



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN  
ESPECIALIDAD EN:  
*GENÉTICA MÉDICA*

ANÁLISIS POBLACIONAL DE 149 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE  
ESPECTRO FACIO-AURICULO-VERTEBRAL EN EL INR

**T E S I S**

PARA OBTENER EL GRADO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN

*GENÉTICA MÉDICA*

P R E S E N T A:

*DRA. LILIANA ARACELI MUÑOZ PEDROZA*

PROFESOR TITULAR: Dra. en C. MARGARITA VALDÉS FLORES

ASESOR: M. en C. MARÍA DE LA LUZ ARENAS SORDO



MÉXICO, D.F.

FEBRERO DE 2012



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

---

**DRA. MATILDE L. ENRIQUEZ SANDOVAL**

DIRECTORA DE ENSEÑANZA

---

**DRA. XOCHIQETZAL HERNANDEZ LÓPEZ**

SUBDIRECTORA DE POSTGRADO

Y EDUCACIÓN CONTINUA

---

**DR. LUIS GÓMEZ VELAZQUEZ**

JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

---

**DRA. en C. MARGARITA VALDÉS FLORES**

PROFESOR TITULAR

---

**M. en C. MARÍA DE LA LUZ ARENAS SORDO**

ASESOR CLÍNICO

---

**Mc. en C. MARÍA DE LA LUZ ARENAS SORDO**

ASESOR METODOLÓGICO

## AGRADECIMIENTOS

*A mi esposo Adolfo López Basurto por su amor y apoyo incondicional.*

*A mis padres por su ejemplo, amor y apoyo durante toda mi vida.*

*A mis hijos Manlio y Sofía por su paciencia y por ser mi mayor tesoro y alegría*

*A mis hermanas por su cariño.*

*A Él Dr. Antonio Miranda, por sus enseñanzas académicas y su ejemplo de excelente ser humano.*

*A la Dra. María de La Luz Arenas por todo el apoyo, tiempo, paciencia y conocimientos que me acompañaron en estos años y en especial en la realización de esta tesis.*

*A Él Dr. Norberto Leyva por sus enseñanzas .*

*A la Dra. Margarita Valdés por su total apoyo en todo momento y comprensión.*

*A mi compañero Jorge Ramírez por ser un excelente amigo y apoyo en estos años.*

## ÍNDICE

I. Antecedentes	8
I.1 Definición	8
I.2 Incidencia de la microtia	9
I.3 Anatomía de la oreja	11
I.4 Embriología de la oreja	16
I.5 Genética del desarrollo del sistema auditivo	19
I.6 Clasificación de las microtias	23
I.7 Microtia y Espectro Facio-Auriculo-Vertebral	27
I.8 Historia del espectro FAV	28
I.9 Incidencia y Prevalencia del Espectro FAV	29
I.10 Etiología del Espectro FAV	29
I.11 Genes asociados a espectro FAV	30
I.12 Manifestaciones clínicas generales de espectro FAV	33
II. Justificación	38
III. Planteamiento del problema	39
IV. Pregunta de investigación	39
V. Objetivos	39
V.1 Objetivos generales	39
V.2 Objetivos específicos	39
V.3 Objetivos secundarios	40
VI. Material y Método	40
VI.1 Diseño	40
VI.2 Población	41

VI.3 Criterios de inclusión	41
VI.4 Criterios de exclusión	42
VI.5 Procedimiento	42
VII. Resultados	43
VII.1.1 Datos demográficos	43
VII.1.1 Origen	43
VII.1.2 Edad	45
VII.1.3 Sexo	47
VII.1.4 Endogamia	48
VII.1.5 Consanguinidad	49
VII. 2 Antecedentes prenatales	50
VII. 3 Antecedentes familiares de microtia	52
VII. 4 Microtia	55
VII.4.1 Lateralidad	55
VII.4.2 Grado	55
VII.5 Malformaciones Asociadas	58
VII.5.1 Manifestaciones faciales	61
VII.5.2 Manifestaciones Costo-Vertebrales	63
VII.5.3 Manifestaciones renales	65
VII.5.4 Manifestaciones genitales	66
VII.5.5 Manifestaciones en las extremidades	67
VII.5.6 Manifestaciones oftalmológicas	68
VII.5.7 Manifestaciones cardiacas	69
VII.5.8 Otras manifestaciones.	70
VII.6 Desarrollo de lenguaje e Intelectual	70

VII.7 Relación antecedentes familiares con malformación sistémica y microtia aislada	72
VIII. Discusión	74
IX. Conclusiones	82
X. Bibliografía	84



## I. ANTECEDENTES

### I.1 DEFINICIÓN.

El espectro Facio-Auriculo-Vertebral , también denominado síndrome de Goldenhar ,síndrome del primer y segundo arcos branquiales o espectro óculo-aurículo-vertebral, es un complejo de anomalías craneofaciales y vertebrales principalmente. Fue descrito originalmente por Von Arlt, pero no fue considerado hasta 1952, cuando Goldenhar reportó tres nuevos casos de este complejo que fue referido posteriormente con su nombre (1). En 1990, Gorlin *et al*(2) extendieron las especificaciones a un complejo que incluía un síndrome Facio-Auriculo-Vertebral, con microsomnia hemifacial, disostosis otomandibular, así como al síndrome de Goldenhar y otras anomalías del primero y el segundo arcos branquiales. La malformación eje de este complejo es la microtia, e incluso puede ser la única manifestación, sin embargo, habitualmente se puede encontrar asociada a hipoplasia mandibular, malformaciones vertebrales y otras manifestaciones sistémicas (3).

Dado que la microtia es la malformación más importante de este espectro se detallarán sus características.

La microtia es un defecto congénito caracterizado por la ausencia de alguna de las partes de la oreja o de la oreja completa, que puede afectar incluso al conducto auditivo externo. Las deformidades de la oreja se deben a una alteración en la embriogénesis, por supresión del desarrollo de los montículos auriculares. Pueden presentarse alteraciones menores en la forma e implantación, hasta la anotia, siendo está la manifestación más severa. (4)

El termino microtia proviene del latín: “micro”= pequeño y “Otia”= oreja. Se trata de una malformación uni o bilateral (5).

## I.2 INCIDENCIA LA MICROTIA

Su incidencia ha sido estudiada en varias comunidades, presentándose en 1/500 a 1/3000 recién nacidos vivos, siendo el sexo masculino el más comúnmente afectado, con una relación de 2:1 (6).

En México se ha reportado una incidencia de 1/1500 recién nacidos vivos (6).

Las incidencias informadas varían dependiendo del tipo de población, así como el hecho de que se considere microtia aislada o FAV (Facio-Auriculo-Vertebral).

En la tabla 1.1 mostramos las diferentes características y frecuencia de la microtia en distintos estudios.

Tabla 1.1 . En esta tabla se muestran las diferentes características informadas por de diversos autores en el mundo. Tomada de F Alasti , G Van Camp., Genetics of microtia and associated syndroms; *J Med Genet* 2009 46: 361-369.

Pacientes	Prevalencia/ 10 000 nacidos	Anotia %	M. Aislada %	Unilateral %	Lateralidad	Sexo	Otras anomalías %	Familiar %	Origen
80	17.4	-	85	93	67% D	-	-	15	Quito, Ecuador
175	3.2	-	66	90	60% D	-	-	-	Sudáfrica
294		-		61	70% D	64%M	45	-	Chicago,USA
172	1.5	-	66	85	57% D	-	44	-	Italia
954	.8	45	68	-	-	-	-	-	Francia
	2.4	9	67	-	61% D	M>F	-	-	Suiza
	2	2	50	-	-	-	-	-	California, USA
592	-	-	-	91	64% D	65%M	-	3	Japón
38	3.8	-	-	81	D más común	63%M	53	15	Venezuela
145	-	-	-	75	52% D	60%M	25	34	México
453	1.4	-	-	-	-	Sin diferencia	60	-	China
636	2.2	-	25	79	-	M>F	-	-	California, USA
120	3.8	8	56	80	64% D	M>F	-	-	Hawaii
53	-	-	-	49	46% D	60% M	-	9.4	Alemania
190	4.3	5	67	88	60% D	58% M	-	20	Finlandia

### I.3 ANATOMÍA DE LA OREJA.

Clásicamente se divide en:

- Oído externo: formado por el pabellón auricular y el conducto auditivo externo (CAE).
- Oído medio: formado por la caja timpánica y la mastoides.
- Oído interno: formado por la región coclear (auditiva) y vestibular (equilibrio).

#### Oído externo

Está formado por:

##### A) Pabellón auricular

La superficie externa del pabellón tiene una forma cóncava irregular, está dirigida ligeramente hacia adelante y presenta numerosas protrusiones y depresiones.(7)

Estructuralmente el pabellón auricular está compuesto por una fina lámina de fibrocartilago elástico, cubierto de piel y unido a las partes circundantes mediante ligamentos y músculos. (5)

La piel es fina, está muy adherida al cartílago y se encuentra cubierta por pelos delgados dotados de glándulas sebáceas que son más numerosas en la concha y en la fosa escafoidea. Sobre el trago, el antitrago y la incisura intertrágica, los pelos son fuertes y abundantes.(5)

El cartílago auricular está formado por una pieza única de fibrocartílago. En la parte anterior, donde el hélix se dobla hacia adelante, existe una pequeña proyección cartilaginosa denominada espina del hélix y en el extremo opuesto del cartílago se proyecta hacia abajo en lo que se denomina cola del hélix; ésta se encuentra separada del antihélix por la fisura antitragohelicina. El pontículo es una cresta oblicua que atraviesa la prominencia de la concha y sirve de inserción para el músculo auricular posterior.

Los ligamentos auriculares forman 2 grupos:

Los extrínsecos: unen la oreja al temporal y son dos, uno anterior que va desde el trago y la espina del hélix hasta la raíz de la apófisis cigomática del temporal y otro posterior que va desde la cara posterior de la concha hasta la superficie externa de la apófisis mastoides. (5,7)

Los intrínsecos: Unen entre sí a los fragmentos cartilagosos de la propia oreja.

Los principales son:

- Banda fibrosa fuerte: va desde el trago hasta el hélix, completa la parte anterior del conducto auditivo y forma parte del límite de la concha.
- Otra banda situada entre el antihélix y la cola del hélix.

Los músculos auriculares constituyen 2 grupos:

Los extrínsecos: unen la oreja con el cráneo y el cuero cabelludo y la movilizan globalmente. Son los auriculares anterior, superior y posterior.

Los intrínsecos: se extienden de una a otra parte del pabellón auricular. Son el mayor y el menor del hélix, el del trago, el del antitrago, el transverso de la oreja y el oblicuo de la oreja.

Los músculos auriculares están inervados por ramas temporales del nervio facial (VII Par).

Las arterias del pabellón auricular son:

Rama auricular posterior de la arteria carótida externa que envía 3 ó 4 derivaciones a su superficie craneal.

Ramas auriculares anteriores de la arteria temporal superficial, que se distribuyen por la superficie externa.

Rama de la arteria occipital.

Las venas auriculares acompañan a las arterias correspondientes.

Los linfáticos del pabellón auricular drenan en:

- Los ganglios linfáticos parotídeos.
- Los ganglios linfáticos cervicales profundos superiores.
- Los ganglios linfáticos mastoideos.

