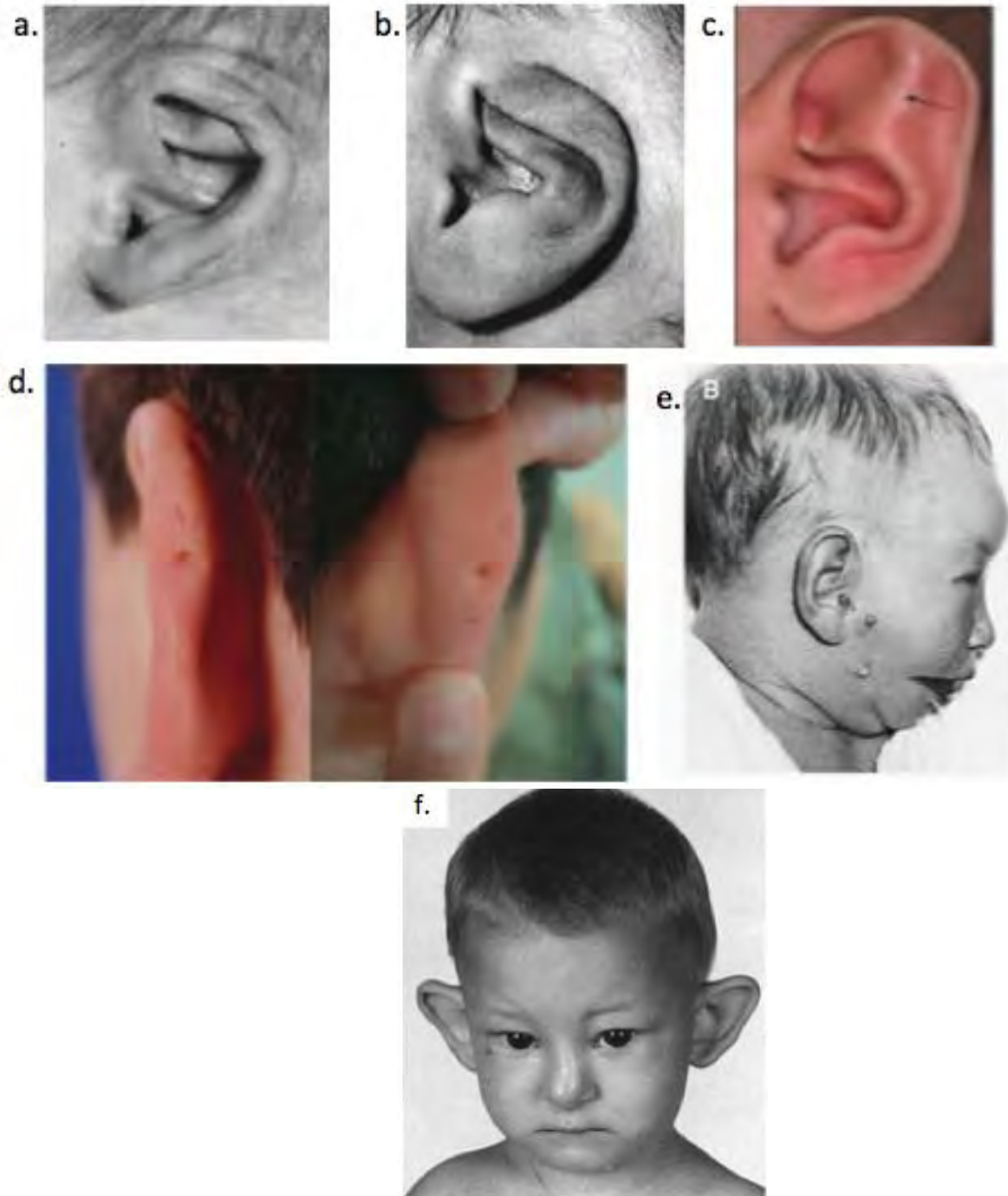


Figura 5. Malformación del pabellón auricular- a. Pabellón auricular plegado. b. Criptotia c. Pabellones auriculares acopados. d. Pozos auriculares. e. Apéndices preauriculares f. Pabellones auriculares prominentes. Imagen modificada de (Hall , Allanson , Gripp, & Slavotinek, 2007) (Hunter, Frias , Gillessen-Kaesbach, Hughes, Lyons Jones, & Wilson, 2008)

Clasificación clínica

Se han propuesto múltiples clasificaciones para estudiar la microtia, la siguiente (Tabla 3) resumen algunas de éstas.

Tabla 3. Resumen de las clasificaciones de microtia (Luquetti, Heike, Hing, Cunningham, & Cox, 2011)

<p>Marx (1926) Grado I: aurícula anormal con todas las estructuras identificables. Grado II: aurícula anormal con algunas estructuras identificables. Grado III: Apéndice preauricular pequeño o anotia.</p>	<p>Tanzer (1978) Tipo I anotia Tipo 2 microtia (hipoplasia auricular) a. Atresia del conductivo auditivo externo b. Sin atresia del conducto auditivo externo Tipo 3 hipoplasia del tercio medio del pabellón auricular Tipo 4 hipoplasia del tercio superior de la aurícula a. Pabellones auriculares acopados, b. Criptotia, c. Hipoplasia del tercio superior Tipo 5 pabellones auriculares prominentes</p>
<p>Roger (1977) Agregó a la clasificación de Marx (1926) Grado IV: Anotia</p>	<p>Hunter (2009) Tipo I: Pabellón auricular pequeño que conserva todos sus componentes anatómicos, pero la longitud es de 2DE por debajo de la media Tipo II: Tejido residual de cartílago vertical con presencia de algunas estructuras del pabellón auricular y con una longitud mayor de 2DE por debajo de la media. Tipo III: Masa de tejido irregular sin parecido al pabellón auricular. Tipo IV: Anotia</p>
<p>Weerda (1988) Displasia de primer grado: la mayoría de las estructuras de una aurícula normal se reconocen IA: macrotia IB: Pabellones auriculares prominentes, IC: criptotia ID: ausencia de la parte superior del hélix IE: malformaciones pequeñas IF: coloboma IG: malformación del lóbulo IH: Pabellones auriculares acopados Displasia de segundo grado: se reconocen algunas estructuras normales del pabellón auricular IIA: pabellón auricular acopado IIB. Miniaurícula Displasia de tercer grado: no se reconoce ninguna estructura normal del pabellón auricular IIIA unilateral IIIB bilateral IIIC anotia Las aurículas en forma de cacahuete se incluyen en este grupo</p>	

En la Figura 6 se describe la clasificación de Marx (1926) usada en esta tesis en microtia grado I la aurícula conserva sus estructuras pero es más pequeña, la grado II es más grave con una masa cartilaginosa sin forma de aurícula, la tipo III es un rudimento cartilaginoso o tejido blando que no parece una aurícula y la tipo IV es anotia, sin tejido blando. En la Figura 6.e se ejemplifica la criptotia que se atribuye a la persistencia de la fijación durante la etapa fetal hacia la piel. (Hall, Allanson, Gripp, & Slavotinek, 2007)

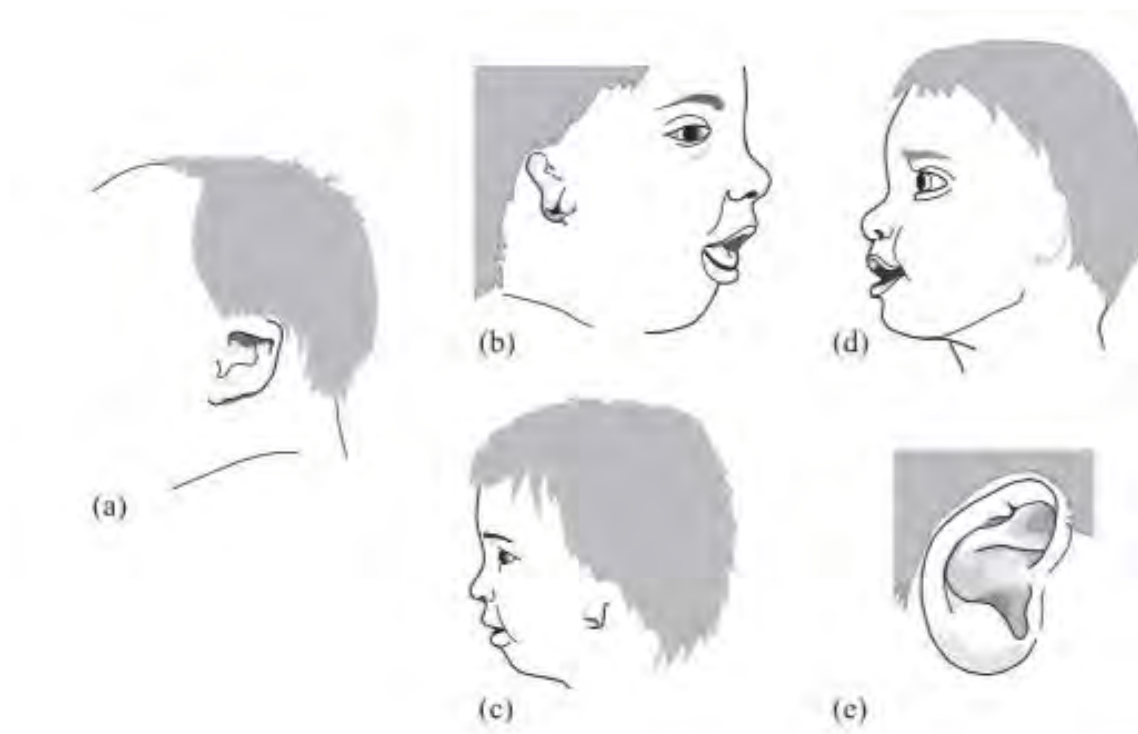


Figura 6. Clasificación de microtia (a) Tipo I. (b) Tipo II (c) Tipo III (d) Tipo IV (e) Criptotia. (Hall, Allanson, Gripp, & Slavotinek, 2007)

Clasificación HEAR-MAPS

Roberson y colaboradores del California Ear Institute, crearon una clasificación basada en el acrónimo HEAR MAPS (**H** Hipoacusia, **E** Ear (aurícula), **A** Atresia, **R** Remanente de aurícula, **M** Mandíbula, **A** Asimetría de tejidos blandos, **P** Parálisis facial y **S** Síndrónica). (Roberson Jr, Goldsztein, Balaker, Schender, & Reinisch, 2013) El grado de atresia se clasificó con la escala de Jahrsdoerfer, toma en cuenta una Tomografía Axial Computada más la apariencia externa del oído externo. (Jahrsdoerfer, Yeakley, Aguilar, Cole, & Gray, 1992) Una puntuación de 10, supone un pronóstico excelente en la mejoría de la audición después de la reconstrucción del conducto auditivo externo. (Toh & Hirsh, 2010) La R de remanente de pabellón auricular se clasificó en: normal, leve, moderado y gravemente reducido. El tamaño del remanente de la aurícula es importante para la planeación de la reconstrucción. La hipoplasia mandibular ipsilateral y la asimetría facial se clasificaron en normal, leve, moderada y gravemente reducida. (Roberson Jr, Goldsztein, Balaker, Schender, & Reinisch, 2013)

La escala de House-Brackmann describe el grado de parálisis facial, grado I normal, grado II parálisis leve sólo notoria a la exploración, grado III parálisis moderada diferencia

entre ambos lados de la cara sin desfigurar, grado IV parálisis moderadamente grave asimetría que desfigura el rostro, grado V parálisis grave movimiento de la mitad de rostro se percibe poco y por último la grado VI que es una parálisis total. (Goldztein & Roberson , 2012) La evaluación de la microtia síndrómica se realizó en un una clasificación binaria: si o no. (Roberson Jr, Goldsztein , Balaker, Schender, & Reinisch, 2013)

Abordaje multidisciplinario del paciente con microtia

El abordaje del paciente con microtia debe ser integral, ya sea orquestado por el genetista o el otorrinolaringólogo pediatra (ORL), iniciará con historia clínica minuciosa con especial atención en antecedentes familiares de microtia y/o hipoacusia. Es importante interrogar de manera detallada antecedentes prenatales dirigidos a exposición a teratógenos (vitamina A y drogas), diabetes materna o toxicomanías maternas y paternas como el tabaco y edad de ambos progenitores. Los antecedentes perinatales relevantes son el número de gesta, gestación múltiple, peso al nacer y lugar de nacimiento. Los datos anteriores son factores de riesgo bien conocidos que se asocian a la presentación de microtia. (Zhang, Zhang, Yu, & Shen, 2009) (Garcia-Reyes, Andrés-Caro, Vega, Ospina, Zarante , & Zarante, 2008)

El diagnóstico de microtia es clínico midiendo la longitud pabellón auricular. Los puntos de referencia es la parte superior de la aurícula y la parte más inferior. La medición se debe de realizar con una regla rígida y transparente. La figura 7 detalla la forma de medición. (Hall , Allanson , Gripp, & Slavotinek, 2007)



Figura 7. Medición del pabellón auricular. (Hall , Allanson , Gripp, & Slavotinek, 2007)

Posteriormente se debe de graficar en tablas por edad y sexo. Una medición por debajo de 2 DE nos indicara el diagnóstico de microtia grado I. (Hall, Allanson , Gripp, & Slavotinek, 2007; Núñez Batalla, Noriega Iglesias, Guntín García, Carro Fernández, & Llorente Péndas, 2016)

La inspección de pabellón auricular incluye: calidad de la piel, implantación folicular y posición del remanente auricular. También se debe evaluar ojos, cavidad oral, ramas mandibulares, mentón y columna cervical para descartar malformaciones asociadas. (Kelly & Scholes, 2007)

Los pacientes con microtia unilateral generalmente tienen audición normal contralateral, la primera valoración de suma importancia es un examen audiológico que se realiza cada 3-6 meses por un audiólogo pediatra hipoacusia. (Dougherty & Kesser, 2015) La hipoacusia conductiva representa del 80-90% en estos pacientes, sin embargo del 10-15% pueden tener una hipoacusia neurosensorial. (Kelly & Scholes, 2007) La hipoacusia se define por la intensidad mínima en la que el individuo es capaz de detectar el sonido, la intensidad sonora se mide en decibeles (dB). (Olarieta, García-Alcántara, Pérez, & Rivera, 2015)

La hipoacusia se clasifica según las normas de el Bureau International d' *Audiophonologie* leve 21 y 40 dB, moderada 41 y 70 dB, severa 71-90 dB y profunda 91-199 dB e hipoacusia total o cofosis cuando el paciente no es capaz de oír sonidos de 120 dB. (Olarieta , García-Alcántara, Pérez, & Rivera, 2015) (Alzina De Aguilar, Aznárez Sanado, & Huarte Irujo, 2012) La etiología de la hipoacusia depende de la región afectada: hipoacusia conductiva se sitúa en el oído externo o en el oído medio; neurosensorial afectación del VIII par craneal o la vía auditiva; hipoacusia mixta es una combinación de ambos mecanismos. (Olarieta, García-Alcántara, Pérez, & Rivera, 2015)