Los nervios sensitivos del pabellón auricular son:

- Nervio auricular mayor: inerva la mayor parte de la superficie craneal y la zona posterior de la superficie lateral de la oreja.
- Nervio occipital menor: inerva la parte superior de la superficie craneal.
- Rama auricular del vago (Par X): inerva la cavidad del pabellón y parte posterior de la prominencia de la concha.
- Nervio auriculotemporal: inerva el trago, la raíz del hélix y la parte adyacente del mismo.
- Nervio facial: junto con la rama auricular del vago, inervan probablemente algunas pequeñas zonas de piel sobre las 2 caras de la oreja (5,7,8).

#### B) Conducto auditivo externo (CAE)

El CAE se extiende desde la concha hasta la membrana del tímpano. Su longitud, desde el fondo de la concha, es aproximadamente de 2,5 cm. Está formado por 2 zonas estructuralmente diferentes:

- El tercio externo cartilaginoso.
- Los dos tercios internos óseos.

El CAE tiene forma de S y se dirige en primer lugar hacia adentro, adelante y ligeramente hacia arriba; a continuación, discurre hacia atrás y arriba, y por último hacia adentro, adelante y algo abajo. La sección transversal del conducto es oval, con su diámetro oblicuo mayor situado en dirección postero-inferior a nivel del orificio externo, pero casi horizontal, a nivel del extremo interno. Presenta 2 estrechamientos, uno cerca del estrecho interno de la parte

cartilaginosa y otro en la parte ósea, denominado istmo, a unos 2 cm del fondo de la concha. La membrana timpánica, que cierra el extremo interno del conducto, tiene una dirección oblicua, por lo que el suelo y la pared anterior del conducto son más largos que el techo y la pared posterior (5,7,8) .

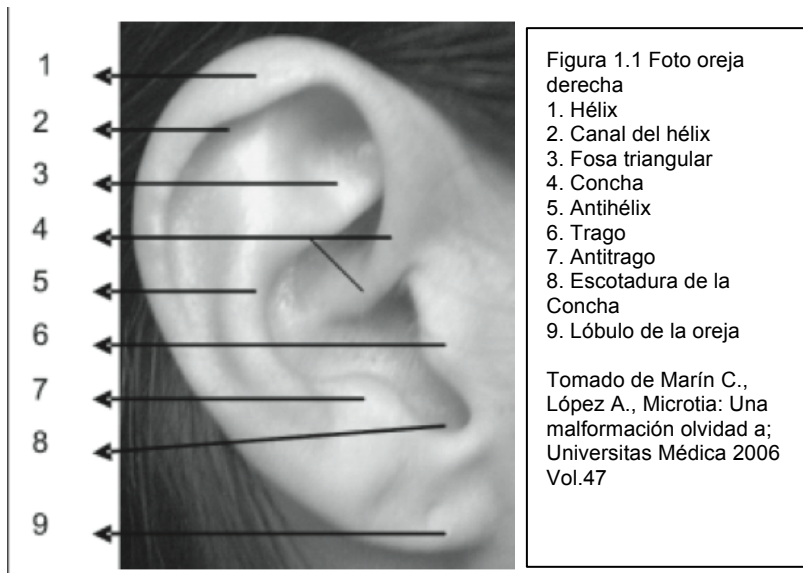
La porción cartilaginosa interna del conducto mide aproximadamente 8 mm; se continúa con el cartílago auricular y está fija al contorno de la parte ósea interna mediante tejido fibroso. En la parte posterosuperior hay una zona donde falta el cartílago, siendo sustituido por una capa de colágena.

La porción ósea del conducto mide 16 mm y es más estrecha que la cartilaginosa. Se dirige hacia adentro, adelante y ligeramente hacia abajo formando una pequeña curva de convexidad posterosuperior. Su extremo interno es menor que el externo y está colocado en sentido oblicuo proyectándose hacia adentro de la pared anterior unos 4 mm más que la posterior; este extremo presenta, excepto en su parte superior, una estrecha hendidura denominada surco timpánico, en la que se inserta la membrana timpánica.

Las regiones anterior, inferior, mayor y parte de la región posterior del conducto óseo están formadas por el elemento timpánico del hueso temporal, que en el feto corresponde sólo al anillo timpánico. La región posterosuperior de la porción ósea está formada por la escama del temporal. La piel del pabellón auricular se continúa con la piel del CAE y cubre la superficie externa de la



membrana timpánica la cual es fina, sin papilas dérmicas, y se encuentra muy adherida a las porciones cartilaginosa y óseas del conducto. En el tejido subcutáneo de la porción cartilaginosa del conducto existen numerosas glándulas ceruminosas que secretan cerumen y presentan una estructura tubular, helicoidal, similar a la de las glándulas sudoríparas. Las células de la porción secretora son cilíndricas cuando se encuentran activas y cuboidales cuando están en reposo. Su parte externa está cubierta por células mioepiteliales (5,7,8). Figura 1.1.



#### I.4 EMBRIOLOGÍA DE LA OREJA

La oreja embriológicamente se deriva de los arcos branquiales primero y segundo. Durante la cuarta semana el ectodermo superficial origina la vesícula ótica, que formará el laberinto membranoso del oído interno (4).

La vesícula ótica se divide:

A) Porción utricular dorsal que da lugar al utrículo, conductos semicirculares y conducto endolinfático.

B) Porción sacular ventral que forma el sáculo y conducto coclear, éste último origina el órgano espiral de Corti.

El laberinto óseo se desarrolla a partir del mesénquima adyacente al laberinto membranoso. A medida que el laberinto membranoso crece en la cápsula ótica cartilaginosa, aparecen vacuolas que pronto se unen para formar el espacio perilinfático; este espacio desarrolla dos divisiones, la rampa timpánica y la rampa vestibular (4,9).

El recubrimiento epitelial de la cavidad timpánica, antromastoidea y trompa auditiva, deriva del endodermo del receso tubo timpánico, que se desarrolla de la segunda bolsa faríngea. Los huesecillos auditivos martillo, yunque y estribo se forman de los extremos dorsales de los cartílagos de los dos primeros arcos branquiales (4,9).

El conducto auditivo externo se desarrolla por la profundización de la primera hendidura faríngea en la sexta semana. Sin embargo, el revestimiento ectodérmico de la porción profunda prolifera posteriormente, produciendo un núcleo sólido de tejido denominado tapón meatal, que rellena completamente el extremo medial del canal auditivo externo en la semana 26 de la gestación.

La canalización de este tapón comienza inmediatamente, dando lugar a los 2/3

mediales del conducto definitivo. El conducto no alcanza su longitud total hasta los 9 o 10 años (9).

La oreja se desarrolla partir de tres pares de procesos auriculares que se originan en la quinta semana en los bordes enfrentados de los 1 y 2 arcos faríngeos. Figura 1.2. De ventral a dorsal los procesos del primer arco se denominan trago, hélix y la rama superior del antihélix y a las prominencias del segundo arco, antitrago, antihélix y concha (4,9).

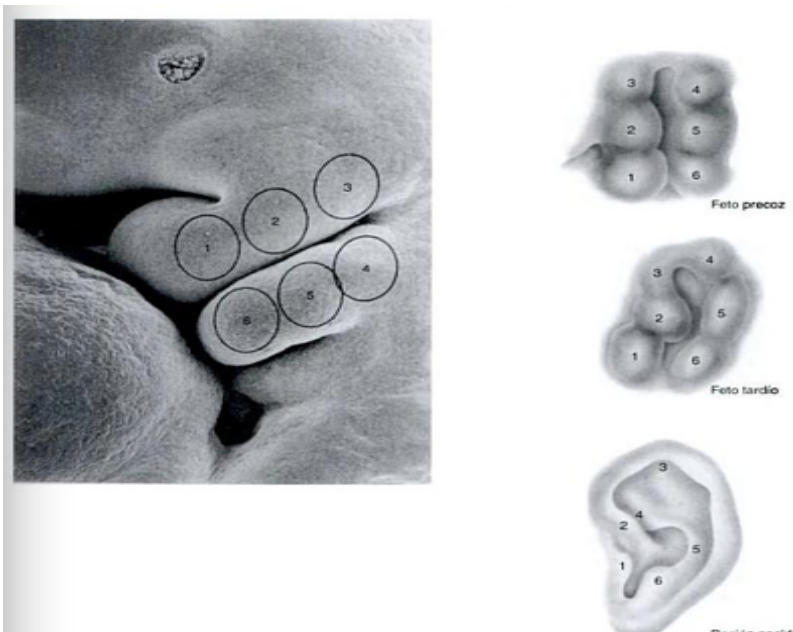


Figura 1.2.

Diferenciación del pabellón auricular. La oreja se desarrolla a partir de seis prominencias auriculares que se originan en las superficies opuestas del primer y segundo arcos faríngeos. Tomado de Moore K. Embriología clínica, 5ª ed. ,Toronto, Ed. McGraw-Hill 1995;465-72.

Durante la séptima semana las prominencias comienzan a agrandarse, desarrollarse y fusionarse para la forma definitiva de la oreja. Cuando se desarrolla la cara, la oreja se desplaza progresivamente de su posición original a cada lado del cuello a una posición más lateral y cefálica. Las alteraciones que originan supresión de las prominencias pueden ocasionar anotia o grados diversos de microtia y las prominencias supernumerarias pueden originar apéndices auriculares (4,9).

## I.5 GENÉTICA DEL DESARROLLO DEL SISTEMA AUDITIVO

Las diferentes estructuras del desarrollo del sistema auditivo en los animales vertebrados resultan del desarrollo de seis arcos faríngeos durante la embriogénesis. El desarrollo del oído medio requiere de una serie de interacciones entre el epitelio y el mesénquima. Los huesecillos del oído medio derivan del mesénquima de las células de la cresta neural (10). Experimentos con inactivación de genes, han identificado algunos que son necesarios para la formación de los componentes del oído medio, como la son la endotelina 1 (*EDN1*) y el factor de crecimiento de fibroblastos 8 (*FGF 8*), que probablemente median interacciones mesenquimales epiteliales. Otros genes, *Eya1*, *Prx1*, *Hoxa1*, *Hoxa2*, *Dlx1*, *Dlx2*, *Dlx5* y el *GSC*, han estado implicados en los procesos de modelado y morfogénesis de los derivados mesenquimatosos. En la figura 1.3 observamos los diferentes experimentos realizados (10).

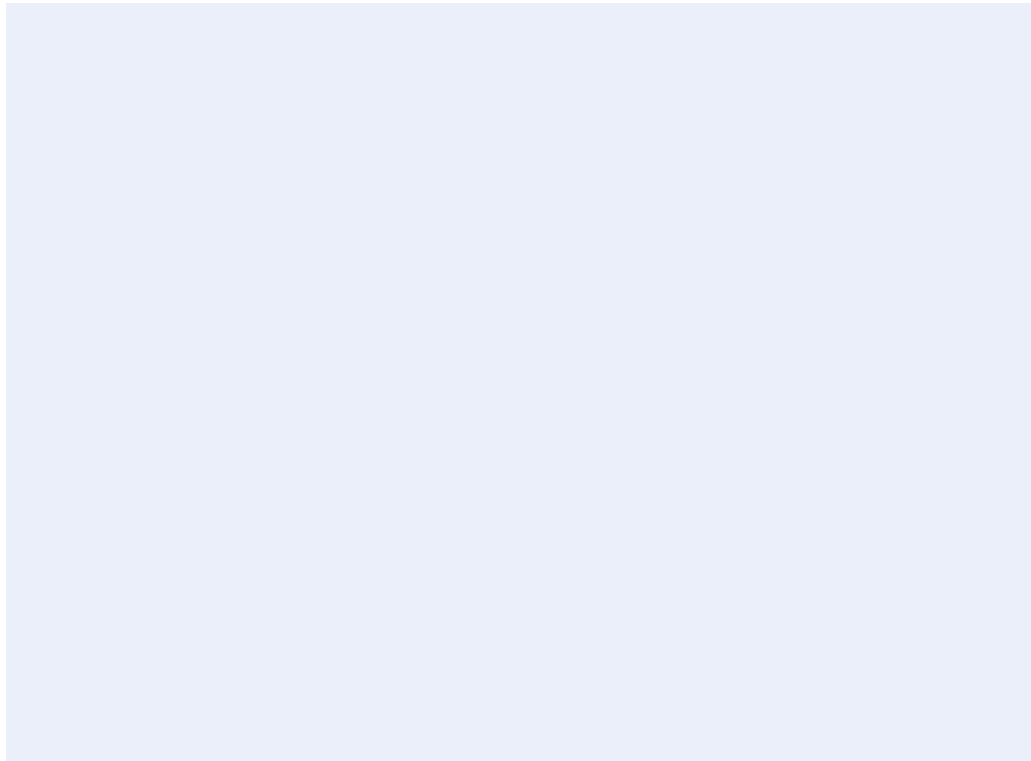


Figura 1.3. Tomada de: Mallo M. Formation of the middle ear: recent progress on the developmental and molecular mechanisms. *Dev Biol* 2001;231:410–19. Figura B. La cadena de huesecillos del oído medio se desarrolla a partir de la parte proximal de los I y II arcos branquiales. El yunque (I) se desarrolla desde la parte superior del primer arco (la I-Mx). El hueso escamoso, un hueso dérmico del cráneo, también se desarrolla en esta área. El martillo (M), adscrita al cartílago de Meckel (Me), y el anillo timpánico (TR) se desarrollan a partir de la parte inferior del primer arco (I-MD). El estribo (S) y la apófisis estiloides (St) se derivan del segundo arco (II). De la figura C a la G se muestran algunas mutaciones que afectan al oído medio. Las estructuras adicionales se marcan con asteriscos y los códigos de color indican su origen u homologías estructurales. Figura C. En los *Hoxa2* mutantes, los derivados normales del segundo arco, se sustituyen por un conjunto de duplicados de los derivados del primer arco. Figura D. En *Prx1* mutante, no hay anillo timpánico (un remanente unido al cartílago de Meckel?), y el martillo no tiene manubrio (cabeza de flecha). El yunque está unido al cartílago que reemplaza el hueso escamoso. El estribo se ha formado y unido a un cartílago extra. Figura E. En *Dlx1* mutante, sólo el estribo se ve afectado. Figura F. En *Dlx2* mutante, el estribo se ve afectado, el yunque está conectado a un cartílago extra, y el hueso escamoso se sustituye por una serie de huesos dérmicos (llamado 1, 2, 3 y 4 por Qiu et al., 1995). Figura G. En los ratones mutantes del gen *Sgc*, no hay anillo timpánica y el manubrio del martillo (MM) es muy pequeño (cabeza de flecha). OC corresponde cápsula ótica.

Los rombómeros son territorios embrionarios derivados de la segmentación transitoria de los genes Homeobox del romboencéfalo (11). Los genes Homeobox expresan factores de transcripción críticos en el desarrollo embrionario. Las células de la cresta neural del segundo arco branquial expresan a *HoxA2* durante un periodo prolongado. En ausencia de *HoxA2* normal, el límite entre rombómeros 1 y 2 se pierde. Este resultado indica que *HoxA2* es un factor de transcripción clave durante el desarrollo del segundo arco branquial, que tiene una importante contribución al desarrollo del oído externo y medio (12)

*Hoxa1* también es importante para el desarrollo del oído externo en el ratón, su inactivación produce la eliminación completa o casi completa del rombómero 5 y una severa reducción en el rombómero 4, lo que sugiere que *Hoxa1* está actuando en la generación de segmentos del rombencéfalo. (13)

*PACT* (Activador de la proteína de la proteína quinasa inducida por interferón) es otra importante proteína involucrada en el desarrollo del sistema auditivo, y se expresa en el pabellón auricular, oído medio y cóclea (14).

El origen embriológico del oído interno es diferente a la de oído medio y externo, que en su mayoría comparten un origen común. El oído interno se deriva casi en su totalidad de un pequeño parche de células ectodérmicas, denominado vesícula ótica (placoda ótica), a través de una serie de interacciones con la señalización de la parte posterior del cerebro adyacente y

mesénquima subyacente. La placoda ótica aparece a ambos lados de la cabeza a nivel del cerebro posterior. Durante la cuarta semana, la vesícula ótica se diferencia en tres partes: una dorsal y el conducto del saco endolinfático, el utrículo central expandido y un sáculo ventral. De la cuarta a la séptima semana, el utrículo se diferencia para formar los tres conductos semicirculares y el extremo ventral del sáculo se alarga para formar la cóclea (15).

La expresión génica de *Tbx1* tiene un papel fundamental en la formación del oído externo y medio en ratones. Los ratones mutantes homocigotos para *Tbx1* tienen defectos en el desarrollo del oído medio y externo. Este gen también juega un papel importante en la formación de la vesícula ótica, como ha sido visto en los ratones knock-out, en los que existe un fracaso en la formación de los órganos sensoriales de los oídos internos de ratones. Por lo antes mencionado se concluye que el gen *Tbx1* se requiere para el desarrollo de los órganos sensoriales y para la supresión de la determinación del destino de las células neuronales en la vesícula ótica (16).

Tabla 1.2. Se muestran los genes más estudiados en el desarrollo de la oreja. Tomado de OMIM.

Gen	Locus	Actividad	OMIM
FGR 8	10q24.32	Receptor de crecimiento de los fibroblastos 8	OMIM 600483
Eya1	8q13.3	Proteína fosfatasa,	OMIM 601653
Prx1	Yq11.223	Tirosina fosfatasa	OMIM 167420
Hoxa1	7p15.2	Factor de transcripción	OMIM 142955
Hoxa2	7p15.2	Factor de transcripción	OMIM 604685
Dlx1	2q31.1	Factor de transcripción	OMIM 600029
Dlx2	2q31.1	Factor de transcripción	OMIM 138890
Dlx5	7q21.3	Factor de transcripción	OMIM 600028
Gsc	14q32.13	Factor de transcripción	OMIM138890
TBX1	22q11.21	Factor de transcripción	OMIM 602054
SIX2	2p21	Factor de transcripción	OMIM 604994

## I.6 CLASIFICACIÓN DE LAS MICROTIAS

En la literatura encontramos referidas 3 clasificaciones como las más frecuentemente utilizadas.

La primera es la utilizada por Weerda en 1988, la cual define a la microtia como una disminución de la longitud y anchura de la oreja, y en las formas más severas se incluye la forma anormal de las estructuras como sigue:(17)

**Grado I:** La oreja sólo es más pequeña que lo normal, aunque la mayoría de los rasgos son los de una oreja normal, tales como un lóbulo bien definido con hélix y antihélix presentes. Esto puede ocurrir con o sin un canal auditivo externo estrecho o cerrado o también es definida como la presencia de todos



los componentes normales de la oreja pero con una longitud y anchura con más de 2 desviaciones estándar por debajo de la media (5,17). Figura 1.4



Figura 1.4. Microtia grado I . Tomada de Alasdair Hunter. Elements of morphology: Stándar Terminology of The Ear. American Journal Of Medical Genetics Part A. Pag 56.

**Grado II:** La oreja es más pequeña y malformada ya que tiene una elevación oblonga, al igual que una forma de gancho en el extremo superior, presenta una longitud y anchura con más de 2 desviaciones estándar por debajo de la media y con algunas, pero no todas, las partes de la oreja normal. Esto puede ocurrir con o sin un canal auditivo externo estrecho o malformado (5,17) .

Figura 1.5.

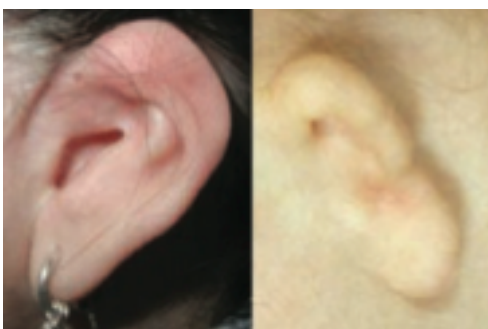


Figura1.5. Microtia grado II. Tomada de Alasdair Hunter. Elements of morphology: Stándar Terminology of The Ear. American Journal of Medical Genetics Part A. Pag 57.

**Grado III:** “La microtia clásica”; la oreja consiste en un apéndice vertical de piel con un lóbulo mal formado en el extremo inferior. Usualmente hay algo de tejido firme en el extremo superior que corresponde al cartílago del pabellón

auricular. El extremo inferior es por lo general una pieza de tejido que correspondería al lóbulo de la oreja, por lo general existe ausencia del canal auditivo externo (atresia), hay presencia de algunas estructuras auriculares, pero ninguna de estas estructuras conforman una oreja organizada (5,17).  
Figura 1.6.

**Anotia:** Ausencia completa de la oreja (5,17).



Figura 1.6. Microtia grado III . Tomada de Alasdair Hunter. Elements of morphology: Standard Terminology of The Ear. American Journal of Medical Genetics Part A. Pag 57.

Otra clasificación de las microtias es la utilizada por el proyecto ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) (18).

**Microtia I:** se reconocen todas las partes de la oreja.

**Microtia II:** sólo queda un cordón (el borde del hélix).

**Microtia III:** sólo hay pedazos sueltos no identificables.

**Microtia IV:** anotia: ausencia.

En la tercera clasificación referida, existen cinco grados para las malformaciones auriculares externas, que son aceptadas internacionalmente (19):

**I. Anotia:** ausencia de pabellón auricular

## II. Microtia (hipoplasia completa)

a. Con atresia del conducto auditivo externo.

b. Sin atresia del conducto

auditivo externo.

**III. Hipoplasia** del tercio medio de la oreja

**IV. Hipoplasia** del tercio superior de la oreja

a. Oreja constreñida (oreja en copa o asa).

b. Criptotia.

c. Hipoplasia del tercio superior completo.

## V. Orejas prominentes

Todas éstas pueden presentarse en forma unilateral o bilateral .