En nuestra Institución contamos con métodos audiométricos objetivos, para pacientes menores de dos años o que no cooperan, como lo son potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC), que comprueban el funcionamiento neurofisiológico de las vías y los centros auditivos tronco-encefálicos tras producir estímulo acústico, miden la integridad de la cóclea, VIII nervio y de tallo cerebral y tiene una alta sensibilidad para audición entre 1000-8000 Hz, discrimina entre hipoacusia conductiva y neurosensorial. (Bower & St. John, 2014) (Alzina De Aguilar, Aznárez Sanado, & Huarte Irujo, 2012) También se cuenta con métodos audiométricos subjetivos o conductuales para pacientes que ya cooperan. La audiometría tonal es la prueba audiológica por excelencia y sus resultados se expresan en un gráfico llamado audiograma. Se explora la audición ósea (apófisis mastoides) y por aérea (auriculares). El umbral de cada frecuencia es la mínima intensidad en dB a la que el paciente es capaz de percibir el 50% de los estímulos presentados. (Olarieta, García-Alcántara, Pérez, & Rivera, 2015)

Parte de la complejidad del manejo de la microtia es que en ocasiones se puede presentar como una entidad sindrómica, por lo que se deben descartar la existencia de otras malformaciones, siendo más frecuente la presencia en microtia bilateral (20-60%). (Aguinaga-Ríos, Frías, Arenas-Aranda, & Morán-Barroso, 2014)

Existe un grupo de enfermedades llamadas Disostosis otomandibulares, en la (Tabla 4) se resumen de las más comunes. (Senggen, et al., 2011)

Tabla 4. Disostosis otomandibulares. (Senggen, et al., 2011)

Nombre/ Sinónimo	Boca/ mandíbula	Auricular/ oído medio	Oído interno/Hipoacusia	Nervio facial
Microsomía hemifacial (OMIM %164210)	Hipoplasia mandibular	Microtia uni o bilateral	Conductiva Alteraciones del vestíbulo, cóclea y conductos semicirculares	Parálisis
HFM (Hemifacial Microsomia) (OMIM %164210)	Hipoplasia de la fosa glenoidea	Hipoplasia/atresia CAE	Malformación de la cadena osicular Ausencia del canal auditivo interno	Parálisis o alteración del VII par cranial
Síndrome de Goldenhar (OMIM %164210)	Microstomia/ macrostomia	Apéndices preauriculares		
Síndrome de primer arco faríngeo	LH/LPH	Fístula preauricular ciega		
Disostosis mandibulofacial (OMIM #610536)	Hipoplasia mandibular bilateral y simétrico	Malformación o ausencia del CAE	Malformación de la cadena osicular	Trayecto anormal
MFD (OMIM #610536)	Ángulo obtuso mandibular	Apéndices cutáneos	Hipoacusia conductiva	
Síndrome de Treacher-Collins (OMIM #154500)	Macrostomia		Cavidad de oído medio cerrada con placa ósea	
Síndrome Branqui-oto-renal (OMIM #113650)	Asociación con microsomía hemifacial	Malformación pabellón auricular	Hipoacusia conductiva, neurosensorial o mixta Alteraciones del canal auditivo interno	
Disostosis acro-facial de Nager (OMIM #154400)	Variante rara de disostosis mandibulo-facial	Malformación o ausencia del CAE	Malformación de la cadena osicular	Ausencia de cóclea y aparato vestibular
Secuencia de Pierre Robin (OMIM %261800)	Hipoplasia mandibular LPH	Implantación baja de pabellones auriculares		

El Síndrome Oculo-Aurículo-Vertebral, también llamado, Síndrome de primero y segundo arco faríngeo o Síndrome de Goldenhar es la segunda malformación cráneo-facial, precedida por el labio paladar hendido. Se caracteriza por una triada clásica: microtia, microsomía hemifacial y quistes dermoides epibulbares. (Beleza-Meireles, Clayton-Smith, & Tassabehji, 2014) (Senggen , et al., 2011) Se ha sugerido que tanto la microtia aislada o la microsomía hemifacial con microtia o malformaciones menores del pabellón auricular como apéndices auriculares o fosetas auriculares pueden ser la manifestación mínima del Síndrome Oculo-Aurículo-Vertebral (MIM164210) (Suutarla, Rautio, Ritvanen, Ala-Mello, Jero, & Klockars, 2007). La microtia es aceptado como el criterio mínimo para el diagnóstico. (Beleza-Meireles, Clayton-Smith, & Tassabehji, 2014)

Debido a la heterogeneidad fenotípica de las Disostosis otomandibulares es obligación del clínico sospechar la presencia de malformaciones asociadas a la microtia para descartar que ésta se trate de una presentación sindrómica ya que en 69% de los pacientes se ha asociado a malformaciones en otros órganos y sistemas. (Beleza Meireles, et al., 2015)

El primer estudio para descartar una presentación sindrómica es la radiografía de columna completa con proyecciones anteroposterior y lateral ya que se ha reportado presentes en un 15-65% de los pacientes con Espectro oculo-aurículo-vertebral. En 4-15% de los pacientes se han identificado malformaciones genitourinarias como: agenesia unilateral, uretero doble, ectopia renal, hidronefrosis e hidroureter, por lo que el siguiente estudio de gabinete es el ultrasonido renal. (Beleza-Meireles, Clayton-Smith, & Tassabehji, 2014) En la (Tabla 6) se especifican la frecuencia de malformaciones asociado al EOAV.

Dentro de las tareas del ORL es educar al paciente y al cuidador primario; en el caso de microtia unilateral, la importancia no recibir medicamentos ototóxicos. Se consideran ototóxicos todas aquella sustancias que tienen un efecto químico nocivo para la cóclea y/o aparato vestibular, este fenómeno se caracteriza por ser de carácter degenerativo bilateral, reversible o irreversible. Un ejemplo son los antibióticos tipo aminoglucósidos (estreptomina, gentamicina, etc.) y los diuréticos de asa tipo furosemide. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez los médicos del departamento de ORL, de manera preventiva se entrega una hoja con los medicamentos que no deben ser administrados al paciente. (Basterra Alegría & Campos Catalá, 2009) La importancia de cuidar el oído sano radica en que la audición normal de un sólo oído es suficiente para desarrollar el lenguaje. (Dougherty & Kesser, 2015)

En los pacientes con microtia-atresia bilateral para apoyar el desarrollo del lenguaje se deben implementar dispositivos de conducción ósea. En los pacientes con microtia-atresia unilateral el uso de estos dispositivos es controversial y depende del especialista ya que no hay ningún estudio que sustente un beneficio, el oído atrésico es estimulado internamente cuando el paciente habla, llora, canta y come. (Dougherty & Kesser, 2015)

La reconstrucción del pabellón auricular a partir de moldear cartílago autólogo extraído del 4º al 5º arco costal contralateral a la afección fue descrita originalmente por Tanzer. La edad óptima para realizar la reconstrucción aún esta en debate, algunos factores a tomar en cuenta son: la maduración del pabellón auricular, la disponibilidad y viabilidad del cartílago costal y los aspectos psicosociales. La edad usual es entre los 6 y 8 años de edad. El pabellón auricular alcanza el 95% del tamaño a las 6 años de edad. (Kelly & Scholes, 2007) (Cabin, Bassiri Tehrani, Scalfani, & Romo III, 2014)

Tabla 5. Frecuencia de malformaciones en el EOAV (Beleza Meireles, et al., 2015)

Malformación		A	B	C
Cara	Microsomia hemifacial	-	83%	84%
	Macrocefalia	-	-	5%
	Microcefalia	-	8%	-
	LPH/PH	15-22%		18%
	Macrostomia/ hendidura facial	17-62%		13%
	Parálisis facial	10-45%		
Pabellón auricular	Anotia o microtia	66-99%	100%	70%
	Apéndices preauriculares	34-61%		67%
	Fosetas preauriculares	6-9%		7%
	Hipoacusia	50-66% (conductiva)	85%	68%
	Quistes epibulbares	4-35%	22%	31%
Ocular	Coloboma del párpado superior	12-25%	8%	11%
	Microftalmia	-	10%	12%
	Distopia orbitaria	15-43%	-	-
	Dacriostenosis	11-14%	-	-
IVF		35-55%	53%	35%
Vertebrales		16-66% (o costales)	53%	35%
Cardiopatía congénita		4-33%	15%	27%
Extremidades		3-21%	12%	-
DI		-	9%	14%
SNC		5-18%	17%	2%
Urogenitales		4-15%	18%	7%
Pulmonares		1-15%	-	-
Gastrointestinales		2-12%	-	-

A (Cousley & Calvert, 1997), B (Tasse, Böhringer, Fischer, Lüdecke, Albrecht, & Jenicke, 2005), C (Roorjck, Souakri, Caillley, Bouron, Goizet, & Delrue, 2010). (DI) Discapacidad Intelectual, (IVF) Insuficiencia velofaríngea, (LPH/PH) Labio paladar hendido/ Paladar Hendido, (SNC) Sistema nervioso central.

La técnica utilizada es la reconstrucción a partir de cartílago costal, una alternativa en pacientes con indicación, es decir Clasificación II y III de Weerda (Grado I: aurícula pequeña, con características normales, Grado II: Aurícula rudimentaria: algunos componentes reconocibles, Grado III tejido no reconocible) o pacientes en lo que haya falla de el autoinjerto. (Cabin, Bassiri Tehrani, Scalfani, & Romo III, 2014)

Otro aspecto a tratar es la reconstrucción del CAE, ya que en el 80% de los casos la microtia se acompaña de atresia del CAE. La tomografía axial computarizada puede realizarse para evaluar malformaciones del oído medio e interno, como parte del abordaje quirúrgico y para descartar la asociación con colesteatoma, reportada de 4-7% de los conductos auditivos externos atrésicos. (De la Cruz & Hansen, 2004) En la (Tabla 7) se describe la clasificación tomográfica del hueso temporal descrita por Jahrsdoerfer. (Mutchinick Baringoltz, 2012) (Roberson Jr, Goldsztein, Balaker, Schender, & Reinisch, 2013) (Kelly & Scholes, 2007)

Tabla 6. Clasificación tomográfica de Jahrsdoerfer (Kelly & Scholes, 2007)

Parámetro	Puntuación
Estribo presente	2
Venta oval presente	1
Espacio del oído medio	1
Nervio facial normal	1
Complejo martillo-yunque presente	1
Mastoides adecuadamente neumatizada	1
Yunque-estribo conectados	1
Ventana redonda normal	1
Apariencia de oído externo	1

Calificación	Candidato
10	Excelente
9	Muy bueno
8	Bueno
7	Justa
6	Limite
<5	Pobre

La clasificación de Jahrsdoerfer califica a los pacientes en excelentes candidatos a pobre candidatos para atresioplastía. Generalmente los pacientes con microtia-atresia sindrómica como Síndrome de Goldenhar, Treacher-Collins, no son candidatos a tratamiento quirúrgico. (Kelly & Scholes, 2007) La atresioplastía debe ser programada 2 meses después de la reparación del CAE para preservar el suministro vascular. En la presentación unilateral el paciente puede ser sometido alrededor de los 6 años, mientras que en la presentación bilateral se debe de postergar hasta que el paciente entienda los riesgos quirúrgicos. Sin embargo si el paciente tiene una mastoides bien neumatizada, la función del nervio facial es adecuada y la cadena osicular esta presente, la cirugía puede adelantarse ya que la función auditiva puede recuperarse. (Kelly & Scholes, 2007)

Las nuevas alternativas para los pacientes es la impresión 3D de prótesis auriculares y la ingeniería de tejidos mediante condrocitos autólogos y células estromales de médula ósea. La primera ya aplicada en pacientes con éxito y la segunda aún experimental. (Byoungjun Jeon, Chiwon, Myungjoon, Tae Hyun, Sungwan, & Sukwha, 2016) (Zhang, He, Yin, Yu, & Luo, 2014)

Etiología

La microtia tiene dos presentaciones: aislada y sindrómica, cuando se asocia a otras malformaciones. (Aguinaga-Ríos, Frías, Arenas-Aranda, & Morán-Barroso, 2014) En el caso de microtia atresia aislada tiene una etiología heterogénea. La mayoría de los casos es esporádica, sin embargo aproximadamente el 15% tienen una historia familiar, respondiendo a un patrón de herencia monogénico, tanto herencia autosómica dominante como autosómica recesiva. (Llano-Rivas, González-del Angel, del Castillo, Reyes, & Carnevale, 1999) (Luquetti, Heike, Hing, Cunningham, & Cox, 2011) (Aguinaga-Ríos, Frías, Arenas-Aranda, & Morán-Barroso, 2014)

Se han reportado en la literatura una familia iraní con antecedente de consanguinidad y múltiples miembros afectados con microtia, hipoacusia bilateral mixta severa a profunda asociado a labio paladar hendido, con análisis de ligamiento se encontró la región responsable localizada en 7p14.3-p15.3, donde se encuentran localizados los genes *HOX*, posteriormente con secuenciación de *HOXA1* y *HOXA2* se encontró una variante patogénica que afecta el homodominio de *HOXA2* en estado homocigoto. (Alasti, Sadeghi, Sanati, Farhadi, Stollar, & Somers, 2008) La segunda familia reportada corresponde a un árbol de tres generaciones de afectados, con patrón de herencia autosómica dominante, se estudió a través de exoma, encontrando 7 variantes compartidas no sindrómicas, en estado heterocigoto, dentro de estas variantes se encontraba una mutación sin sentido en *HOXA2* en estado heterocigoto que segregaba dentro de la familia asociado a microtia e hipoacusia. (Brown, Viana, Helwig, Artunduaga, Quintanilla Dieck, & Jarrin, 2013)

La microtia atresia aislada tiene un patrón de herencia multifactorial, esto basado en la observación del estudio realizado por Paput y colaboradores donde el número de familiares afectados no difería de la tasa esperada para el modelo del umbral y que en estudios previos: (Mutchinick Baringoltz, 2012), (Varela Luquetti, Leoncini, & Mastroiacovo, 2011) (Yamouchi, Yotsuyanagi, Ikeda, Yoshikawa, & Urushidate, 2012) (va Nune, Kolodzynski, van den Boogaard, Kon, & Breugem, 2014)) se había reportado el predominio de afectación del sexo masculino. Algunos factores que se han asociado a la presencia de microtia se citan a continuación (Tabla 8). (Aguinaga-Ríos, Frías, Arenas-Aranda, & Morán-Barroso, 2014)

Tabla 7. Factores de riesgo asociados a microtia (Aguinaga-Ríos, Frías, Arenas-Aranda, & Morán-Barroso, 2014), (Llano-Rivas, González-del Angel, del Castillo, Reyes, & Carnevale, 1999) (Luquetti , Heike, Hing, Cunningham, & Cox, 2011) (González-Andrade Fabricio, 2010)

Teratógenos	Vitamina A
Factores maternos	Edad materna mayor de 30 años
	Multigesta (>4)
	Uso de drogas perinatales
	Baja escolaridad (<12 años)
	Diabetes materna
Factores paternos	Edad paterna avanzada (>40)
	Tabaquismo
	Alcoholismo
Factores perinatales	Gestación múltiple
	Bajo peso al nacer (<2500g)
	Menos de 38 SDG
	Grupo étnico (Hispanos, japoneses, nativos americanos)
	Sexo masculino
Factores ambientales	Altitud mayor a 2500m sobre el nivel del mar

Dentro de las bases que sustentan la etiología multifactorial se encuentran las vías de señalización que participan en el desarrollo del oído externo: incluye la de proteínas morfogenéticas de hueso (Bmps) por sus siglas en inglés, la vía de Wíngles/INT (Wnts), la vía de factor de crecimiento de fibroblastos y la vía del ácido retinoico. La falla en la regulación de estas vías ya sea por factores genéticos o ambientales constituye un factor para la alteración de desarrollo normal del oído externo. (Luquetti, Heike, Hing, Cunningham, & Cox, 2011)

Planteamiento del problema

La formación del oído es un evento complejo en que intervienen múltiples vías de señalización, además de que puede ser alterado por factores ambientales. La contribución ambiental en la etiología de la microtia ha sido estudiada, mientras que la genética a pesar de ser estudiada no se ha encontrado con exactitud las bases. En el presente conocerá y analizará el fenotipo de los pacientes atendidos en el HIMFG tanto para conocer la población como para identificar los casos familiares que sirvan como base para identificar la genética de la microtia atresia.