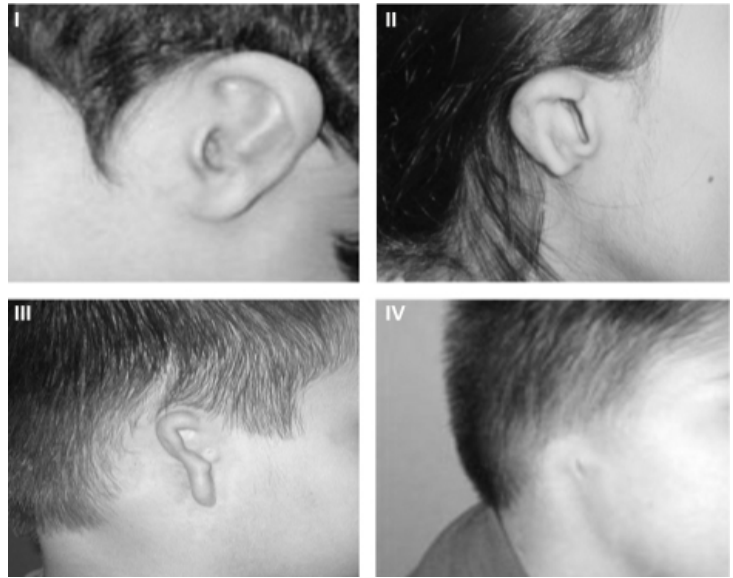


Figura 1.7. Diferentes grados de microtia tomado de (Guías diagnósticas de microtia. [http://hgm.salud.gob.mx/servmed/u\\_plastica\\_guias\\_5c.html](http://hgm.salud.gob.mx/servmed/u_plastica_guias_5c.html))

## I.7 MICROTIA Y ESPECTRO FACIO-AURICULO-VERTEBRAL

La etiología de la microtia es heterogénea, la mayoría de los casos son esporádicos, aunque aproximadamente el 15% de los casos tienen antecedentes familiares. Estas historias sugieren, en la mayoría de las familias, herencia autosómica dominante, con una frecuencia menor herencia autosómica recesiva, y en otros, la posibilidad de una herencia multifactorial (4,7,8,10).

Debido al amplio espectro de manifestaciones clínicas, incluso entre los individuos de una misma familia, así como la heterogeneidad etiológica de las malformaciones del oído, se ha sugerido que la microtia aislada es una mínima expresión del espectro Facio-Auriculo-Vertebral (FAV), que también tiene una etiología heterogénea (8,9). El espectro FAV se caracteriza por la presencia de microtia o anotia, apéndices preauriculares, microsomnia hemifacial, neumatización temporal deficiente, blefaroptosis, tumores epibulbares (dermoides o lipodermoides), la participación de los pares craneales, especialmente del nervio facial, y defectos vertebrales y renales. Además, los pacientes con FAV también pueden tener defectos en otros órganos y sistemas como el cardiovascular, sistema esquelético, nervioso central, pulmonar y gastrointestinal.

## I.8 HISTORIA DEL FAV

Fue descrito originalmente por Von Arlt, pero no fue considerado hasta 1952, cuando Gorlin describió 3 casos; posteriormente Él mismo y sus colaboradores (1963) sugirieron la designación de displasia oculoauriculovertebral para este trastorno (20). Saraux y cols. (1963) describieron dos hermanas con el síndrome de Goldenhar, nacidas de padres sanos, no emparentados (21). El cariotipo fue normal. Proto y Scullica (1966) describen la condición de un padre y sus hijos (varón y mujer)(22). Un paciente que posiblemente tenía la misma condición fue observada por Fraser (1967) que además presentaba acroosteolisis de las falanges terminales (23). Krause (1970) describe a dos hermanos afectados (24). El caso índice tenía un hemangioma en la piel cabelluda. Rollnick y Kaye (1983) estudiaron las familias de 97 probandos, de los 433 familiares de primer grado, 35 (8%) tenían la misma anomalía o similar, de 176 hermanos, 11 (6%) estaban "seriamente afectados". La anomalía más frecuente fue una malformación del oído externo como la presencia de apéndice preauricular (25).

El considerar a esta entidad como secundaria a herencia multifactorial fue propuesta por Rollnick y cols. (1987) examinando las características fenotípicas de 294 pacientes (26).

## I.9 INCIDENCIA Y PREVALENCIA DEL ESPECTRO FAV,

Poswillo sugirió una frecuencia de 1/3500 nacimientos, Grabb y Gorlin estimaron una incidencia de 1/5 600 nacimientos. Stoll encontró una prevalencia de 1/19 500 nacimientos. La proporción hombre: mujer es de 3:2 y también hay predilección, de la malformación, por el lado derecho (3:2). (20,30)

## I.10 ETIOLOGÍA DEL ESPECTRO FAV

Factores ambientales y predisposición.

Existen varias teorías que tratan de explicar la etiología del padecimiento, entre éstas está la de Poswillo (disrupción vascular) (30); otras teorías incluyen alteraciones en arcos branquiales o en varias poblaciones de células de la cresta neural que impiden el desarrollo de los procesos mediales adyacentes o del frontonasal. También se ha expuesto como una teoría la presencia de alteraciones en la condrogénesis. (20)

Otros factores de riesgo relacionados con la microtia que han sido descritos son, las gestaciones múltiples, la anemia refractaria, la edad materna y paterna avanzadas, amenaza de aborto, influenza en el primer trimestre y la diabetes tipo I y II . Esta última se considera condiciona un riesgo mayor (27, 28,15).

También debemos tomar en cuenta los factores de tipo químico ya que se han observado niños nacidos de madres expuestas a talidomida, primidona, isotretinoína, micofenolate mofetil y exceso de ácido retinoico (29,15).

Varias anomalías cromosómicas han sido descritas en diferentes informes, incluyendo del(5p), del(6q), trisomía 7 en mosaico, del(8q), mosaicismo de trisomía 9, trisomía 18, cromosoma 18 recombinante, del(18q), anillo del cromosoma 21, del(22q), dup(22q), trisomía 22, 49, XXXXX, 49, XXXXY y 47, XXY(15,31,32,33).

#### I.11 GENES ASOCIADOS AL ESPECTRO FAV

*Bapx1* (Bagpipe homolog 1) y *Nk-2* son una familia de factores de transcripción que tienen un importante papel en la regulación del desarrollo estructural de los elementos del oído medio en el ratón. *Bapx1* es un marcador precoz de la condrogénesis y en un principio se expresa en la parte anterosuperior del intestino del ratón y en el esqueleto axial de manera rostrocaudal en los discos vertebrales. En un estadio más avanzado, se expande en el desarrollo de estructuras craneofaciales dentro del componente mandibular del primer arco branquial, jugando un papel esencial en el desarrollo craneofacial (15,34). Un desbalance importante en la expresión alélica de *BAPX1* en fibroblastos de 40% de pacientes con FAV fue observado (35). Sven Fischer y col (35), estudiaron 105 pacientes con diagnóstico de FAV, buscando mutaciones en el gen *BAPX1*, sin encontrar mutación en la región codificante, pero encontraron desbalance en la expresión alélica en 5 pacientes de 12, con 9 controles negativos, realizando cultivo de fibroblastos estudiando mRNA por medio de RT-PCR. El autor sugiere que esta diferencia de expresión podría deberse a mecanismos epigenéticos que envuelven las desacetilasas de histonas, lo que

explicaría la discordancia entre gemelos monocigotos en FAV, y su comportamiento multifactorial.

Estos datos sugieren que la desregulación epigenética de BAPX1 juega un papel importante en este síndrome en humanos (35).

En 4 integrantes de una familia Iraní donde existía consanguinidad se observó la presencia de microtia grado II asociada a paladar hendido, se llevó a cabo análisis de ligamiento, encontrando como gen candidato a *HOXA2*; posteriormente realizaron secuenciación de dicho gen en 10 de los integrantes de la familia (incluyendo a los 4 afectados) y en 231 iraníes y 104 Belgas como controles, encontrándose una mutación de sentido equivocado (c.558C> A) en *HOXA2* en los 4 pacientes con el espectro FAV en homocigosis, los padres de éstos, fueron heterocigotos para dicha mutación y el resto de los controles fueron negativos (36). Así mismo Tischfield y colaboradores estudiando a pacientes de 5 familias Saudís y una Turca encontraron mutaciones sin sentido en *HOXA1*. Los pacientes presentaban microtia, hipoacusia sensorial y malformaciones cardíacas (37).

Otros genes asociados a FAV, la familia de los genes *SIX*, han sido también relacionados a otros síndromes como el Braquiotorenal, que presentan manifestaciones similares a este espectro. *SIX2* ha sido identificado como un regulador directo de *HOXA2*, el cual juega un papel importante en el desarrollo del segundo arco branquial (38).



El gen Gooseoid (*GSC*) tiene un homeodominio de un factor de transcripción que desempeña un papel esencial durante el proceso de gastrulación del desarrollo embrionario temprano. En ratones la expresión del gen *Bapx1* en el día 10 del desarrollo embrionario, se superpone parcialmente a la expresión del *Gsc*. Ambos genes actúan juntos para modelar los componentes estructurales del oído medio como fue referido previamente. Los ratones con una alteración homocigota del *Gsc* tienen múltiples defectos del desarrollo que afectan a la mandíbula, los componentes del oído interno y el meato auditivo (40).

En una familia con características de FAV se encontró una probable vinculación a la región 14q32 (39). El gen candidato con más probabilidad de verse asociado, se vinculó con *GSC*. Se analizó la región codificante del gen *GSC* en la familia y en 120 casos esporádicos con diagnóstico de FAV, sin encontrar mutaciones ni rearrreglos (39).

La línea de ratones 643 o HFM (hemifacial microsomy) representa un modelo útil, para el estudio del espectro FAV, ya que presenta un fenotipo con anomalías del oído, características craneofaciales y asimetría facial. Dentro de las anomalías del oído se refieren: anomalías estructurales y posicionales del conducto auditivo externo y oído medio. Asimismo pueden encontrarse alteraciones de las estructuras faríngeas. Estos ratones presentan una mutación autosómica dominante del gen *Gsc* (41).

El síndrome de Townes-Brocks (TBS) es un síndrome autosómico dominante con una combinación de atresia anal, anomalías renales y en extremidades, así como anomalías en los oídos. TBS es causado por mutaciones en el gen *SALL1* en el locus 16q. TBS y FAV tiene un número importante de características que se solapan, incluyendo defectos del primer y segundos arcos braquiales, así como defectos preaxiales de las extremidades superiores. Las similitudes fenotípicas entre TBS y FAV sugieren que pueden tener una etiología genética común (42).

#### I.12 MANIFESTACIONES CLÍNICAS GENERALES DEL ESPECTRO FAV

El espectro FAV varía de leve a severo. Está presente una marcada asimetría facial en el 20%, de los casos pero es evidente algún grado de la misma en el 65%. Esto es debido al desplazamiento y/o anormalidad del pabellón auricular y también a anormalidades subyacentes del apoyo esquelético. Figura 1.8 La asimetría puede no ser aparente en el niño o joven pero puede surgir con el crecimiento. El adecuado revestimiento de tejidos blandos puede enmascarar la asimetría esquelética (43).



Figura 1.8 Paciente con espectro FAV tomado de <http://www.earreconstructionspecialist.com/conditions-hemifacial-microsomia.html>

Los huesos temporales, maxilares y malares son los más severamente afectados y a veces están aplanados y reducidos en tamaño. La asimetría puede resultar de aplasia o hipoplasia de la rama mandibular y el cóndilo. Aproximadamente del 10-33% de los pacientes tienen compromiso bilateral, pero siempre estará más afectado un lado, con más frecuencia suele ser el derecho (65% de los casos) (43).