Pregunta de investigación

¿Cuál es el fenotipo de la microtia aislada y familiar en el HIMFG de 2007-2015?

Justificación

La microtia crea discapacidad auditiva en la mayoría de los casos y un problema estético que afecta la esfera psicosocial del paciente. Hay intervenciones oportunas que pueden disminuir las complicaciones del paciente. México es un de los países con una incidencia mayor de casos de microtia por lo que es relevante conocer la epidemiología y delinear el fenotipo de los pacientes. Esto conllevará a un mejor conocimiento de los pacientes diagnosticados con microtia, servirá para identificar los casos familiares, para planear en un futuro y de ser posible llevar a cabo estudios genómicos para identificación de las bases genéticas de la microtia aislada; aunque han sido estudiadas, es necesario que sean mejor definidas.

Objetivos

Objetivo general

Describir el fenotipo de la microtia aislada con o sin apéndices preauriculares del Hospital Infantil de México Federico Gómez que ingresaron del 2007 a 2015..

Objetivos específicos

1. Identificar el fenotipo de los pacientes con microtia que ingresaron entre el año 2007 al 2015 al HIMFG.
2. Describir y analizar casos esporádicos y familiares de microtia.
3. Describir y analizar los factores de riesgo identificados de los casos esporádicos y familiares de microtia.
4. Comparar los resultados con lo descrito en la literatura.

Material y métodos

Diseño de estudio:

Observacional, Descriptivo, Transversal y Retrospectivo.

Este proyecto se realizó en colaboración con el Laboratorio de Genómica, Genética y Bioinformática para la realización del protocolo: *“Identificación de genes responsables de microtia-atresia de presentación familiar por secuenciación de segunda generación”*. (HIM 2016-003). Para la identificación y descripción de los casos familiares que sean candidatos a estudios genómicos.

Criterios de inclusión

1. Pacientes con microtia aislada de cualquier género, casos esporádicos y familiares que hayan ingresado al HIMFG entre el años 2007-2015.
2. Pacientes con microtia y apéndices preauriculares exclusivamente, de cualquier género, casos esporádicos y familiares que hayan ingresado al HIMFG entre el años 2007-2015.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con microtia asociada a otras malformaciones o sindrómica.
2. Los expedientes clínicos no contaron con información completa o ilegible.
3. Pacientes que ingresaron antes del año 2007 o después del 2015.

Criterios de eliminación

1. No se encuentre el expediente.

Metodología

Se solicitó al Departamento de Bioestadística y Archivo Clínico del HIMFG la estadística de los pacientes con diagnóstico de microtia del año 2007 al 2015. En los rubros de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE10), microtia se encuentra en el apartado **Q00-Q199**: “Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas”. Se clasifica en la clave **Q172**: “Microtia”. Se incluyó la clave **Q170** “Oreja supranumeraria” y **Q169** “Malformaciones congénitas del oído que causan alteración de la audición”.

Los expedientes clínicos que cumplieron con los criterios de inclusión se revisaron para el llenado de la hoja de recolección de datos (Anexo #1), en que se consideraron los siguientes: ficha de identificación, antecedentes heredo-familiares, antecedentes perinatales, fenotipo de microtia, acompañantes, otros y árbol genealógico. La clasificación utilizada en el trabajo fue la propuesta por Marx, ya que es la utilizada principalmente por los departamentos de: Otorrinolaringología y Cirugía plástica. Con la información obtenida se realizó análisis estadístico por porcentajes.

Dos pacientes que acudieron a seguimiento de consulta que no se encontraban en la estadística se les tomo fotografías clínicas previo a firma de consentimiento informado (Anexo #2) por padre o tutor.

Consideraciones éticas

Se considera un estudio sin riesgo de acuerdo a lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo 17, esta investigación se considera sin riesgo debido a que se trata de un estudio que utilizó técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio. Se llevó a cabo revisión de expedientes clínicos, en los que no se les identificó ni se trataron aspectos sensibles de su conducta.

Descripción de variables

Definiciones operacionales

- **Microtia aislada:** disminución de la longitud del pabellón auricular mayor a 2 DE por debajo de la media, con o sin CAE atrésico, en ausencia de otras malformaciones diferentes a apéndices preauriculares.
- **Microtia asociada a otras malformaciones:** hipoplasia de pabellón auricular que puede ir desde una disminución de la longitud del pabellón auricular con variación mínima en su morfología hasta la anotia, en presencia de malformaciones diferentes, donde no se integra entidad sindrómica o carece de diagnóstico.
- **Microtia síndrómica:** hipoplasia de pabellón auricular que puede ir desde una disminución de la longitud del pabellón auricular con variación mínima en su morfología hasta la anotia, asociada a otras malformaciones donde se integra una entidad etiológica bien conocida.
- **Microtia aislada familiar:** cualquier malformación del pabellón auricular presente en al menos dos miembros de una familia, sean familiares de primer grado y segundo grado.

Resultados

De la información brindada por el Departamento de Bioestadística y Archivo Clínico de 9 años (2007-2015) se identificaron 242 registros y se analizaron los expedientes de acuerdo a los criterios de inclusión. Se identificaron 204 expedientes clínicos: con la clave Microtia-**Q172**; clave Anotia-**Q169** 4 expedientes y de la clave Poliotia-**Q170** se identificaron 34 expedientes (Tabla 8).

Tabla 8. Material de estudio.

Clasificación de expedientes	Número de expedientes	Porcentaje %*
Número total de expedientes	242	100
Excluidos	138	57
Eliminados	2	0.8
Expedientes con más de una clave	10	4
Microtia asociado a otras malformaciones	34	14
Microtia sindrómica	34	14
Microtia aislada	24	9

*: El porcentaje fue obtenido en base a 242 expedientes identificados.

Al analizar los expedientes de 242 expedientes, 138 (57%) fueron excluidos, debido a que 120 pacientes de las tres clasificaciones (CIE10: Q172, Q170 y Q169) ingresaron a la institución previo al año 2007, se encuentran dentro de la estadística porque son pacientes que acuden a las diversas consultas subsecuentes en la Institución.

De la clasificación del CIE10 **Q172** (microtia), se identificaron 3 expedientes con diagnósticos diferentes a microtia: el primero con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, el segundo con criptorquidia bilateral y el tercero sólo con apéndice preauricular; los tres sin microtia por lo que se excluyeron del estudio.

De la clasificación **Q170** (Oreja supranumeraria) se excluyeron 13 pacientes que no presentaron microtia, se reportó: 1 paciente con duplicación de concha, otro con poliotia, un Espectro Oculo Auriculo Vertebral, un Síndrome de Goldenhar (OMIM%164210) sin microtia, un paciente con diagnóstico de Trisomía 21 (OMIM # 190686) sin microtia, un Síndrome de primero y segundo arco faríngeo y 7 pacientes con apéndices preauriculares sin microtia.

De la clasificación **Q169** (malformación congénita del oído que causa alteración de la audición) se excluyeron 2 pacientes ambos con anotia, el primero con diagnóstico de Síndrome de CHARGE (OMIM #214800) y el segundo con Síndrome de Moebius (OMIM %157900). Dos pacientes fueron eliminados ya que no se localizaron los expedientes.

Del resto de los pacientes que correspondieron a 102 expedientes, 10 registros se encontraron repetidos en dos clasificaciones de la (CIE10 Q170 y Q172) si bien sí fueron incluidos quedando sólo en la clasificación CIE 10 Q172, se restaron al total general, quedando 92 registros de pacientes a analizar.

Los 34 pacientes con microtia asociada a otras malformaciones y otros 34 con microtia síndrómica, dieron un total 68, no cumplieron el criterio de inclusión de microtia aislada.

Los expedientes que cumplieron los criterios de inclusión, es decir microtia aislada fueron 24 casos; de estos 6 (6/24; 25%) fueron casos familiares y el resto correspondieron a casos en que sólo el *propositus* estaba afectado. En relación al género de los pacientes, 8 (8/24; 33%) correspondieron a pacientes femeninos y 16 (16/24; 66%) a masculinos. La edad mínima al diagnóstico de ingreso al HIMFG fue de 1 mes en tres pacientes y la máxima de 14 años; con una media de 8 años (Tabla 9).

En relación a la lateralidad de la afectación se consideraron 20 casos (20/24; 83%) con presentación unilateral, en dos de ellos no se especificó el grado pero fueron incluidos en el análisis general con excepción del grado de afectación. En los 20 casos de presentación unilateral: 13 casos fueron masculinos y 7 femeninos. El lado izquierdo estuvo afectado en 9 casos (9/20; 45%), de ellos 7 fueron masculinos y 2 femeninos. El lado derecho estuvo afectado en 11 casos (11/20; 55%) y correspondieron a 6 pacientes masculinos y a 5 femeninos.

En relación al grado de microtia de acuerdo a la clasificación de Marx, en los casos unilaterales que contaban con grado definido, estos correspondieron a 18 casos, se identificaron 2 casos grado I (2/18; 11%), ambos hombres; 13 casos (13/18; 72%) grado II, 8 masculinos y 5 femeninos y 3 casos (3/18; 16%) grado III, que correspondieron 2 masculinos y un femenino. No se encontraron casos con anotia. Cinco pacientes presentaron estenosis del CAE y uno tuvo CAE estrecho. En el resto de los pacientes (14/20; 70%) la microtia se asoció a atresia del CAE, a tres de los pacientes se les realizó TAC de oídos que corroboró la atresia. Tres pacientes con microtia presentaron apéndices auriculares: dos de tipo preauriculares y un paciente con apéndice ipsilateral ubicado en la línea trago-labial. (Tabla 9)

En relación a la presentación de microtia bilateral se identificaron 4 pacientes (4/24; 16%) que correspondieron a 3 masculinos y un femenino (Tabla 9), que correspondieron a combinaciones de microtia grado I y III.

De los 24 pacientes, 22 tuvieron estudio audiométrico, el 100% de ellos presentó hipoacusia conductiva. De los dos casos sin estudio audiométrico, el paciente 4 falleció en etapa de recién nacido por complicaciones no asociadas a microtia y no fue posible realizar esta valoración, y a un paciente no se le realizó el estudio.

En relación a la gravedad de la hipoacusia conductiva, en los 20 pacientes con microtia unilateral, la hipoacusia varió de superficial a profunda. En los pacientes con la presentación de microtia unilateral, dos pacientes, números 2 y 12 (Tabla 9), presentaron hipoacusia conductiva bilateral. De los 22 pacientes que tenían estudio audiológico: 1 presentó hipoacusia moderada, 11 severa y 6 profunda. En relación a los pacientes con presentación bilateral, el paciente 7 presentó hipoacusia severa del oído derecho (OD) y moderada del oído izquierdo (OI). En el paciente 9 la hipoacusia fue severa bilateral, en el paciente 16 fue profunda bilateral y en el paciente número 24 fue severa en el OD y moderada en el OI (Tabla 9).

Tabla 9. Fenotipo de pacientes con microtía aislada con o apéndices preauriculares.

Paciente	Sexo	Edad *	Lateralidad	Clasificación Marx	CAE	Apéndices	Hipoacusia	Presentación
1	F	2	I	III	Atresia I		+	Esporádico
2	M	14	D	I	Estenosis D		+	Esporádico
3	M	6	I	II	Atresia I	Preauricular I	+	Esporádico
4	M	1m	I	II	Atresia B		NR	Esporádico
5	M	1m	I	II	Atresia I		+	Esporádico
6	M	4m	I	III	Estrecho I		+	Esporádico
7	M	3m	B	D I/III	Atresia D/estenosis I		+	Esporádico
8	M	6	D	III	Estenosis D		+	Esporádico
9	F	3m	B	D I/II	Estenosis B		+	Esporádico
10	M	9	D	II	Estenosis D		+	Esporádico
11	M	8	I	I	Estenosis I		+	Esporádico
12	M	8	D	II	Estenosis D		+	Esporádico
13	F	1	D	II	Atresia D		+	Familiar
14	M	11	D	NR	Atresia D		+	Familiar
15	F	3	D	NR	Atresia D		NR	Familiar
16	M	13	B	D II/III	Atresia B		+	Esporádico
17	M	1	I	II	Atresia I	Línea trago-labial I	+	Familiar
18	M	5	D	II	Atresia D		+	Esporádico
19	M	6	I	II	Atresia I		+	Esporádico
20	F	11	D	II	Atresia D		+	Familiar
21	F	7	D	II	Atresia D	Preauricular D	+	Familiar
22	F	12	D	II	Atresia D		+	Esporádico
23	F	1m	I	II	Atresia I		+	Esporádico
24	M	9	B	D I/III	Atresia B	Preauricular I	+	Esporádico

*: Edad al diagnóstico, B: bilateral, D: derecha, I: izquierda, m: mes

Como parte del protocolo mayor *HIM 2016-003*, este estudio permitió establecer las alteraciones de microtia en la población que acudió al HIMFG de 2007 al 2015. A pacientes con microtia ingresados en 2016 a la institución, se les estudió para identificar casos con microtia-atresia familiar, no se incluyeron en este trabajo pero fueron revisados y en algunos casos fue posible tomar fotografías clínicas previo consentimiento informado (Anexo 2; Figuras 8 y 9).

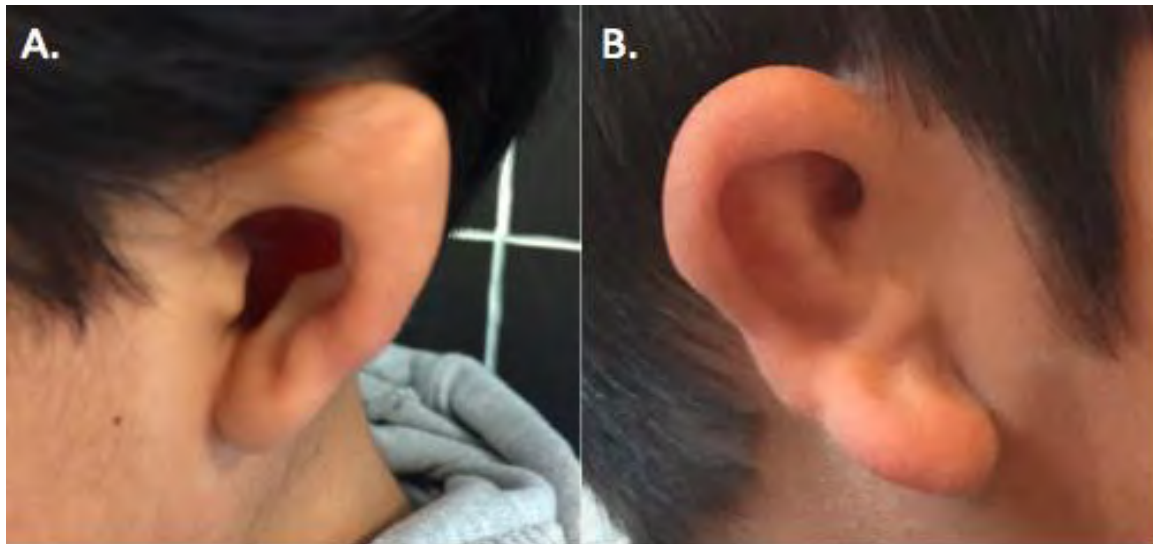


Figura 8. Fenotipo de paciente con microtia aislada. A) Microtia grado I izquierda. B) Microtia atresia grado I derecha.



Figura 9. Fenotipo de Paciente con Síndrome de primero y segundo arco faríngeo. A) Facies de frente, se aprecia la microsomía hemifacial derecha. B) microtia derecha GII y C) pabellón auricular izquierdo normal.

Análisis de casos familiares con microtia aislada con o sin apéndices preauriculares.

Durante el periodo de estudio se identificaron 6 casos familiares con microtia aislada y los aspectos clínicos se describen a continuación.

Familia A (Paciente 13) (Tabla 9). Se identificaron dos pacientes afectados en la misma generación, el *propositus* (individuo II.1) con microtia atresia derecha grado II y el hermano menor masculino con apéndice preauricular izquierdo. La madre de los pacientes presentó microtia atresia izquierda. En total hay tres miembros afectados.

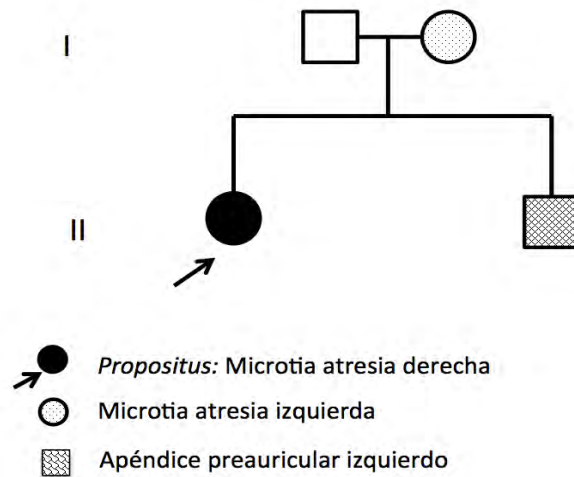


Figura 10. Familia A

La familia B (Paciente 14) (Tabla 9). Tres pacientes afectados, el *propositus* (III. 4) paciente femenino, primo paterno (III.5) y la tía paterna. Los tres pacientes presentaron microtia atresia derecha.

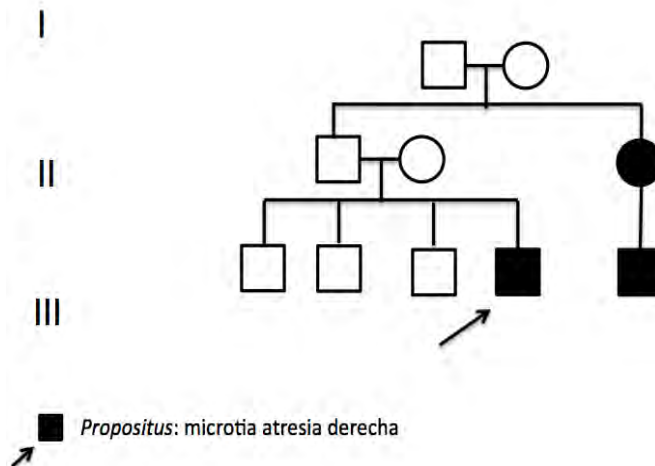


Figura 11. Familia B

La familia C (paciente 15) (Tabla 9). Se trató de embarazo gemelar dicigótico, ambas gemelas afectadas, la gemela 1 que es la *propositus* (II.4) con microtia derecha y la gemela (II.5) con microtia bilateral.

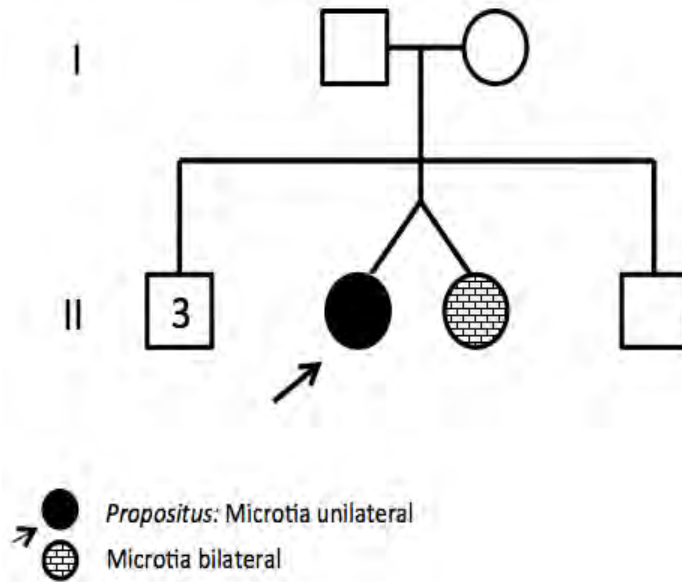


Figura 12. Familia C

La familia D (Paciente 17) (Tabla 9). Se presentaron dos miembros afectados en la misma generación III.2 y III.6, ambos de sexo masculino, ambos con microtia atresia izquierda grado I.

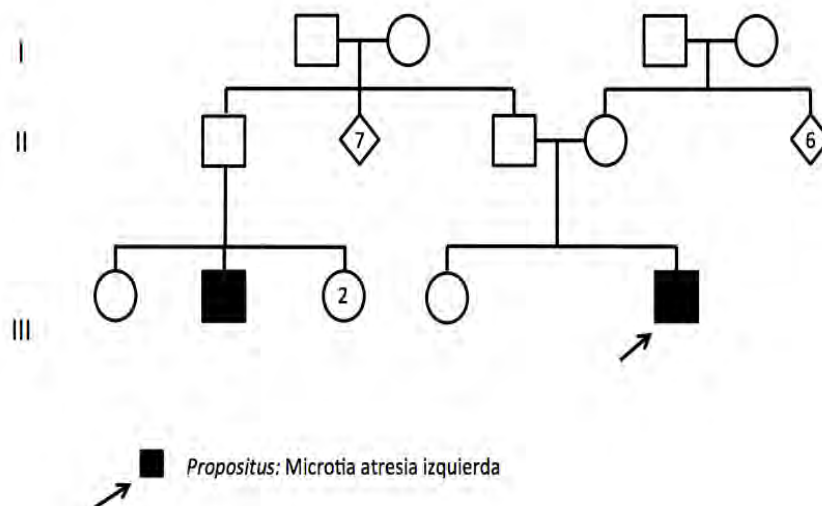


Figura 13. Familia D

La familia E (Paciente 20) (Tabla 9). Consta de 3 miembros afectados, la *proposita* (V.1) con microtia atresia derecha grado II, los familiares son por rama paterna, paciente IV.1 y III.1 con el mismo diagnóstico, los tres se encuentran en diferente generación.

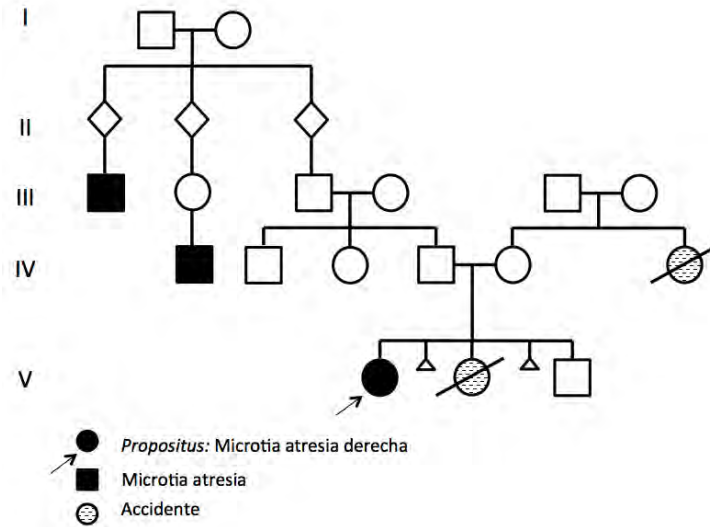


Figura 14. Familia E

Por último la familia F (Paciente 21) (Tabla 9). Se trata de un femenino con microtia atresia derecha grado II, con dos familiares afectados, IV.1 en la misma generación con el mismo diagnóstico y una generación arriba la paciente III.2 con apéndice preauricular, los tres de género femenino.

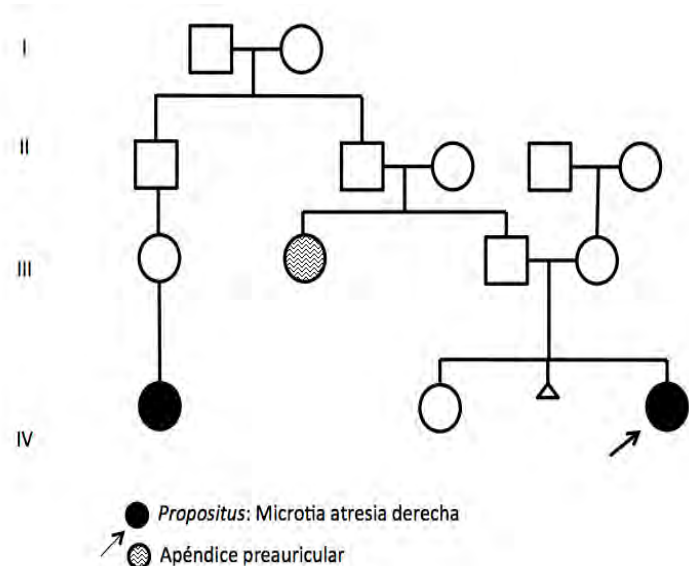


Figura 15. Familia F

En relación a los factores de riesgo asociados a microtia, se analizaron en los 24 pacientes incluidos en el estudio y se presentan en la (Tabla 10).

Tabla 10. Factores de riesgo presentes en la población de microtia aislada con o sin apéndices preauriculares.

Paciente	Microtia Unilateral izquierda										Microtia Unilateral derecha										Microtia Bilateral				Total
	1	3	4	5	6	11	17	19	23	2	8	10	12	13	14	15	18	20	21	22	7	9	16	24	
Maternos	22	18	24	27	26	18	37	21	21	27	27	28	38	22	38	24	21	16	32	17	32	21	32	29	
Edad >35	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	
Primigesta	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	
Multigesta >2	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	
Medicamentos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Escolaridad	NR	NR	+	-	+	+	+	+	+	NR	+	+	+	+	NR	+	+	-	+	NR	+	+	+	-	
DM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Paternos	25	18	24	29	33	29	37	21	21	25	35	30	39	24	37	29	26	18	37	20	32	23	27	29	
Edad >40	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	NR	+	-	-	-	-	-	-	
Tabaquismo	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	NR	+	+	-	-	-	-	-	
Alcoholismo	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	NR	+	+	-	-	-	-	-	
Perinatales	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
GM	NR	-	-	-	-	NR	-	NR	NR	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
P: <2500g	NR	-	-	-	-	NR	-	NR	NR	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
EG <38 SDG	NR	-	-	-	-	NR	NR	NR	-	-	-	NR	NR	NR	NR	+	-	-	NR	-	-	-	NR	-	
Mexicanos	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Hombre	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Altitud	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

(Altitud: >2500m/ DM: Diabetes mellitus/ EG: Edad gestacional/ Escolaridad baja <12 años/ GM: Gestación múltiple/ NR No referido/ P: peso

Las madres de los pacientes 12 y 14 presentaron al momento del embarazo una edad de riesgo, ambas de 38 años. Se identificó que 7 pacientes fueron producto de la Gesta 1, 10 pacientes fueron producto de un embarazo mayor a la G2. Sólo un paciente estuvo expuesto a tabaquismo materno durante la gestación (Paciente 8); en 16 pacientes las madres tenían una escolaridad menor a 12 años de estudios; la madre de la paciente 9 presentó diabetes mellitus tipo 2. (Figura 16)

En relación a los factores paternos: ningún padre presentó edad mayor de 40 años, 6 padres tuvieron tabaquismo positivo y 8 alcoholismo positivo.

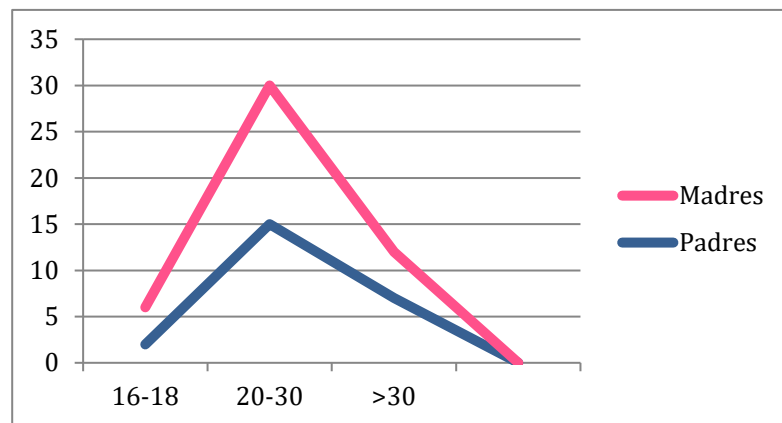


Figura 16. Edad promedio de los padres al momento de la gestación.

En relación a las edades de los padres al momento de la gestación, 4 de las madres tenían entre 16-18 años, 15 entre 20-30 años y 5 fueron mayores a 30 años; 2 de los padres tenían entre 16 y 18 años, 15 entre 20 y 30 y 7 fueron mayores a 30 años. (Figura 16)

En relación a los factores de riesgo perinatales, la paciente 15 fue producto de embarazo gemelar. El peso menor a 2500 gramos lo presentaron dos pacientes, incluida la paciente anterior con un peso de 1750 gramos (P10-50) (Koldobskiy & Thompson , 2015), paciente pretérmino con peso adecuado para edad gestacional y el paciente 8 con peso de 2056 gramos (P<3) (Koldobskiy & Thompson , 2015). La paciente 15 previamente mencionada fue pretérmino de 33.5 SDG, el resto nacieron posterior a la semana 38; el 100% de los pacientes son mexicanos. Ningún paciente nació ni provenía de una localidad con una altitud mayor a 2500 metros sobre nivel del mar.