En el lado afectado puede existir blefaroptosis o estrechamiento de las fisuras palpebrales aproximadamente en el 10% de los pacientes. Se ha descrito también anoftalmía clínica o microftalmía. Se han informado asimismo, varias anomalías de retina. Aproximadamente en el 35% de los casos se han encontrado tumores epibulbares, los cuales aparecen como masas ovoides, sólidas, amarillentas o rosas blanquecinas, que varían en tamaño desde, una cabeza de alfiler a 10 mm de diámetro. Ocurren más frecuentemente en el cuadrante inferotemporal del limbo. La superficie usualmente es suave y frecuentemente tiene pelo fino. Pueden presentarse en cualquier localización

en el globo o en la órbita y pueden ser dermoides, lipodermoides o tipo dermis o complejo (44).

Los pacientes con dermoide epibulbar tienen una alta frecuencia de pestañas extraoculares y anomalías del drenaje lagrimal, microcórnea, blefaroptosis, microftalmía y anoftalmía clínica. Los colobomas unilaterales son vistos en aproximadamente 20% de los casos, bilaterales solo en el 3%. Otros desórdenes de movilidad ocular encontrados en el 25% de los pacientes incluyen, esotropía, exotropía y síndrome de Duane (44).

El rango de anomalía del oído va desde la anotia a un oído levemente dismórfico. Los apéndices preauriculares de piel y cartílago son extremadamente comunes y pueden ser unilaterales o bilaterales. Pueden ocurrir apéndices supernumerarios, usualmente sobre la línea imaginaria que une al trago con el ángulo de la boca. Son más comunes en pacientes con macrostomía y/o aplasia de la glándula parótida. Se encuentra estrechamiento del canal auditivo externo en más de la mitad de los casos; los canales atrésicos son vistos en los casos más severos. Para fines prácticos todos los pacientes con espectro FAV tienen algún grado de microtia o la presencia de apéndices preauriculares. La microtia aislada es considerada una microforma del espectro FAV (45).

Se observa la presencia de hipoacusia conductiva y con menos frecuencia neurosensorial, en cerca del 50% de los casos. La etiología de la pérdida

auditiva es diversa e incluye anomalías de oído externo, medio e interno, así como nervio facial aberrante y anomalías de la base del cráneo (44,46).

Un amplio rango de defectos del SNC puede asociarse con el espectro FAV y se han informado casos con deficiencia mental. Se reporta con una frecuencia hasta del 37%. Casi todos los nervios craneales están involucrados. Se observa parálisis facial en el 10-20% de los casos, probablemente asociada al compromiso óseo en la región del canal facial (VII par). También se ha descrito compromiso en los pares craneales I, II, III, IV, VI, VIII, IX y X (47).

Los defectos del cráneo incluyen: cráneo bifido, microcefalia, dolicocefalia y plagiocefalia (43).

Las anomalías intracraneales pueden incluir encefalocele occipital y frontal, hidrocefalia, lipoma del cuerpo calloso, quiste dermoide, teratoma, malformación de Arnold-Chiari, lisencefalia, quiste aracnoide, holoprosencefalia, quiste porencefálico, arrinencefalia unilateral e hipoplasia del cuerpo calloso. Estos pacientes tienden a tener retraso mental o muerte temprana (43).

Aproximadamente 5% de los pacientes presentan fístula traqueo esofágica. El rango de anomalías pulmonares va desde lobulación incompleta a hipoplasia o agenesia, unilateral o bilateral; usualmente el pulmón ausente es ipsilateral a la anomalía facial (49).

Del 5-58% de los pacientes presentan anomalías cardíacas, los defectos septales y la tetralogía de Fallot representan el 65% de las anomalías cardíacas (50).

Fusiones vertebrales cervicales y torácicas se han demostrado en aproximadamente 20-35% de las personas afectadas, así como la platisbasia y occipitalización del atlas con la misma frecuencia. Sin embargo, una amplia variedad de anomalías espinales han sido reportadas: inestabilidad de C1-C2, espina bífida, hemivértebra, vértebras en mariposa, vértebras fusionadas e hipoplásicas, anomalía de Klippel-Feil, escoliosis y anomalías en las costillas. En conjunto, éstas están presentes en el 30% de los pacientes, aproximadamente (51).

El pie equino varo se ha observado en el 20% de los casos y en el 10% encontramos anomalías radiales, por lo general hipoplasia o aplasia del radio y / o de pulgar (pulgar bífido o digitalizado) (52).

## II. JUSTIFICACIÓN

El Espectro Facio Auriculo Vertebral tiene una alta prevalencia en nuestra población, son pocas las publicaciones que revisan las características fenotípicas del espectro en México.

Al ser el Instituto Nacional de Rehabilitación un centro nacional de referencia para problemas auditivos, se concentran gran cantidad de pacientes con microtia, por lo que es importante analizar las características de nuestros pacientes, además de describir los factores ambientales más importantes que se han relacionado. En la Tabla 1.3. Observamos los casos nuevos de microtia por año del 1 de enero de 2008 hasta el 30 junio de 2011 en el Instituto Nacional de Rehabilitación.

Fecha de Ingreso	Pacientes
1 de enero de 2008 a 31 de diciembre de 2008	316
1 de enero de 2009 a 31 de diciembre de 2009	347
1 de enero de 2010 a 31 de diciembre de 2010	264
1 de enero de 2011 a 30 de junio de 2011	116
<b>Total</b>	<b>1043</b>

En la Tabla 1.3. Observamos los casos nuevos por año ingresados al INR. Datos obtenidos del Servicio de Bioestadística del Instituto Nacional de Rehabilitación.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El Espectro Facio Auriculo Vertebral es una alteración relativamente común, la cual presenta gran heterogeneidad clínica y probablemente también genética, y que en México ha sido poco estudiada. Es importante conocer todas las características clínicas que involucra y como se manifiestan para atender de manera más adecuada a nuestros pacientes.

### **IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las características fenotípicas del espectro FAV en la población del Instituto Nacional de Rehabilitación?

### **V. OBJETIVOS.**

#### **V.1 OBJETIVO GENERAL**

Describir las características fenotípicas del espectro FAV en un grupo de pacientes del Instituto Nacional de Rehabilitación

#### **V.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir los tipos de microtia que presentaron nuestros pacientes.
2. Analizar las anomalías y malformaciones que presentaron los pacientes y con qué frecuencia se asocian al Espectro FAV.



### **V.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

1. Analizar con qué frecuencia encontramos antecedentes familiares en los pacientes mexicanos.
2. Comparar con publicaciones internacionales y nacionales los factores ambientales con los que se asocia dicho espectro.
3. Analizar si los pacientes con microtia y malformaciones asociadas presentan mayores antecedentes heredofamiliares, que los que solo presentan microtia aislada.

## **VI. MATERIAL Y MÉTODO**

Se revisaron 160 expedientes de pacientes que ingresaron al servicio de Genética entre marzo de 2007 a junio de 2011 con diagnóstico de microtia; de los cuales solo 149 cumplieron con los criterios de inclusión.

### **VI.1 DISEÑO**

Investigación clínica observacional , retrospectiva trasversal y descriptiva.

## **VI.2 POBLACIÓN**

Pacientes del Instituto Nacional de Rehabilitación atendidos por primera vez del 1 de marzo de 2007 al 30 de junio de 2011.

## **VI.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Pacientes con microtia de cualquier grado
2. Historia clínica de genética completa.
3. Cualquier edad y sexo.
4. Estudio radiológico de columna completa.
5. Estudio de imagen renal : Ultrasonido y/o Urografía excretora.

## **VI.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Pacientes con microtia y con diagnóstico diferente a Espectro FAV.

## VI.5 PROCEDIMIENTO

Se revisaron 160 expedientes del servicio de genética de pacientes con diagnóstico de microtia.

Solo 149 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Se obtuvieron los siguientes datos:

- Nombre
- Edad
- Sexo
- Expediente
- Origen
- Consanguinidad
- Antecedentes Prenatales
- Antecedentes familiares de microtia
- Número de familiares con microtia
- Desarrollo: Lenguaje e Intelectual.
- Tipo de microtia según la clasificación de Weerda
- Presencia de malformaciones asociadas.

3. Se vaciaron los datos en una base.

4. Se analizaron los datos.

## VII. RESULTADOS

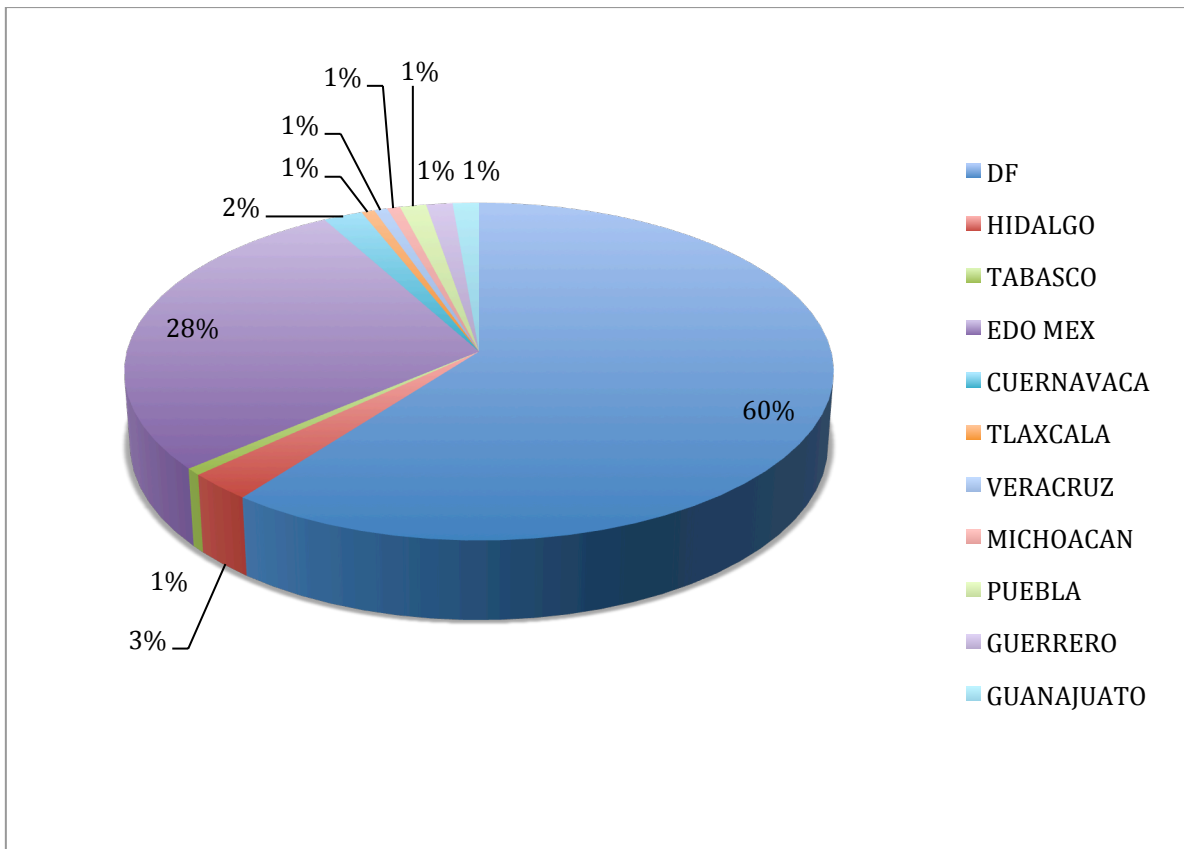
### VII.1 DATOS DEMOGRÁFICOS.