De los 24 pacientes con microtia atresia aislada, 2 no llevaron control prenatal, los pacientes 2 y 12, el resto llevo control prenatal con al menos un ultrasonido prenatal, en ninguno se reportó la presencia de microtia.

Discusión

La microtia es una malformación del pabellón auricular con expresión variable amplia. De las 10 principales causas de consulta externa de primera vez de Genética en el HIMFG, la microtia (Q172) presenta la cuarta causa. La primera causa es Síndrome de Down, la segunda son malformaciones congénitas múltiples y la tercera Trastorno específico del desarrollo de la función motriz en el año 2015. En México es una entidad frecuente, con una incidencia de 1 afectado por cada 500 nacimientos, comparada con 1 en 3000 nacimientos en poblaciones de bajo riesgo. (Llano-Rivas, González-del Angel, del Castillo, Reyes, & Carnevale, 1999) (Aguinaga-Ríos, Frías, Arenas-Aranda, & Morán-Barroso, 2014)

El objetivo de la presente tesis fue analizar el fenotipo de los pacientes con diagnóstico de microtia tanto en presentación esporádica y familiar, identificar y analizar los factores de riesgo presentes y realizar una comparación con la literatura. En la Tabla 11 se hace una comparación del fenotipo identificado en los pacientes del HIMFG, como el sexo, la lateralidad, clasificación y presentación, con estudios epidemiológicos realizados en diferentes países. Es importante mencionar que no todos los estudios publicados refieren de manera específica el porcentaje de cada característica pero se comparó cuando fue posible.

De los estudios revisados, el de mayor número de muestra (n) fue el realizado por Canfield en 2009 (Canfield, Langlois, Nguyen, & Scheuerle, 2009) en población de Estados Unidos de Norte América que incluyó 742 pacientes, donde más de la mitad (57%) de los afectados fueron masculinos. El estudio realizado por Harris en Francia (Harris, Källén, & Robert, 1996) no reporta el porcentaje, sin embargo menciona que se encuentra una proporción mayor de hombres afectados. El promedio de varones afectados es de 59% en la literatura internacional con un rango de 49-73, en este estudio el porcentaje fue similar con 66% de varones con microtia aislada, lo cual es similar a lo reportado en la literatura, además el ser varón para presentar esta malformación, podría considerarse un factor de riesgo ya identificado. (Zhang, He, Yin, Yu, & Luo, 2014).

La microtia se considera una malformación menor (Stevenson & Hall, 2006) ya que no implica riesgo para la vida; el patrón de herencia de microtia como malformación única se considera multifactorial y se ha reportado que el sexo más afectado son los varones, de acuerdo con lo encontrado en esta tesis.

La proporción hombre-mujer es de 2:1 (Llano-Rivas, González-del Angel, del Castillo, Reyes, & Carnevale, 1999) (Aguinaga-Ríos, Frías, Arenas-Aranda, & Morán-Barroso, 2014), por lo que el 66% de afectados son varones coincidiendo con el porcentaje antes mencionado para población mexicana.

Tabla 11. Características clínicas de microcrotia. (va Nune, Kolodzynski, van den Boogaard, Kon, & Breugem, 2014)

Estudio	Año publicación	Periodo	Área	n	Mascullinos (%)	Unilateral	Lateralidad % derecha	Clasificación de Marx (%)			Anotia %	Aislada %	% casos familiar
								I	II	III			
HIMFG	2017	2007-2015	México	242	66	83	55	11	72	16	0	26	25
Yamouchi (1)	2012	2006-2008	Japón	378	61	90	66	NR	NR	NR	NR	85	6
Lee (2)	2012	2002-2010	Korea del Sur	374	67	93	57	NR	NR	NR	3	65	6
Paput (3)	2011	1980-1996	Hungría	354	54	88	62	NR	NR	NR	7	NR	4
Wu (4)	2010	2006-2008	China	345	73	93	60	21	9	68	2	57	12
García-Reyes (5)	2009	2001-2006	Colombia	27	63	93	63	13	79	8	0	100	NR
Canfield (6)	2009	1999-2005	EUA	742	57	77	NR	NR	NR	NR	6	45	NR
Sutartia (7)	2007	1980-2005	Finlandia	190	58	88	67	8	33	58	2	66	NR
Nazer (8)	2006	1983-2005	Chile	57	49	70	65	37	32	26	5	37	9
Llano-Rivas (9)	1999	NR	México	145	60	74	69	NR	NR	NR	NR	60	34
Sánchez (10)	1997	1978-1994	Venezuela	38	63	82	R>L	NR	NR	NR	NR	48	NR
Harris (11)	1996	1978-1992	Francia	110	M	NR	NR	NR	NR	NR	45	68	NR
Mastroiacovo (12)	1995	1983-1992	Italia	172	53	85	57	21	57	22	72	NR	NR

NR: No reportado.

(1) (Yamouchi, Yotsuyanagi, Ikeda, Yoshikawa, & Urushidate, 2012) (2) (Lee, et al., 2012) (3) (Paput , Czeizel, & Bánhidý, 2012) (4) (Wu, Ruhong, Zhang, Zhicheng, Wenxin, & Datto, 2010) (5) (García-Reyes, Andrés-Caro, Vega, Ospina, Zarante , & Zarante, 2008) (6) (Canfield, Langlois, Nguyen, & Scheuerle, 2009) (7) (Sutartia , Rautio, Rivanen, Ala-Mello , Jero, & Kloockars , 2007) (8) (Nazer, Son, & Cifuentes , 2006) (9) (Llano-Rivas, González-del Angel, del Castillo, Reyes, & Carnevale, 1999) (10) (Sánchez, Méndez , Gómez , & Guerra , 1997) (11) (Harris, Källén, & Robert, 1996) (12) (Mastroiacovo , Corchia, Botto , Llano , Zampino, & Fusco, 1995)

En el presente estudio, se encontró microtia unilateral en 83% de los casos, en los estudios reportados en la (Tabla 11), el rango fue de 74-93% con un promedio de 84% lo cual es similar al porcentaje lo encontrado en este trabajo. El estudio realizado en México en 1990 por (Llano-Rivas, González-del Angel, del Castillo, Reyes, & Carnevale, 1999) tuvo el menor porcentaje 74% sin embargo es mayor a la mitad de los pacientes. Con estos datos se podría inferir que en más del 70% de los casos de microtia la presentación es unilateral.

En cuanto a la lateralidad, encontramos, que el lado derecho fue el más afectado, con 55% de los casos, comparándolo con la literatura internacional, el rango es de 57-69% (Tabla 11). El porcentaje encontrado en este estudio fue el más bajo. El estudio realizado por Mastroicovo, et al en población italiana (Mastroicovo, Corchia, Botto, Lanno, Zampino, & Fusco, 1995) presentó 57% de microtia unilateral aislada derecha. Consideramos que nuestros hallazgos son similares a los reportados en la literatura internacional.

El **grado II** fue el hallazgo más frecuente en los pacientes estudiados, encontrando un 72% de los casos aislados unilaterales. Siete de los doce estudios publicados que se exponen en la tabla 11 no contaban con el grado de microtia presentado en sus poblaciones, sin embargo en los cinco estudios que si lo reportaban, el promedio de microtia grado II fue de 47% con un rango de 9 a 79%.

El **grado III** se encontró en el 16% de nuestros pacientes contra el promedio de la literatura aquí referida (Tabla 11) que es de 36%.

El porcentaje de microtia **grado I** en este trabajo fue de 11%, en comparación con los estudios referidos en (Tabla 11) se presentó un promedio de 20%, con un de rango fue 8 a 37%. A pesar de que el grado I es el espectro de menor gravedad, fue el menos frecuentemente encontrando, esto probablemente, a que el grado I se define como un disminución de la longitud del pabellón auricular, medido con regla transparente y percentilado por edad (Hall, Allanson, Gripp, & Slavotinek, 2007), por lo que puede ser subdiagnosticado.

A raíz de este estudio y enfatizando en la observación y exploración física correcta y detallada, a los residentes, se han diagnosticado más pacientes con microtia grado I al aplicar la técnica anteriormente descrita, lo que ayuda al diagnóstico de los pacientes.

De anotia o **grado IV** no se encontraron pacientes en la población del HIMFG, esto pudo haber sido debido a que en la clasificación CIE10, la anotia (Q169) se encuentra en un rubro diferente al de microtia, sin embargo 3/4 expedientes encontrados en este grupo, la anotia era síndrómica por lo que se excluyeron. El promedio de anotia en los estudios de la Tabla 11 es de 16% con un rango de 0 reportado por (Garcia-Reyes, Andrés-Caro, Vega, Ospina, Zarante , & Zarante, 2008; Cabin, Bassiri Tehrani, Scalfani, & Romo III, 2014) en Colombia a 72% por en Francia (Harris, Källén, & Robert, 1996) reportaron un 45% de microtia y lo atribuyen a la exposición a teratógenos.

La microtia aislada fue la presentación con menor frecuencia en nuestra población, con 26% (24/92) de los pacientes analizados; el promedio en la literatura es de 63% con un rango de 37-100% esto puede ser secundario a que el HIMFG es un instituto de tercer nivel de referencia de casos complejos, en la actualidad ya existen hospitales de segundo nivel que tienen los departamentos como ORL pediátrica y audiología que pueden atender

interdisciplinariamente a la microtia aislada y referir a los pacientes con alteraciones asociadas a esta institución.

En esta revisión del HIMFG el porcentaje de microtia aislada familiar fue de 25% (6/24), el promedio internacional es de 12%. Un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) (Llano-Rivas, González-del Angel, del Castillo, Reyes, & Carnevale, 1999) tuvo un 34% de microtia familiar, ambos son altos. Esta revisión y el estudio del INP fueron acuciosos en la pesquisa de antecedentes familiares y realizar árbol genealógico, ya que estos datos son importantes en el abordaje genético y base para el asesoramiento genético.

En la sección de resultados (Figuras 10 a 15) se presentan los árboles genealógicos de los casos familiares de microtia atresia (MA), 5 de las 6 familias identificadas son candidatas para el protocolo "*Identificación de genes responsables de microtia-atresia de presentación familiar por secuenciación de segunda generación*" (HIM 2016-003), los criterios de inclusión fueron estrictos se incluyeron a los pacientes que contaron con un familiar de primer grado (padres, hermanos) afectados, el patrón de herencia fue indistinto ya que se incluyeron árboles que sugieren patrones autosómico dominante y autosómico recesivo.

En la (Figura 10) se presenta el árbol genealógico de dos generaciones, se niega consanguinidad, **Familia A**, que corresponde a la paciente 13 (Tabla 9), el patrón de herencia sugiere se trata de herencia autosómica dominante, ya que se encuentra un progenitor afectado, en este caso la madre de la paciente con MA izquierda y dos hijos afectados, la *proposita* (II.1) con MA derecha y el hermano únicamente con un apéndice preauricular izquierdo, observándose la expresividad variable. Se enfatiza el hecho, que en este árbol no se presenta transmisión varón-varón sin embargo la descendencia afectada es de ambos géneros.

El árbol genealógico de tres generaciones, sin consanguinidad, **Familia B** (Figura 11) corresponde al paciente 14 (Tabla 9), muestra un patrón vertical de herencia con un progenitor afectado (Paciente II.3), hijo afectado (Paciente III.5) y el *propositus* (III.4). El padre del *propositus* es referido sin manifestaciones clínicas aparentes, sin embargo éste no fue revisado clínicamente. De ser así se sugiere falta de penetrancia o quizá si las manifestaciones fueran no perceptibles para la familia en donde la expresión sería considerada mínima se sugiere herencia autosómica dominante. El diagnóstico de microtia grado I se realiza con la medición de la longitud del pabellón auricular y se debe de percentilar por edad, por lo que, insistimos, ésta puede pasar desapercibida. No podemos descartar la herencia multifactorial, donde se observa agregación familiar, debido a que los miembros de una misma familia comparten tanto factores genéticos como ambientales. (Lisker, Zentella Dehesa, & Grether González, 2013)

Se muestra en la (Figura 12) un árbol genealógico de dos generaciones que pertenece la **Familia C** se trata de la (Paciente 15), la *proposita* fue producto de embarazo gemelar, ambas gemelas afectadas, con expresividad variable, la *proposita* con MA unilateral y su gemela con MA bilateral. Los gemelos dicigóticos comparten el 50% de la información al igual que hermanos de diferentes embarazos, esto es porque son producto de la fertilización de dos óvulos por dos espermatozoides diferentes. (Painter, Medland, Montgomery, & Hall, 2013). Cuando ambos gemelos se encuentran afectados hablamos de concordancia, en este caso las gemelas dicigóticas son concordantes para una malformación como microtia. Artunduaga en el 2009, reportó para esta malformación una

concordancia entre gemelos dicigóticos de 4.5%, mientras que en monocigóticos de 38%. Al ser mayor en gemelos monocigóticos aporta una evidencia sólida de que la microtia tiene bases genéticas. (Artunduaga, et al., 2009)

Acerca del patrón de herencia de la familia anterior se sugiere una herencia multifactorial, ya que al ser gemelas y ser producto del mismo embarazo comparten múltiples factores de riesgo como gestación múltiple, peso bajo, ser mexicanas y la madre tenía una escolaridad menor a doce años. Sin embargo tener 4 hermanos sanos no descartaría un patrón de herencia autosómica recesiva, en donde ambos progenitores son sanos pero portadores heterocigotos del gen mutado recesivo anormal y el riesgo de recurrencia para un futuro embarazo sería de un 25% en cada embarazo, independientemente del sexo del producto. En este caso no hay antecedente de consanguinidad.

En la **Familia D** (Figura 13), (Paciente 17) se presentan un árbol genealógico de 3 generaciones, sin consanguinidad, donde el *propositus* (Paciente III.6) y un primo hermano por rama paterna presentaron microtia atresia izquierda en ambos casos, los padres son referidos sanos y aparentemente no hay manifestaciones mínimas de MA y aparentemente no hay otros miembros afectados, o no se refieren manifestaciones mínimas de la MA. Por lo que al haber agregación familiar, se sugiere herencia multifactorial, ambos son de sexo masculino, siendo esto último un factor de riesgo.

En la **Familia E** (Figura 14) (Paciente 20), se muestra el árbol genealógico de cinco generaciones, no presentaron consanguinidad. La *proposita* (V.1) con MA derecha, los padres aparentemente sin manifestaciones mínimas de MA. Los dos familiares afectados por rama paterna: (III.1) y (IV.1) fueron referidos con microtia unilateral, se desconoce lateralidad, sin embargo éstos no eran familiares de primer grado, por lo que se sugiere patrón de herencia multifactorial.

Por último la **Familia F**, muestra un árbol genealógico de 4 generaciones, se niega consanguinidad (Figura 15) de la (Paciente 21). La *proposita* presentó MA unilateral derecha, los padres aparentemente sanos, sin manifestaciones mínimas de MA. Los otros familiares referidos como afectados son: tía paterna (III.2) con apéndice preauricular. Prima en segundo grado por rama paterna (IV.1) presentó MA unilateral derecha. Se sugiere patrón de herencia multifactorial debido a que los familiares afectados son por rama paterna, las dos al igual que la *proposita* de sexo femenino que es el sexo menos afectado de esta malformación. Esto podría sugerir que la base genética que contribuyen al fenotipo, de esta malformación son mayores que los factores ambientales, en este caso particular.

La agregación familiar en la herencia multifactorial se explica porque el que los miembros de una familia comparten en mayor proporción la información genética y la exposición a determinados factores ambientales que los individuos tomados al azar de la población general, por lo tanto, los parientes de un individuo afectado tienen una mayor probabilidad de sufrir las mismas interacciones gen-gen y gen-ambiente que ocasiono la enfermedad en el paciente, que los individuos sin parentesco con él. (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2008) Es por esto que no es raro encontrar familias con más de un integrante afectado con microtia, esto inferiría que la heredabilidad es mayor en estas familias debido a que los factores genéticos tienen una mayor participación en el fenotipo.

Cabe destacar que en ninguna de las familias hubo exposición a teratógenos durante el embarazo lo cual es de relevancia ya que se apoya la suposición de que las bases genéticas jugaron un papel mayor en la presentación de esta malformación.

Acerca de los **factores de riesgo**: maternos, paternos y perinatales que se identificaron en los pacientes con microtia aislada son enlistados en la Tabla 10. El factor de riesgo más importante en los pacientes presentados en esta tesis, es la **nacionalidad**, ya que se considera que la población mexicana *per se* presenta una incidencia mayor de microtia comparada con la población mundial (Llano-Rivas, González-del Angel, del Castillo, Reyes, & Carnevale, 1999).

El segundo factor de riesgo más frecuente fue el **género**, 16 fueron masculinos (M) 8 fueron femeninos (F). La microtia se presenta predominantemente en hombres con una razón 2M : 1F. En nuestros pacientes la proporción es la misma de 2 masculinos por 1 femenino que la reportada. (Wu, Ruhong, Zhang, Zhicheng, Wenxin, & Datao, 2010) (Llano-Rivas, González-del Angel, del Castillo, Reyes, & Carnevale, 1999) (Aguinaga-Ríos, Frías, Arenas-Aranda, & Morán-Barroso, 2014).

La **edad de los padres** se muestra en la Figura 16. La mayoría de los pacientes son producto de madres y padres jóvenes, en edades que fluctúan entre los 20-30 años; esto debido a que es la edad de mayor reproducción. A pesar que Harris y *et al* reportaron en su estudio que la edad materna avanzada es un factor de riesgo para microtia, en nuestro estudio sólo dos pacientes fueron productos de madres mayores de 35 años. (Harris, Källén, & Robert, 1996)

México al ser un país considerado aún en vías de desarrollo, la población que acude a esta Institución, la gran mayoría es de escasos recursos, aunado a la baja **escolaridad**. Se considera que una escolaridad menor a 12 años en ambos progenitores, ha sido observado como factor de riesgo en un estudio epidemiológico realizado en China. (Zhang, Zhang, Yu, & Shen, 2009). En nuestro estudio el 66% de las madres presentaron una escolaridad menor a 12 años.

Sólo una madre tuvo el antecedente de **tabaquismo** positivo durante el embarazo a razón de un cigarro al mes (Paciente 8). Este factor es bien conocido que causa peso bajo para edad gestacional y restricción en crecimiento intrauterino. (Biosca Pàimes, et al., 2013)

Se buscó intencionadamente la exposición a otros teratógenos siendo ésta negativa.

Mastroicovo encontró que el **peso menor a 2 500 gramos** es un factor de riesgo para presentar MA. (Mastroicovo, Corchia, Botto, Lanno, Zampino, & Fusco, 1995) En el presente estudio se encontraron dos pacientes con peso menor de 2 500 gramos al nacimiento: la paciente 15 que fue producto de **embarazo gemelar**, otro factor de riesgo asociado a la presentación de MA, esta paciente nació de 33.5 semanas por lo que el peso es adecuado para edad gestacional. El segundo paciente, (Paciente 8) presentó un peso 2056 gramos, nació de 38 SDG, lo que lo coloca por debajo del percentil 3, por lo que se consideró un peso bajo para edad gestacional, además tuvo el antecedente de exposición a tabaco ya referida. Los 22 pacientes restantes de este trabajo, tuvieron un peso mayor a 2 500 gramos.

Ningún padre presentó una edad mayor a 40 años, sin embargo 6 de ellos presentaron tabaquismo positivo y 8 alcoholismo positivo. Se desconoce si el tabaquismo fue durante la gestación y si la madre fue o no fumadora pasiva.

Sólo se encontró una paciente (Paciente 9) hija de madre con diagnóstico de **Diabetes mellitus tipo 2**. Esta es una enfermedad crónico degenerativa, en el embarazo puede ser fatal, ya que es uno de los factores teratogénicos más bien delineados. Las madres con diabetes mellitus tipo 2 pregestacional tienen mayor riesgo de tener hijos con malformaciones congénitas. El riesgo relativo de malformaciones craneofaciales, donde está incluida la microtia, anotia y microsomía hemifacial, es de 2.4-3.5 con respecto a la población general. (Castori, 2013)

Un punto interesante en el desarrollo de este trabajo, fue que el análisis de datos mostró que 68/92 pacientes correspondieron a casos de **microtia asociada a otras malformaciones (n=34)** y **microtia sindrómica (n=34)** (Tabla 8). Se identificaron diferentes entidades sindrómicas y malformaciones asociadas y se compararon con la literatura. El diagnóstico que predominó en los casos de MA sindrómica fue el de Síndrome de primero y segundo arco faríngeo con 27/34 casos que representa el 79% de los pacientes (Tabla 12).

Se ha referido que entre un 20-60% de los casos de microtia puede estar asociado a otras malformaciones o formar parte de síndromes bien identificados (Luquetti, Heike, Hing, Cunningham, & Cox, 2011) (Mastroicovo, Corchia, Botto, Lanno, Zampino, & Fusco, 1995), el porcentaje de esta tesis es de 74% (68/92 73%) por lo que es mayor. Lo anterior puede deberse a que la revisión fue exhaustiva y se eliminó cualquier situación que pudiera ocasionar confusión, de manera estricta solo se incluyeron los casos aislados.

En segundo lugar, este no es un estudio de población general, se trata de pacientes que acuden a una institución de tercer nivel de atención en donde se atienden casos con patologías complejas principalmente del centro del país. Por otra parte hace aproximadamente tres años se dio una indicación de atención, en el sentido de que sólo se atendería en este Instituto casos de microtia aislada a los pacientes procedentes de la zona conurbada lo que pudo influir la balanza en tener un número mayor de casos con MA sindrómica o asociada a otras malformaciones.

Nuestro estudio lo comparamos con una recopilación (Tabla 12) de estudios epidemiológicos de microtia en diferentes poblaciones realizado por (va Nune, Kolodzynski, van den Boogaard, Kon, & Breugem, 2014) donde reporta la frecuencia de alteraciones asociadas a microtia.

La atresia del CAE, se presentó en 76% (70/92 76%) de los pacientes entrando en el promedio de la literatura analizado, el promedio es de 78% con un rango de 44-99%. (va Nune, Kolodzynski, van den Boogaard, Kon, & Breugem, 2014) Esto se debe a que la concha deriva del ectodermo del primer surco branquial que posteriormente formará el CAE. (Dougherty & Kesser, 2015) (Kelly & Scholes, 2007) Por lo que al no formarse adecuadamente las estructuras del pabellón auricular difícilmente habrá un CAE permeable. Algunos pacientes pueden presentar menor gravedad al tener un CAE estrecho o estenótico.

Los **apéndices preauriculares** se presentaron en 28% de los pacientes, similar a lo reportado en la literatura (Tabla 12) con un rango de 12-25% con un promedio de 15%.

Tabla 12. Alteraciones asociadas a microtia.

Diagnóstico	HIMFG		Literatura (va Nune, Kolodzynski, van den Boogaard, Kon, & Breugem, 2014)	
	N	% (*)	Promedio (%)	Rango (%)
Aurícula				
Atresia CAE	18/24 52/68 70/92	76	78	44-99
Apéndices	3/24 23/67 24/92	28	15	12-25
Fosetas	4	4	9	3-25
Colesteatoma	6	6	-	4-7 (De la Cruz & Hansen, 2004)
Oído medio	3	3	-	-
Oído interno	2	2	-	-
Ojo	5	5.4	17	2-44
Microftalmia	2	2	8	3-13
Coloboma párpado	2	2	-	8
Dermoide epibulbar	1	1	-	1-19
Cara				
Microsomía hemifacial	28	30	26	2-83
Micrognatia	7	7	9	1-40
PHS	1	1	-	-
PH/LH/LPH	6	6	9	1-40
Parálisis facial	8	8	8	2-29
SNC	6	6	3	2-3
Columna	16	17	4	1-22
Extremidades	6	6	8	3-15
Riñón	11	12	4	1-9
Genitales	2	2	3	1-7
Cardiopatía congénita	19	20	8	1-32
Gastrointestinal	5	5	6	4-8
Sindrómica	33	36	10	1-26
EOAV	26	28	NR	NR
Trisomía 21	1	1	2	1-5
Embriopatía diabética	2	2	NR	NR
Rubeola congénita	1	1	NR	NR
Displasia frontonasal	1	1	NR	NR
Síndrome de Nager	1	1	1-2 (Paput , Czeizel, & Bánhidly, 2012)	-
VACTERL	1	1	-	-
Sin diagnostico	28	30	60 (Paput , Czeizel, & Bánhidly, 2012)	-

(*) Total= 92 pacientes con diagnóstico de microtia aislada con o sin apéndices preauriculares (n=24), microtia asociada a otras malformaciones (n=34) y microtia sindrómica (n=34).

CAE Conducto auditivo externo/ EOAV Espectro oculo auriculo vertebral/ LH Labio hendido/ LPH Labio paladar hendido/ PHS Paladar hendido submucoso/ PH Paladar hendido/ SNC Sistema nervioso central.

Las foseetas en cualquier región del oído se encontraron en 4% de los pacientes, el porcentaje reportado es de 0-26% con un promedio 9%.

El **colesteatoma** se define como un crecimiento anormal de piel en el oído medio, se clasifica en congénito y adquirido, el congénito tiene una incidencia de .12 por 100,000 niños (Walker & Shinnars, 2016). De la Cruz y colaboradores encontraron que 4-7% de los conductos atrésicos presentaba un colesteatoma asociado. En nuestra revisión 6% de los pacientes presentaron colesteatoma congénito. (Dougherty & Kesser, 2015)

Las **alteraciones en oído medio** fueron de 3% en nuestra población. Si bien hay síndromes que cursan con microtia y malformaciones del oído medio (Tabla 4: Disostosis otomandibulares), no se encontró la frecuencia con las que se asocian a microtia y alteraciones del oído medio. Dentro de las alteraciones del oído medio que se presentaron fueron la hipoplasia del yunque y estribo, ausencia de cadena osicular y malformación de cadena osicular bilateral no especificada.

El porcentaje encontrando en los pacientes del HIMFG con **malformaciones oftalmológicas** fue de 5%, alteraciones tales como microftalmia 2% (2/92), coloboma de párpado inferior 1% (1/92) y por último dermoide epibulbar en 1% (1/92); comparado contra un promedio de 8% con un rango 1-19% (Tabla 12). Los dermoides epibulbares forman parte de la triada clásica del Síndrome de primero y segundo arco faríngeo. (Beleza-Meireles, Clayton-Smith, & Tassabehji, 2014; Biosca Pàimes, et al., 2013)

En este estudio, la **microsomía hemifacial** es la manifestación extra auricular más frecuentemente encontrada, hasta en 30% (28/92) de los pacientes, ya sea a expensas de tejido blando u óseo. Comparado, (Tabla 12) la microsomía hemifacial presenta un rango amplio, de 2-83% con un promedio de 26%, por lo tanto el porcentaje de los pacientes con microsomía hemifacial entre en el rango referido. En los pacientes del presente, (6/92) 6% presentaron hipoplasia de las ramas mandibulares.

En nuestro estudio la **micrognatia** se presentó en 7% (7/92) de los casos, comparada con 9% con un rango amplio de 1 a 40%, por lo tanto el rango coincide con lo reportado previamente.

El **paladar hendido submucoso** (PHS) se presentó en 1% (1/92) pacientes de este estudio. En la revisión realizada (Tabla 12), no se reporta la presencia de PHS, sin embargo Cousley, reportó una frecuencia de 35-55% de insuficiencia velopalatina asociado a microtia, más no se encontraron reportados con PHS. (Cousley & Calvert, 1997)

El **paladar hendido con o sin labio hendido** se presentó en 7% (7/92) de nuestra revisión, contra un promedio de 9% (Tabla 12), el rango es de 1 a 40% por lo tanto esta malformación asociada a microtia también es similar a los estudios referidos.

Todas las alteraciones anteriores, tienen su sustento embriológico, ya que las ramas mandibulares y los tejidos blandos de cara, paladar y maxilar derivan de los arcos faríngeos.

En los pacientes del HIMFG la **parálisis facial** se encontró en el 8% (8/92) de los pacientes. Esto puede ser un hallazgo frecuente porque el desarrollo del nervio facial está en estrecha relación con el oído medio y el proceso mastoideo, el canal del nervio facial aparece inicialmente como un surco en la cápsula ótica cartilaginosa, la osificación inicia en dos núcleos distintos el 1º en la 20ª SDG y el segundo en la 25ª SDG, finalizando a los

3 meses de vida posnatal. Cuando el proceso mastoideo y el anillo timpánico crecen en la vida posnatal desplazan medialmente al nervio facial, en los casos de atresia del CAE, la porción timpánica del nervio facial tiende a ser dehiscente por la falta de los 2 núcleos de osificación. (Goldztein & Roberson, 2012)

Se encuentran manifestaciones a nivel de **sistema nervioso central** en el 6% (6/92) de los de este trabajo. Un paciente presentó microcefalia con antecedente de asfixia perinatal, otro paciente presentó hidrocefalia y disgenesia de cuerpo calloso, otro paciente con encefalocele occipital y 3 pacientes con Epilpesia. El porcentaje encontrado en este estudio, es alto comparado con e rango de 2-3% (Tabla 12)

Las **manifestaciones vertebrales** representan el 17% (16/92) de las alteraciones en este trabajo; la más frecuente fue escoliosis 8% (8/92), 3% (3/92) con hemivértebras, 2% (2/92) pacientes con Klippel Feil, 2% (2/92) con fusión cervical de C2-C3, 1% (1/92) espina bífida oculta y 1% (1/92) con alteración sacra no especificada. Comparada con el rango un rango de 1 a 22% con un promedio de 4%, siendo similar. (Tabla 12)

Las **malformaciones en las extremidades** se presentaron en 6% (6/92) de los casos; de las superiores: 1 polidactilia posaxial bilateral, 1 sinostosis radiocubital, 1 defecto radial, 1 hipoplasia de primer metacarpiano diagnosticado por medio de rayos X. De las inferiores: dos pacientes con displasia del desarrollo de cadera, una unilateral y la otra bilateral. Comparado con un promedio de 8% (3-15%), el porcentaje de nuestro estudio es similar a lo reportado.