**VII.1.1 Origen:** Se incluyeron un total de 149 individuos . De estos el 60% fueron originarios del Distrito Federal y el 28% del Estado de México. El resto (12%) de los pacientes fueron de Estados cercanos a la ciudad de México; la mayoría de la región central del País. Tabla 4 y Gráfica 1

Tabla 4 . Se muestra el origen geográfico de los pacientes estudiados.

Origen	Frecuencia	Porcentaje %
Distrito Federal	90	60.4
Estado de México	42	28.19
Hidalgo	4	2.68
Morelos	3	2.01
Guerrero	2	1.34
Puebla	2	1.34
Guanajuato	2	1.34
Tlaxcala	1	0.67
Veracruz	1	0.67
Michoacán	1	0.67
Tabasco	1	0.67
Total	149	100

Grafica 1. Se muestra el porcentaje de los diversos origenes geograficos de los pacientes.

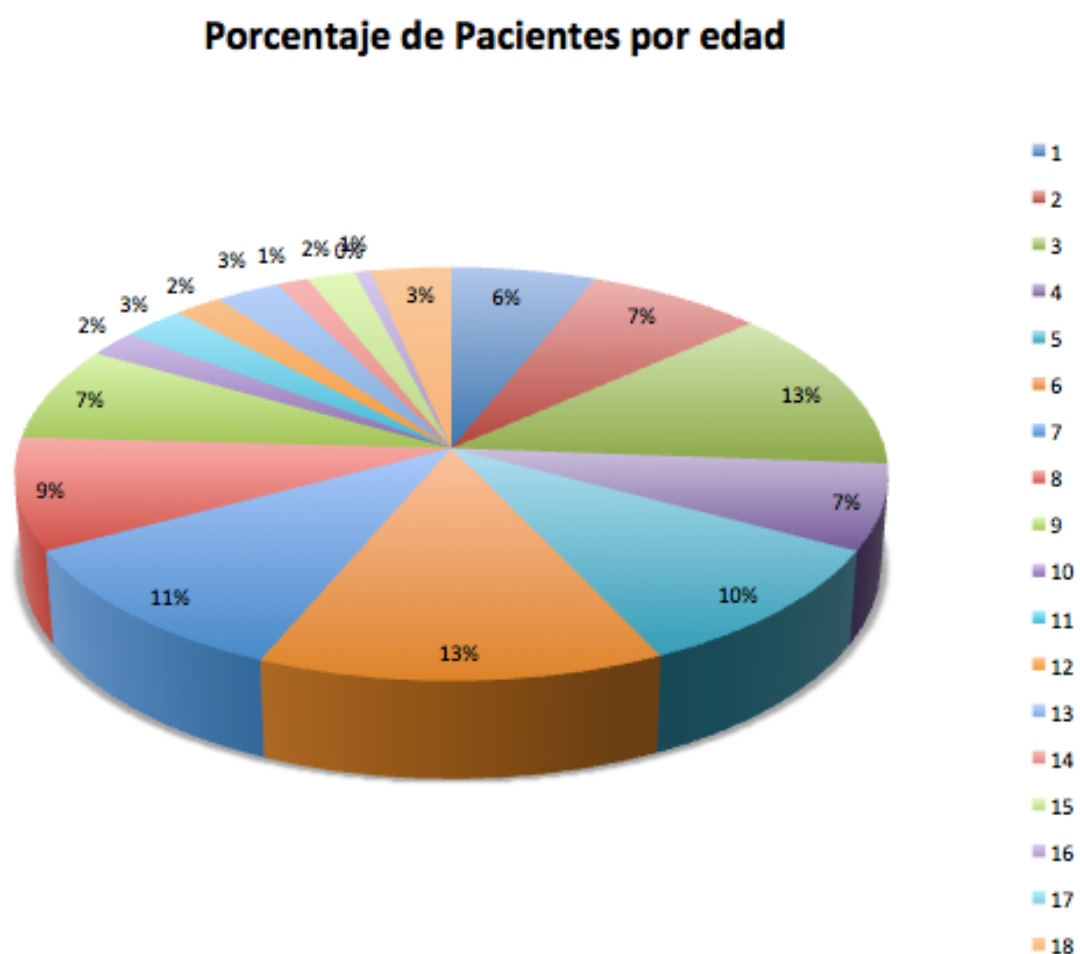


**VII.1.2 Edad** : Se observó un promedio de 6.97 años , con un rango de 1 a 52 años , con una moda de 6 años (13%), el segundo grupo de edad con mayor número de pacientes fue el de 3 años (12%) . Tabla 5 y Gráfica 2.

Tabla 5. Se muestra la frecuencia y las edades de los pacientes.

Edad	Frecuencia	Porcentaje %
1	9	6.04
2	11	7.38
3	19	12.75
4	10	6.71
5	15	10.07
6	20	13.42
7	16	10.74
8	13	8.72
9	11	7.38
10	3	2.01
11	4	2.68
12	3	2.01
13	4	2.68
14	2	1.34
15	3	2.01
16	1	.67
18	1	.67
21	1	.67
25	1	.67
34	1	.67
52	1	.67
Total	149	100

Grafica 2. Porcentaje de pacientes por edad



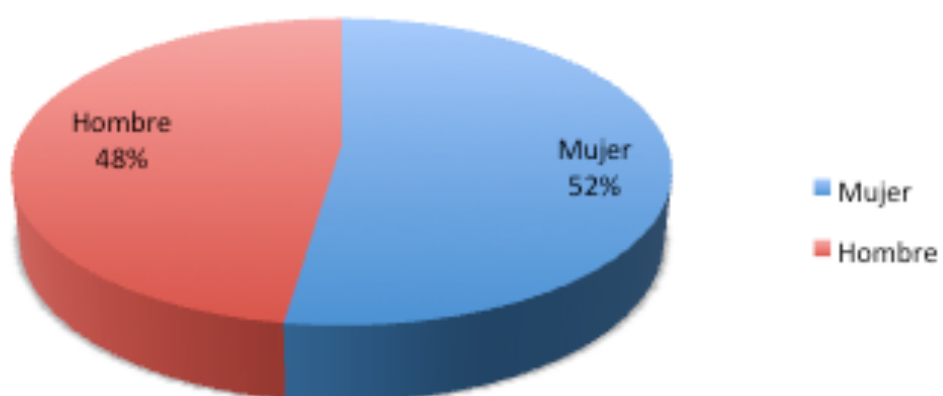
Nuestra población fue mayormente infantil (menores de 18 años) y solo tuvimos 4 pacientes adultos (3%).

**VII.1.3 Sexo:** Observamos mayor frecuencia del sexo femenino, pero solo en forma ligera, con porcentaje de 52.35% contra el 47.65% de varones. Tabla 6 y Gráfica 3

Tabla 6. Se muestra la frecuencia de hombres y mujeres.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje %
Mujeres	78	52.35
Hombres	71	47.65
Total	149	100.00

Gráfico 3. Se muestra el porcentaje de hombres y mujeres.



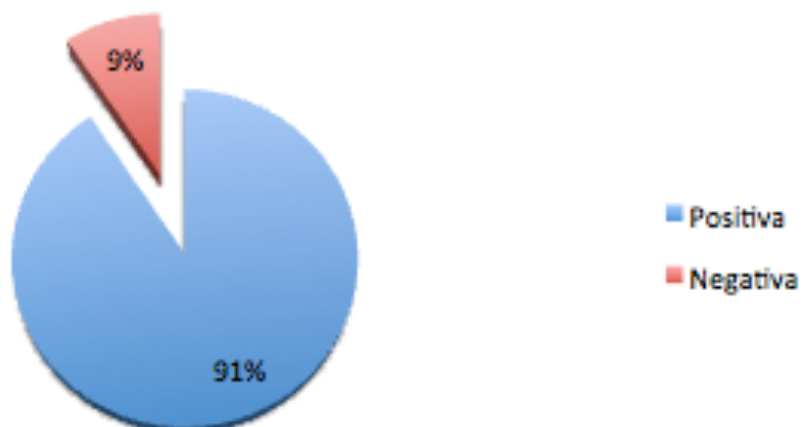


**VII.1.4 Endogamia** : Encontramos que 14 pacientes (9%) de los pacientes refirieron endogamia positiva . Está se consideró para el presente estudio como poblaciones de menos de 5000 habitantes. Tabla 7 y Gráfica 4.

Tabla 7. Se muestra la frecuencia de endogamia

Endogamia	Frecuencia	Porcentaje %
Negativa	135	90.60
Positiva	14	9.39
Total	149	100.00

Grafico 4. Se muestra el porcentaje de endogamia

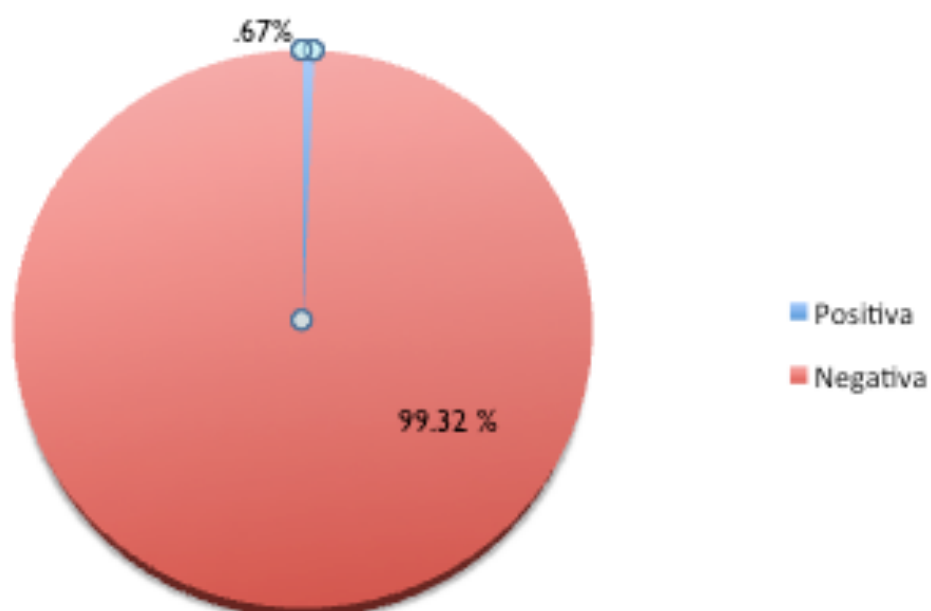


**VII.1.5 Consanguinidad:** Está fue referida solo en 1 caso (0.67%) aunque la endogamia encontrada fue mayor (9%). Tabla 8 y gráfica 5.

Tabla 8. Se muestra la frecuencia de consanguinidad.

Consanguinidad	Frecuencia	Porcentaje %
Positiva	148	99.33
Negativa	1	.67
Total	149	100.0

Grafica 5: Se muestra el porcentaje de la consanguinidad



## VII.2 ANTECEDENTES PRENATALES.

Se tomaron en cuenta los antecedentes interrogados en las historias clínicas de genética clasificándolos en 8 grupos como en seguida se muestra

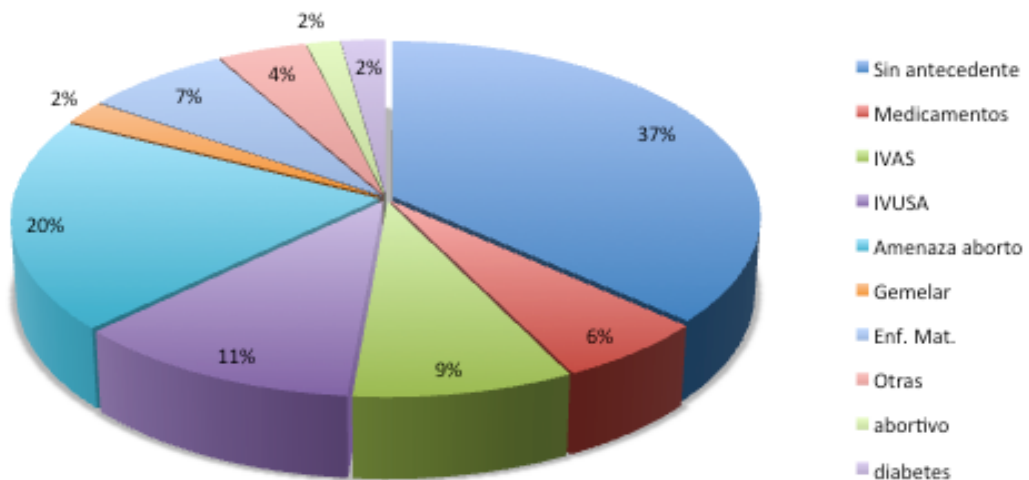
1. Sin antecedentes perinatales de importancia: 67 pacientes
  2. Toma de medicamentos durante el embarazo. En este rubro encontramos a 14 pacientes , de las cuales 3 tomaron medicamentos abortivos o abortivos sin especificar , y el resto antibióticos diversos y paracetamol como analgésico.
  3. Infección de vías aéreas superiores: 16 pacientes .
  4. Infección de vías urinarias y/o vaginales: 21 pacientes.
  5. Amenaza de aborto. Encontramos 36 pacientes , de las cuales 19 la presentaron de manera aislada y 17 con otros antecedentes perinatales como IVUS, IVAS, etc.
  6. Embarazo gemelar: 4 pacientes
  7. Enfermedades maternas. Encontramos 17 pacientes de las cuales 1 presentaba epilepsia, 4 diabetes tipo II, 10 preeclampsia, 1 alcoholismo, 1 edad materna avanzada.
- Otras. Con 8 pacientes de las cuales 3 sufrieron fiebre de la que no pudieron especificar el origen y el resto otras patologías propias del embarazo. Tabla 9 y Gráfica 6.

Cabe resaltar hubo que hubo pacientes que presentaron varios factores prenatales adversos.

Tabla 9. Se muestra la frecuencia de los antecedentes prenatales.

Antecedente	Frecuencia	Porcentaje %
Sin antecedentes	67	36.6
Medicamentos	11	6.0
Toma de abortivos	3	1.63
IVAS	16	8.7
IVUS/IV	21	11.4
Amenaza de aborto	36	19.6
E. Gemelar	4	2.1
Enf. Materna	13	7.1
Diabetes tipo 2	4	2.1
Otras	8	4.3

Gráfica 6. Se muestra el porcentaje de los antecedentes prenatales.



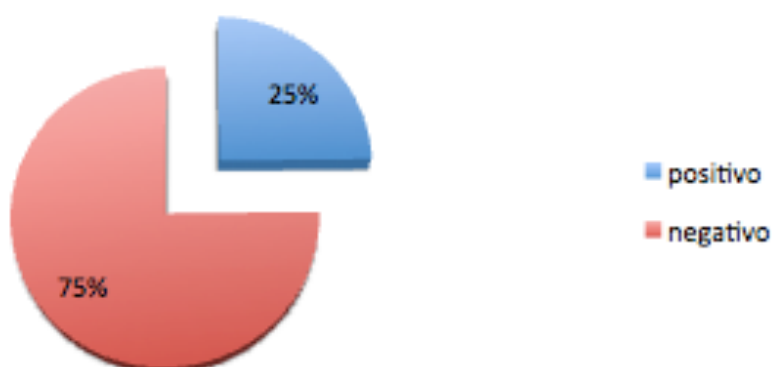
### VII.3 ANTECEDENTES FAMILIARES DE MICROTIA:

El 24.83%, de pacientes presentaron antecedentes familiares positivos, incluyendo de 1, 2 y 3 grado. Tabla 10 y Gráfico 7.

Tabla 10. Se muestra la frecuencia de antecedente heredofamiliar de microtia

Antecedente	Frecuencia	Porcentaje %
<b>Positivo</b>	37	24.83
<b>Negativo</b>	112	75.16
<b>Total</b>	149	100

Gráfico 7. Se muestra el porcentaje de pacientes con antecedentes familiares de microtia



De los pacientes con antecedentes positivos para microtia se analizó el grado de parentesco de los familiares afectados , así como el número de familiares, cabe aclarar que el número de familiares afectados no necesariamente corresponde al mismo grado de parentesco. Tabla 11 y 12, Gráficas 8 y 9.

Tabla 11. Se muestra la frecuencia del grado de parentesco de los familiares con microtia

Grado de parentesco	Frecuencia	Porcentaje %
1 Grado	16	36.36
2 Grado	17	38.66
3 Grado	11	25.00
Total	44	100

8. Se muestra el porcentaje del grado de parentesco de los familiares con microtia

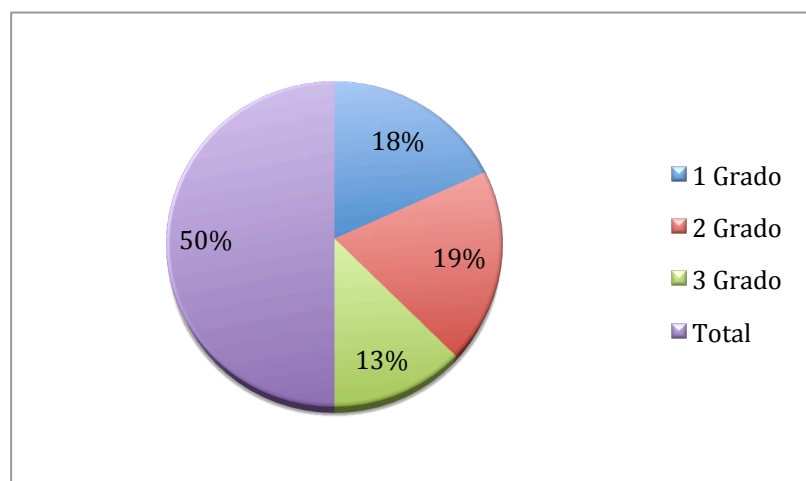
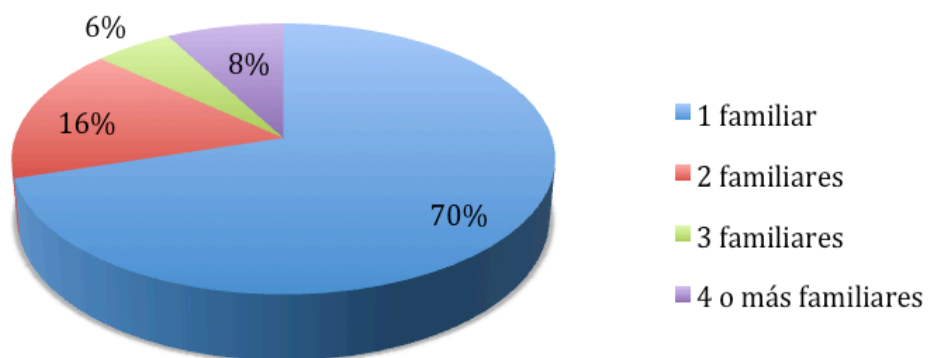


Tabla 12. Se muestra la frecuencia del numero de familiares afectados.

Número de Familiares	Frecuencia	Porcentaje %
1	26	70
2	6	16.2
3	2	5.4
4	3	8.1
Total	37	100

Gráfico 9. Se muestra el porcentaje del número de familiares afectados.



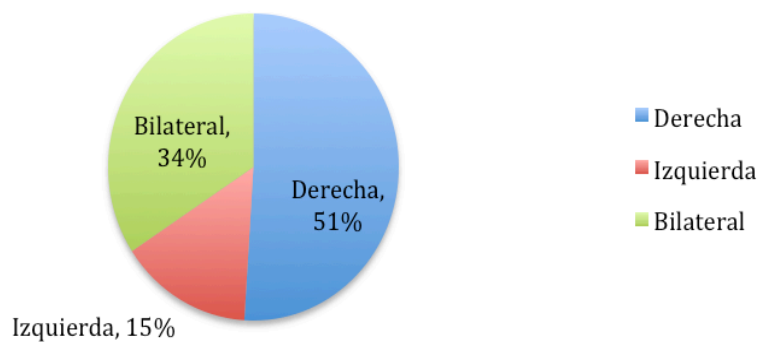
## VII.4 MICROTIA

**VII.4.1 Lateralidad:** 51 presentaron microtia bilateral (34%) y 98 unilateral (65.7%) , 76 derechas y 22 izquierdas. Tabla 13 y gráfica 10.

Tabla 13. Se muestra la frecuencia de lateralidad de la microtia

Anomalia Clínica	Frecuencia	Porcentaje %
Unilateral	98	65.7
Derecha	76	51%
Izquierda	22	15%
Bilateral	51	34
Total	149	100

Gráfica 10. Se muestra el porcentaje de la lateralidad de la microtia





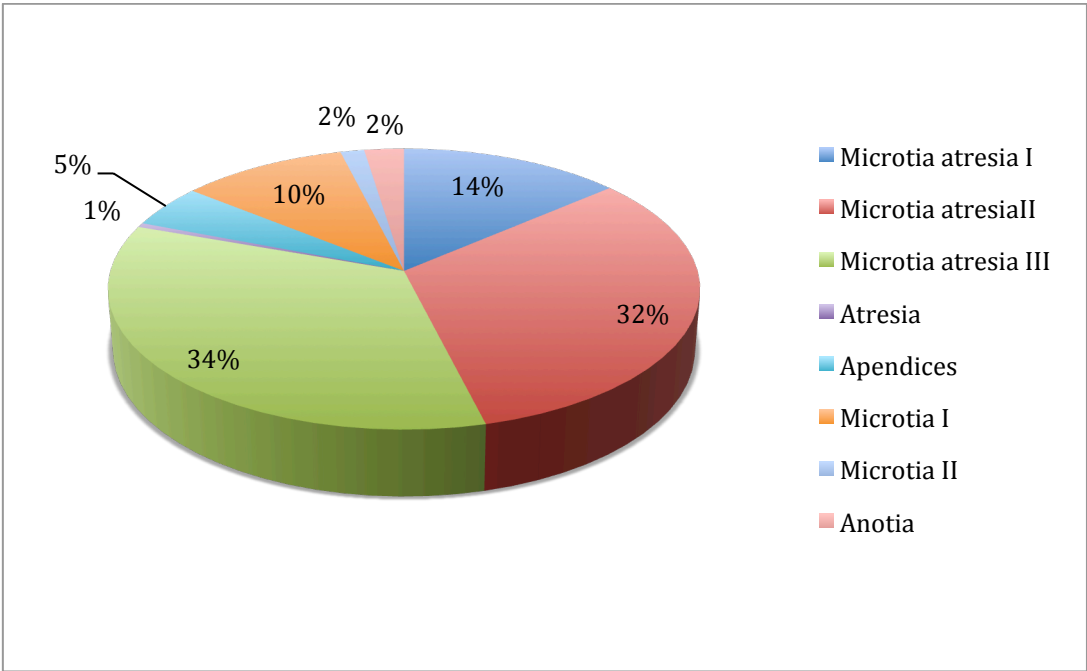
**VII.4.2Grado** : Es importante aclarar que el número total es mayor al número de pacientes porque los que presentan microtia bilateral se analizan por oreja.