Las **malformaciones renales** y del tracto urinario reportadas en el presente estudio representaron el 12% (11/92). La más frecuente fue la agenesia renal con 5% (5/92): 2 izquierdas, 2 derechas y una no especificaba el lado. La ectasia piélica se presentó en 3% (3/92) de manera unilateral. Se identificaron 2% (2/92) casos con riñones ectópicos, 1% (1/92) quiste renal unilateral y 1% (1/92) doble sistema colector. Comparado con un promedio de 4% (Tabla 12), el 12% del presente trabajo podría considerarse alto.

De las **malformaciones genitales** se presentaron dos pacientes 2% (2/92): un masculino con criptorquidia y un femenino con agenesia uterina. Comparado con promedio de 3% con un rango de 1-7% es similar a lo reportado (Tabla 12).

La **cardiopatía congénita** también fue una malformación asociada que se presentó con una alto porcentaje de 29% (19/92): comunicación interventricular en 8% (8/92), seguido de persistencia del conducto arterioso con 4% (4/92), comunicación interauricular en 4% (4/92), foramen oval permeable en 2% (2/92), 1% (1/92) con dextrocardia en contexto de heterotaxia visceral variedad poliesplenia, 1% (1/92) con miocardiopatía dilatada. El promedio es de 8% con un rango de 1-32%, por lo tanto el nuestro es similar a lo reportado (Tabla 12).

Los pacientes con **manifestaciones gastrointestinales** en este estudio fueron de 5% (5/92): 2% (2/92) malformaciones ano rectales una con fistula urinaria y otra sin fístula, 1% (1/92) atresia esofágica tipo III, 1% (1/92) megacolon y 1% (1 /92) gastrosquisis. Comparado con un promedio de 6% con un rango de 4-8%, lo anterior igual a lo reportado (Tabla 12).

La **microtia como parte de un síndrome**, en este estudio fue 36% (33/92), el diagnóstico más frecuente fue el Síndrome de primero y segundo arco branquial o Espectro oculo aurículo vertebral, ya referido previamente.

La **trisomía 21** se reportó en 1% (1/92), igual a lo reportado que también es de 1%; en esta cromosomopatía que es la más frecuente, en nuestro país 1 de 650 recién nacidos vivos. Pueden presentar además del fenotipo clásico, malformaciones a cualquier nivel, incluidas los pabellones auriculares. (Morales Angulo, Obeso, González, & González Aguado, 2012)

La **embriopatía diabética** 1% (1/92); se ha reportado que la Diabetes Materna es un factor de riesgo importante para malformaciones, entre ellas craneofaciales, como microtia (Castori, 2013). La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica, se debe a una elevación de la glucosa en sangre, la hiperglicemia causa una disrupción en el metabolismo celular normal. El riesgo para cualquier defecto del nacimiento en una mujer diabética es de 10% comparado con el 3% de la población general. (Zhao & Reece, 2013)

En este trabajo se encontró 1% (1/92) de **rubeola congénita**. El paciente presentó hidrocefalia, disgenesia del cuerpo caloso y microoftalmia izquierda además de microtia unilateral derecha. La rubeola congénita tiene una incidencia de 1 en 20,000 a 30,000 nacimientos, es una infección intrauterina que según el periodo de exposición causará: malformaciones cardíacas entre la semana 2 a 8 de la gestación, catarata entre la semana 4 a 12, malformaciones de SNC entre la semana 8 a 28 e hipoacusia entre la semana 0 y 20 de la gestación. (Gorlin, Cohen, & Hennekam, 2001)

La **displasia frontonasal** (OMIM #136760) 1% (1/92), es una alteración de la línea media, que afecta estructuras derivadas del proceso frontonasal y que principalmente presenta: pico de viuda, hipertelorismo, raíz nasal ancha, ausencia de punta nasal, , entre otros. La mayoría son esporádicos. Cuando la displasia fronto nasal incluye manifestaciones del EOAV como quiste dermoide epibulabar y apéndices preauriculares, se denomina, Síndrome oculo auriculo fronto nasal, se han reportado casos con alteraciones auriculares. (Gorlin, Cohen, & Hennekam, 2001)

El **Síndrome de Nager** o disostosis acrofacial (OMIM #154400) se encontró en 1% (1/92), se ha reportado en la literatura con un rango de 1-2%. El Síndrome de Nager, tiene una herencia autosómica dominante y se caracteriza por: fisuras palpebrales descendentes, hipoplasia malar y mandibular, pabellones auriculares displásicos, malformaciones o ausencia de la cadena osicular. Las malformaciones en extremidades pueden ser: defectos radiales y limitación a la extensión del codo. (Senggen , et al., 2011) El paciente se trató de un masculino con microtia bilateral grado II, paladar hendido unilateral izquierdo y sinostosis radio cubital.

La **asociación VACTERL** se encontró en 1% (1/91) en la literatura revisada no se reporta la frecuencia de esta asociación en pacientes con microtia. La asociación VACTERL se define por la presencia de 3 de las siguientes malformaciones congénitas: alteraciones vertebrales (V), malformación ano rectal (A), cardiopatía congénita (C), fístula traquea esofágica (T), malformaciones renales (R) y de extremidades (L). Adicional a esto, los pacientes pueden presentar otros defectos congénitos. Tiene una incidencia de 1 en 10,000 a 40,000 RNV. (Solomon, 2011) La paciente además de microtia atresia GII bilateral, presentó: (C) comunicación inter auricular y persistencia del conducto arterioso, (T) atresia esofágica tipo III, (R) ectasia piélica izquierda. Las manifestaciones poco frecuentes asociadas a VACTERL incluyen malformaciones auriculares. (Sezer, Aydemir, Bozaykut, Paketci, & Aydinoz, 2012)

Comparado con la literatura el promedio de la presentación sindrómica fue de 10% con un rango de 1 a 26%, consideramos que la diferencia es que en este trabajo la selección ha sido muy estricta en el sentido del diagnóstico de microtia aislada con o sin apéndices

preauriculares, de microtia con malformaciones y de microtia como parte del efecto pleiotrópico de un síndrome (Tabla 12).

Sin diagnóstico de precisión se encontraron (28/92) 30% de los pacientes que entre otras malformaciones presentaron microtia.

Conclusión

La formación del pabellón auricular es compleja, está orquestada por múltiples vías de señalización entre ellas genes homeóticos, como los genes *HOX*. Estas vías son susceptibles de ser alteradas por factores ambientales durante el periodo embrionario. Esta compleja interacción entre los genes que participan en la formación del pabellón auricular y los factores ambientales hace complejo su estudio, por lo que hace difícil poder determinar las bases genéticas de la microtia. La microtia en México es una malformación menor frecuente, con una incidencia de 1 en 500 recién nacidos vivos (Llano-Rivas, González-del Angel, del Castillo, Reyes, & Carnevale, 1999) (Aguinaga-Ríos, Frías, Arenas-Aranda, & Morán-Barroso, 2014). La incidencia alta hace que instituciones de tercer nivel como el HIMFG sean centros de referencia de este tipo de patologías; por lo que fue de especial interés la realización de este estudio para describir y analizar el fenotipo de microtia. Los casos familiares de microtia aislada son la base para identificar las causas genéticas de ésta, ya que estos casos al tener varios afectados, sugieren que la información genética juega un papel de mayor importancia para el desarrollo del fenotipo.

En la presente tesis identificó el porcentaje de microtia aislada en el HIMFG que fue de 26% (24/92) de los casos, lo que es menor a lo reportado en la literatura con un rango de 37-100% (Tabla 11). Los casos familiares fueron 6/24 que representan el 25% de los casos aislados. La microtia aislada es más frecuente en el sexo masculino con 66% de los afectados siendo una proporción de 2:1 de hombres afectados por cada mujer. El 83% de los casos se presentó de manera unilateral, con 55% de afectados del lado derecho. Todo lo anterior es igual a lo reportado previamente a la literatura. Por lo que en cuanto al fenotipo de microtia aislada comparado con la literatura nacional e internacional no hay variaciones, no así el porcentaje que se encontró de casos aislados.

Los factores de riesgo más frecuentes que presentaron los pacientes con MA fueron la nacionalidad (mexicanos) 100%, el sexo masculino 66%. En cuanto a los factores de riesgo que se han identificado como potenciales teratógenos fue el tabaquismo presente en un paciente que además de microtia presentó Retardo en el Crecimiento Intrauterino. El segundo teratógeno fue la diabetes mellitus materna antecedente de un paciente.

En cuanto al caso contrario, los pacientes con microtia asociada a malformaciones o síndrómica fue mayor el porcentaje encontrado (67/92 73%), el diagnóstico que predominó fue el Síndrome de primero y segundo arco branquial con 28% de los casos. Esto posiblemente sea debido a tres situaciones: 1. Hace tres años se dio una indicación operativa de la institución en referencia a pacientes con microtia aislada provenientes de la zona conurbada. 2. El HIMFG es una institución de tercer nivel, un centro de referencia de casos complejos lo que aumentó el porcentaje de casos síndrómicos o asociados a múltiples malformaciones y por último 3. La microtia aislada se ha propuesto como parte del espectro del Síndrome oculo aurículo vertebral o Síndrome de primero y segundo arco faríngeo o Síndrome de Goldenhar. Tasse, *et al.* propuso que tanto los apéndices preauriculares como las fosetas son variantes de microtia. La microtia aislada puede ser

un criterio diagnóstico o la microsomía hemifacial acompañada de uno o varios de las manifestaciones previas. (Tasse, et al., 2005)

En la MA hay que considerar los conceptos clásicos en genética clínica de heterogeneidad, pleiotropismo, penetrancia y expresividad variable, sin embargo en la era de la medicina genómica el estudio de ésta deberá dirigirse hacia estudios de genoma/exoma para poder dilucidar la etiología genética de ésta.

Bibliografía

1. Cabin, J. A., Bassiri Tehrani, M., Scalfani, A., & Romo III, T. (2014). Microtia Reconstruction Autologous Rib and Alloplast Techniques. *Facial Plast Surg Clin N Am*, 22 (4), 623-638.
2. Canfield, M. A., Langlois, P. H., Nguyen, L. M., & Scheuerle, A. E. (2009). Epidemiologic features and clinical subgroups of anotia/microtia in Texas. *Birth Defects Research Part A. Clinical and Molecular Teratology*, 85 (11), 905-913.
3. Llano-Rivas, I., González-del Angel, A., del Castillo, V., Reyes, R., & Carnevale, A. (1999). Microtia: A Clinical and Genetic Study at the National Institute of Pediatrics in Mexico City. *Archives of Medical Research*, 30 (2), 120-124.
4. Carmichael, S. L. (2014). Birth defects epidemiology. *European Journal of Medical Genetics*, 57 (8), 355-358.
5. Castori, M. (2013). Diabetic Embryopathy: A Developmental Perspective from Fertilization to Adulthood. *Mol Syndromol*, 4 (74), 74-86.
6. Lee, K. T., Yang, E. J., Lim, S. Y., Pyon, J. K., Mun, G. H., Bang, S. I., y otros. (2012). Association of congenital microtia with environmental risk factors in South Korea. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 76 (3), 357-361.
7. Lisker, R., Zentella Dehesa, A., & Grether González, P. (2013). *Introducción a la Genética Humana*. México: Manual Moderno.
8. Cousley, R., & Calvert, M. (1997). Current concepts in the understanding and management of hemifacial microsomia. *Br J Plast Surg*, 50 (7), 536-551.
9. Cox, C. T., Camci, E. D., Vora, S., Luquetti, D. V., & Turner, E. E. (2014). The genetics of auricular development and malformation: New findings in model systems driving future directions for microtia research. *European Journal of Medical Genetics*, 57 (8), 394-401.
10. Luquetti, D. V., Heike, C. L., Hing, A. V., Cunningham, M. L., & Cox, T. C. (2011). Microtia: Epidemiology and Genetics. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 158A (1), 124-139.
11. Alasti, F., Sadeghi, A., Sanati, M., Farhadi, M., Stollar, E., & Somers, T. (2008). A mutation in HOXA2 is responsible for autosomal-recessive microtia in an Iranian Family. *The American Journal of Human Genetics*, 82 (4), 982-991.
12. Alzina De Aguilar, V., Aznárez Sanado, N., & Huarte Irujo, A. (2012). Tratamiento de la sordera en la infancia. *An Pediatr Contin*, 10 (6), 334-42.
13. Aguinaga-Ríos, M., Frías, S., Arenas-Aranda, D. J., & Morán-Barroso, V. F. (2014). Microtia-atresia: aspectos clínicos, genéticos y genómicos. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 71 (6), 387-395.
14. Artunduaga, M., Betensky, R., Nicolau, Y., Hamdan, U., Jarrín, P., Osorno, G., y otros. (2009). A Classic Twin Study of External Ear Malformations, Including Microtia. *The New England Journal of Medicine*, 361 (12), 1216-1218.
15. Aviña Fierro, J., & Tastekin, A. (2008). Malformaciones congénitas: clasificación y bases morfogénicas. *Revista Mexicana de Pediatría*, 75 (2), 71-74.
16. Basterra Alegría, J., & Campos Catalá, A. (2009). Capítulo 14: Ototóxicos, presbiacusia. Sordera brusca idiopática. En J. Basterra Alegría, & A. Campos Catalá, *Tratado de otorrinolaringología y patología cervicofacial* (págs. 167-176). España.
17. Belez Meireles, A., Rachel, H., Clayton Smith, J., Oliveira, R., Falcao Reis, C., Margarida, V., y otros. (2015). Oculo-auriculo-vertebral spectrum: Clinical and molecular analysis of 51 patients. *European Journal of Medical Genetics*, 58 (9), 455-465.
18. Belez Meireles, A., Clayton-Smith, J., & Tassabehji, M. (2014). Oculo-Auriculo-Vertebral Spectrum: A Review of the Literature. *J Genet Syndr Gene Ther*, 5 (1), 1-11.

19. Biosca Pàimes, M., Rodríguez Martínez, G., Samper Villagrasa, M., Odriozola Grijalba, M., Cuadrón Andrés, L., Álvarez Suaras, M., y otros. (2013). Aspectos perinatales, crecimiento y tipo de lactancia de los nacidos pequeños para su edad gestacional. *An Pediatr* , 78 (1), 14-20.
20. Bower , C. M., & St. John , R. (2014). The Otolaryngologist's Role in Newborn Hearing Screening and Early Intervention. *Otolaryngol Clin N Am* , 47 (5), 631-649.
21. Brown , K., Viana, L., Helwig, C., Artunduaga , M., Quintanilla Dieck, L., & Jarrin , P. (2013). HOXA2 Haploinsufficiency in Dominant Bilateral Microtia and Hearing Loss. *Human mutation* , 34 (10), 1347-1351.
22. Byoungjun Jeon , B., Chiwon , L., Myungjoon , K., Tae Hyun, C., Sungwan, K., & Sukwha, K. (2016). Fabrication of three-dimensional scan-to-printer ear model for microtia reconstruction. *Journal of surgical research* , 206 (2), 490-497.
23. De la Cruz, A., & Hansen, M. (2004). Reconstruction surgery of the ear: auditory canal and tympanum. En Cummings C, P. Flint , & L. Harker , *Otolaryngology head and neck surgery* (págs. 4422-8). Los Angeles: Mosby.
24. Denoyelle , F. (2007). Pathologie congénitale de l'oreille externe. *Oto-rhino-laryngologie* , 2, 1-12.
25. Dougherty , W., & Kesser, B. W. (2015). Management of Conductive Hearing Loss in Children. *Otolaryngol Clin N Am* , 48 (6), 955-974.
26. Duarte, C., Vaughan, T., Beasley, M., & Tiwari , H. (2013). Chapter 12 Multifactorial Inheritance an Complex Diseases. En R. D, *Emery and Rimón's Principles and Practice of Medical Genetics* (págs. 1-15). Academic Press.
27. Fisher, R. (1928). The Correlation between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance. *Trans R Soc Edinb* , 20 (4), 339-433.
28. Fukuda, O. (1974). The microtic ear: survey of 180 cases in 10 years. *Plastic and Reconstructive Surgery* , 53 (4), 458-463.
29. Garcia-Reyes, J., Andrés-Caro, M., Vega, P., Ospina, J., Zarante , A., & Zarante, I. (2008). Epidemiología y factores de riesgo para microtia en Colombia. *Acta Otorrinolaringológica Española* , 60 (2), 115-119.
30. Goldztein, H., & Roberson , J. (2012). Anatomical Facial Nerve Findings in 209 Consecutive Atresia Cases. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* , 148 (4), 648-652.
31. González-Andrade Fabricio, L.-P. R. (2010). High altitude and microtia in Ecuadorian patients. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine* , 3 (2), 109-116.
32. Gorlin, R. J., Cohen, M. M., & Hennekam, R. C. (2001). *Syndromes of the Head and Neck*. NY: Oxford University Press, Inc.
33. Hall , J. G., Allanson , J. E., Gripp, K. W., & Slavotinek, A. M. (2007). *Handbook of Physical Measurements*. New York: Oxford University Press.
34. Harris, J., Källén, B., & Robert, E. (1996). The epidemiology of anotia and microtia. *J Med Genet* , 33 (10), 809-813.
35. Hoskins, B. E., Cramer, C. H., Silvius , D., Zou, D., Raymond Jr., R. M., & Orten , D. J. (2007). Transcription Factor SIX5 is mutated in patients with Branchio-Oto-Renal syndrome. *The American Journal of Human Genetics* , 80 (4), 800-804.
36. Hunter, A., Frias , J. L., Gillissen-Kaesbach, G., Hughes, H., Lyons Jones, K., & Wilson, L. (2008). Elements of Morphology: Standard Terminology for the Ear. *American Journal of Medical Genetics Part A* , 149A (1), 40-60.
37. Jahrsdoerfer, R., Yeakley, J., Aguilar, E., Cole, R., & Gray, L. (1992). Grading system for the selection of patients with congenital aural atresia. *Am J Otol* , 13 (1), 6-12.
38. Kelly , P., & Scholes , M. (2007). Microtia and Congenital Aural Atresia. *Otolaryngologic Clinics of North America* , 40 (1), 61-80.

39. Koldobskiy, M., & Thompson, J. (2015). Nutrition and Growth. En B. Engorn, & J. Flerlage, *Manual Harriet Lane de Pediatría* (págs. 485-522). Baltimore: Elsevier Saunders.
40. Mastroicovo, P., Corchia, C., Botto, L., Lanno, R., Zampino, G., & Fusco, D. (1995). Epidemiology and genetics of microtia-anotia: a registry based study on over one million births. *J Med Genet*, 32 (6), 453-457.
41. Minoux, M., Kratochwill, C. F., Ducret, S., Amin, S., Kitazawa, T., Kurihara, H., y otros. (2013). Mouse Hoxa2 mutations provide a model for microtia and auricle duplication. *Development* 140, 140 (21), 4386-4397.
42. Moore Keith, P. T. (2008). Aparato branquial o faríngeo. En P. T. Moore Keith, *Embriología clínica* (págs. 129-143). España: Elsevier.
43. Morales Angulo, C., Obeso, A. S., González, A., & González Aguado, R. (2012). Manifestaciones otorrinolaringológicas del síndrome de Down. *Revista Española de PEDIATRÍA*, 68 (6), 429-433.
44. Mutchinick Baringoltz, O. M. (2012). Herencia multifactorial. En V. Del Castillo, R. Uranga, & G. Zafra, *Genética clínica* (págs. 207-214). Mexico: Manual Moderno.
45. Núñez Batalla, F., Noriega Iglesias, S., Guntín García, M., Carro Fernández, P., & Llorente Péndas, J. (2016). Fiabilidad de los potenciales evocados auditivos de estado estable en la fase diagnóstica del cribado neonatal universal de la hipoacusia. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 67 (4), 193-200.
46. Nazer, J., Son, L., & Cifuentes, L. (2006). Prevalencia al nacimiento de microtia-anotia. *Rev. Med. Chil.*, 134 (10), 1295-1301.
47. Nussbaum, R. L., McInnes, R. R., & Willard, H. F. (2008). *Genética en Medicina*. España: Elsevier.
48. Olarieta, J., García-Alcántara, F., Pérez, N., & Rivera, T. (2015). Hipoacusia. *Medicine*, 11 (91), 5445-54.
49. Ott, J., Wang, J., & Leal, S. M. (2015). Genetic linkage analysis in the age of whole-genome sequencing. *16* (5), 275-284.
50. Painter, J. N., Medland, S. J., Montgomery, G. ", & Hall, J. G. (2013). Twins and Twinning. En D. Rimoin, & B. Korf, *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. (págs. 1-20). USA: Elsevier.
51. Paput, L., Czeizel, A., & Bánhid, F. (2012). Possible multifactorial etiology of isolated microtia/anotia-A population-based study. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 76 (3), 374-378.
52. Quinonez, S. C., & Innis, J. W. (2014). Human HOX gene disorders. *Molecular Genetics and Metabolism*, 111 (1), 4-15.
53. Roberson Jr, J. B., Goldsztein, H., Balaker, A., Schender, S. A., & Reinisch, J. F. (2013). HEAR MAPS a classification for congenital microtia/atresia based on evaluation of 742 patients. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 77 (9), 1551-1554.
54. Rooryck, C., Souakri, N., Cailley, D., Bouron, J., Goizet, C., & Delrue, M. (2010). Array-CGH analysis of a cohort of 86 patients with oculoauriculovertebral spectrum. *Am J Med Genet A*, 152 (8), 1984-9.
55. Sánchez, O., Méndez, J. R., Gómez, E., & Guerra, D. (1997). Estudio clínico epidemiológico de microtia. *Investigación clínica*, 38 (4), 203-217.
56. Saroul, N., Giraudet, F., Mom, T., & Avan, P. (2016). Fisiología collear: bases anatómicas, celulares y electrofisiológicas. *Otorrinolaringología*, 45 (1), 1-22.
57. Senggen, E., Laswed, T., Meuwly, J.-Y., Alamo, L., Jaques, B., Meuli, R., y otros. (2011). First and second branchial arch syndromes: multimodality approach. *Pediatr Radiol*, 41 (5), 549-561.
58. Sezer, R. G., Aydemir, G., Bozaykut, A., Paketci, C., & Aydinoz, S. (2012). VACTERL Association: A New Case with Biotinidase Deficiency and Anular Pancreas. *Renal Failure*, 34 (1), 123-125.

59. Solomon, B. D. (2011). VACTERL/VATER Association. *Orphanet Journal of Rare Disease* , 6 (56), 1-12.
60. Stevenson, R., & Hall, J. G. (2006). *Human Malformations and Related Anomalies*. New York: Oxford University Press.
61. Suutarla , S., Rautio, J., Ritvanen, A., Ala-Mello , S., Jero, J., & Klockars , T. (2007). Microtia in Finland: Comparison of characteristics in different populations. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* , 71 (8), 1211-1217.
62. Tasse, C., Böhrnger , S., Fischer, S., Lüdecke , H., Albrecht, B., & Jenecke , A. (2005). Oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS): clinical evaluation and severity scoring of 53 patients and proposal for a new classification. *Eur J Med Genet* , 48 (4), 397-411.
63. Toh, E., & Hirsh, B. (2010). Atresia congénita y adquirida del conducto auditivo externo. En E. Myers, *Otorrinolaringología Quirúrgica* (págs. 1113-1121). España: Elsevier.
64. van Nune, D., Kolodzynski, M., van den Boogaard, M.-J., Kon, M., & Breugem, C. (2014). Microtia in the Netherlands: Clinical characteristics and associated anomalies. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* , 78 (6), 954-959.
65. Varela Luquetti, D., Leoncini, E., & Mastroiacovo, P. (2011). Microtia-Anotia: A Global Review of Prevalence Rates. *Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology* , 91 (9), 813-822.
66. Vento , A., LaBrie , R., & Mulliken , J. (1991). The O.M.E.N.S.classification of hemifacial microsomia. *Cleft Palate Craniofac J* , 28 (1), 68-76.
67. Walker , D., & Shinnars , M. (2016). Congenital Cholesteatoma. *PEDIATRIC ANNALS* , 45 (5), e167-e170.
68. Wu, J., Ruhong, Z., Zhang, Q., Zhicheng, X., Wenxin, C., & Datao, L. (2010). Epidemiological analysis of Microtia: A retrospective study in 345 patients in China. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* , 74 (4), 275-278.
69. Yamouchi, M., Yotsuyanagi, T., Ikeda, K., Yoshikawa, M., & Urushidate, S. (2012). Clinical and genetic analysis of microtia in Japan. *J Plast Surg Hand Surg* , 46 (2012), 330-334.
70. Zhang, L., He, A., Yin, Z., Yu, Z., & Luo, X. (2014). Regeneration of human-ear-shaped cartilage by co-culturing human microtia chondrocytes with BMSCs. *Biomaterials* , 35 (18), 4878-4887.
71. Zhang, Q.-g., Zhang, J., Yu, P., & Shen, H. (2009). Environmental and Genetic Factors Associated with Congenital Microtia: A Case-Control Study in Jiangsu, China, 2004 to 2007. *Plastic and Reconstructive Surgery* , 124 (4), 1157-1164.
72. Zhao, Z., & Reece, A. (2013). New Concepts in Diabetic Embryopathy. *Clin Lab Med* , 33 (2), 207-233.

Anexos

1. Hoja de recolección de datos



Hoja de recolección de datos de pacientes con diagnóstico de Microtía-Atresia

Fecha de estudio: _____ Número de control interno: _____

FICHA DE IDENTIFICACIÓN

Nombre: _____ Sexo: M F
 Registro: _____ Edad: _____ Fecha nacimiento: _____
 Dirección: _____
 Teléfonos: _____
 Fecha ingreso a la institución: _____

AHF

	Madre	Padre
Edad de concepción		
Escolaridad		
Alcoholismo		
Tabaquismo		
Enfermedad		
Antecedentes microtía		
Antecedentes de hipoacusia		

APNP: ANTECEDENTES PERINATALES

Gestas: _____ Para: _____ Cesáreas: _____ Abortos: _____ Óbitos: _____ Gesta múltiple: _____
 Número de gesta: _____ Lugar de nacimiento: _____
 Control prenatal: _____ Número de consultas: _____
 Ultrasonidos prenatales: _____ Resultados: _____
 Exposición a teratógenos/fármacos: _____ Glucemia en embarazo: _____
 Diabetes gestacional: _____ Diabetes Mellitus materna: _____
 Control de Diabetes en el embarazo: _____
 SDG: _____ Pretérmino: _____ Término: _____ Postérmino: _____

Al nacimiento	Otras malformaciones congénitas
Peso: _____ (p) Talla: _____ (p) PC : _____ (p)	
Actual	
Peso: _____ (p) Talla: _____ (p) PC : _____ (p)	

MICROTIA

Unilateral	Derecha			Izquierda
Clasificación	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Bilateral	Grado			
Derecha	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Izquierda	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4

Acompañantes	
Atresia de conducto auditivo externo	Hipoacusia conductiva Derecho Izquierdo
Apéndices preauriculares	Hipoacusia sensorial Derecho Izquierdo
Fosetas preauriculares	Ultrasonido renal
Microsomia hemifacial	Radiografía de columna

Otros:

ÁRBOL GENEALÓGICO:

2. Consentimiento informado para toma de fotografías



HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GOMEZ
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
DR. MÁRQUEZ NO. 162 COL. DOCTORES,
DELEGACIÓN CUAUHTÉMOC, C.P. 06720 MÉXICO, D.F.
INSTITUCIÓN DE SERVICIO MÉDICO, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
AFILIADO A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

5228-9917

México, D.F. a ____ de ____ de 20__

A QUIEN CORRESPONDA:

Por medio de la presente deseo manifestar que estoy de acuerdo con la invitación que me ha/han hecho el Doctor/Doctores

del Departamento de Genética de Hospital Infantil de México Federico Gómez para que sean publicadas y/o presentadas en congresos científicos nacionales e internacionales las características clínicas de mi caso y/o el de mi hijo, en forma escrita o en fotografías.

Se me ha explicado que ello obedece al interés científico de compartir conocimiento con la comunidad médica y científica internacional que pudiese en un futuro redundar en un mejor conocimiento y entendimiento de la enfermedad de que se trate además del que actualmente se tiene. Se me ha explicado que de realizarse dicha publicación o presentación en congreso, esta será un medio científico, reconocido nacional e internacionalmente, que se tomarán todas las medidas necesarias para preservar la confidencialidad del caso y todo aquello que pudiese permitir la identificación de la persona de quien se trate, incluyendo la modificación de las fotografías clínicas para preservar el anonimato.

Por lo anterior establezco aquí que he tomado esta decisión libremente y que se me ha explicado que no es obligatorio el participar y que no percibiré por ello ningún beneficio en especie o económico de ninguna naturaleza y de la misma manera que de negarme a participar ello no influiría en el trato y prestaciones que recibo por parte del Hospital Infantil de México Federico Gómez, obedeciendo a los derechos que como paciente tengo y al respeto a mi toma de decisiones y de mi dignidad.

Por lo anterior firmo este documento de conformidad y recibo una copia del documento.

Nombre y firma

Paciente/tutor
Parentesco con el paciente

Testigo 1

Testigo 2