Tabla 14 y Grafica 11

Tabla 14. Se muestra el porcentaje del grado de microtia.

Grado de microtia	Frecuencia	Porcentaje %
Microtia atresia I	28	13.7
Microtia atresia II	66	32.3
Microtia atresia III	70	34.3
Atresia	1	.49
Apéndice	10	4.9
Microtia I	21	10
Microtia II	3	1.4
Anotia	5	2.4
Total	204	100

Gráfica 11. Se muestra el porcentaje del grado de microtia



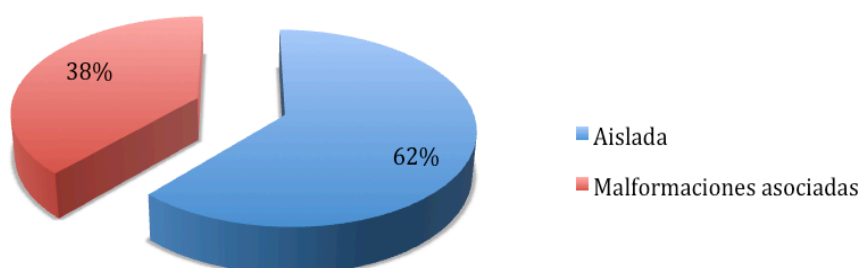
## MALFORMACIONES ASOCIADAS

Se clasificaron a los pacientes en aquellos con microtia aislada o con malformaciones asociadas. De los primeros contabilizamos 92 pacientes (61.74%) y de los segundos 57 (38.25). Tabla 15 y Gráfica 12.

Tabla 15. Observamos la frecuencia de pacientes con microtia aislada y pacientes con malformaciones asociadas

Microtia	Frecuencia de pacientes	Porcentaje %
Aislada	92	61.74
Pacientes con malformaciones asociadas	57	38.25
Total	149	100

Gráfica12. Observamos el porcentaje de pacientes con microtia aislada y pacientes con malformaciones asociadas

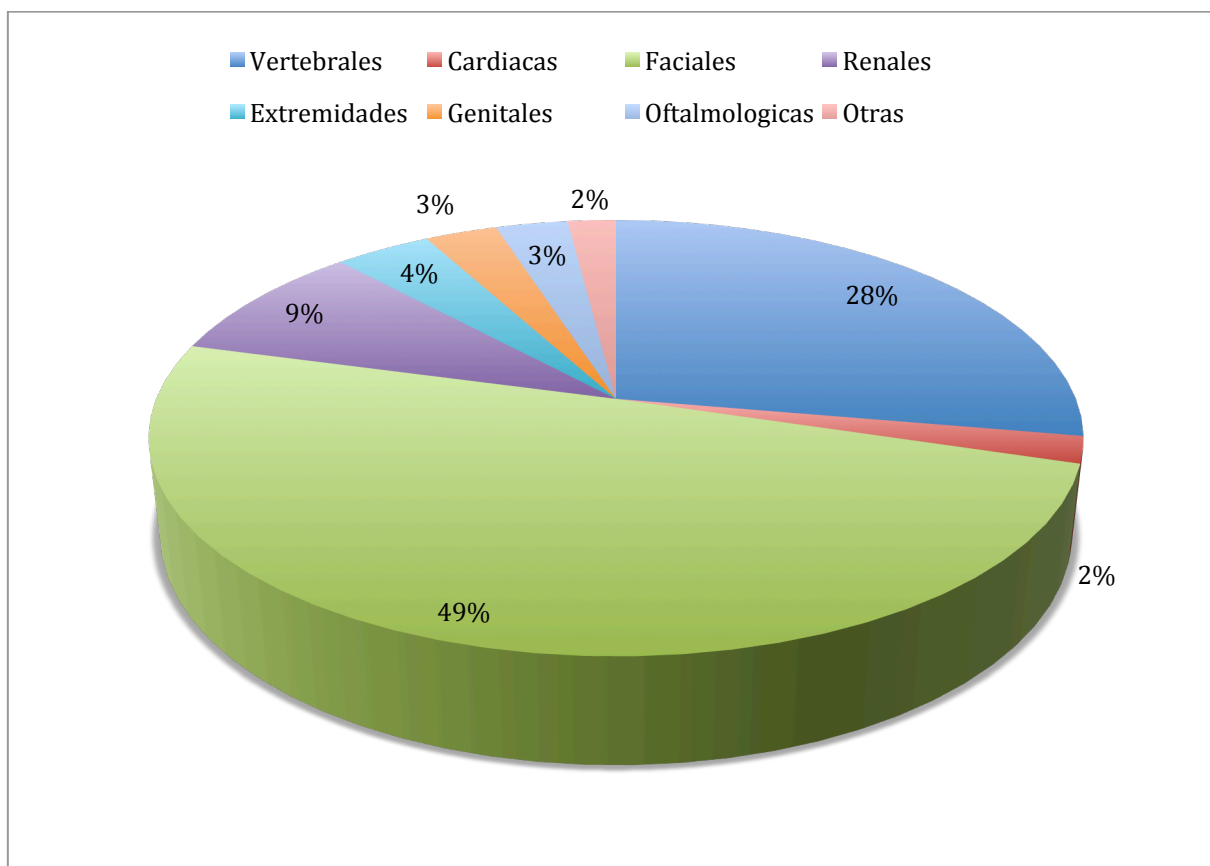


Las malformaciones asociadas que presentaron nuestros pacientes se agruparon de la siguiente manera: Faciales, Costo-Vertebrales, de Extremidades, Cardiacas, De genitales, Oftalmológicas y Otras manifestaciones. Es importante destacar que varios pacientes presentaban múltiples malformaciones, algunas de ellas perteneciente a un mismo grupo. De tal manera que contamos con 102 malformaciones en 57 individuos. Tabla 16 y Gráfica 13.

Tabla 16. Se muestra la frecuencia de las malformaciones asociadas

Malformación	Frecuencia de malformaciones en pacientes	Porcentaje % de las 102 malformaciones encontradas.	Porcentaje % en los 149 pacientes.
Faciales	50 en 44 pacientes	49.01	29.5
Costo-Vertebrales	28 en 19 pacientes	27.45	12.75
Renales	9 en 9 pacientes	8.82	6.0
Extremidades	4 en 4 pacientes	3.92	2.6
Genitales	4 en 3 pacientes	3.92	2.0
Cardiacas	2 en 1 pacientes	1.96	0.67
Oftalmológicas	3 en 2 pacientes	2.94	1.3
Otras Manifestaciones	2 en 2 pacientes	1.96	1.3
Total	102 en 57 pacientes	100	

Gráfica 13. Se muestra el porcentaje de las 102 malformaciones asociadas.

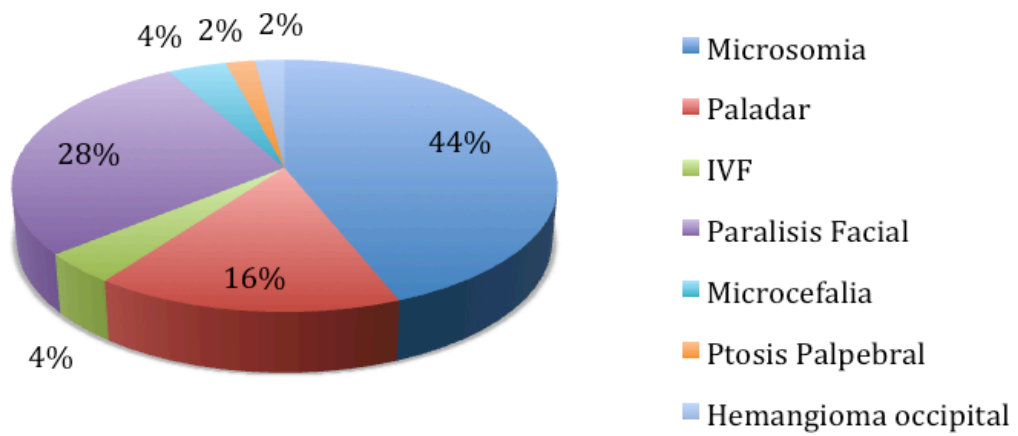


**VII.5.1 Manifestaciones Faciales** : Cabe resaltar que dentro del grupo de paladar hendido incluimos a paladar hendido, paladar hendido submucoso y un caso de labio y paladar hendido. Tabla 17 y Gráfica 14.

Tabla 17. Se muestra la frecuencia de las diferentes malformaciones faciales encontradas.

Manifestación	Frecuencia	Porcentaje % en 50 anomalias faciales	Porcentaje % en 149 pacientes
Microsomia	22	50	14.7
Hemifacial			
Paladar	8	16	5.3
IVF	2	4	1.3
Parálisis Facial	14	28	9.3
Microcefalia	2	4	1,3
Ptosis Palpebral	1	2	.67
Hemangioma occipital	1	2	.67
Total	50	100	

Gráfica 14. Se muestra el porcentaje de las diferentes malformaciones asociadas



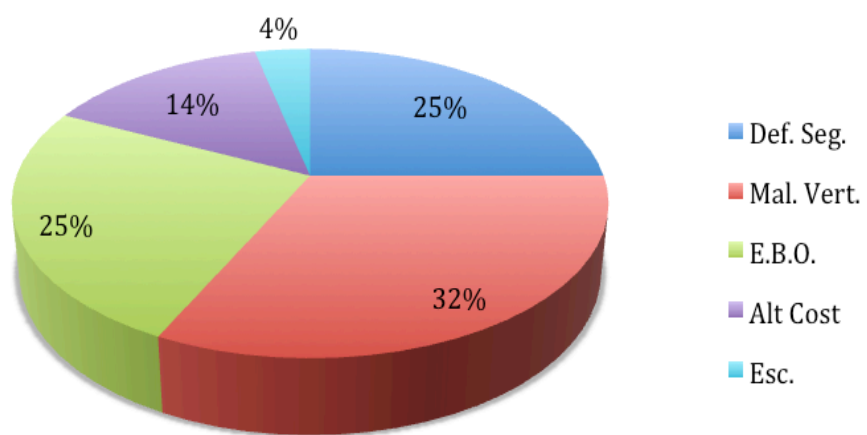
**VII.5.2 Manifestaciones Costo-Vertebrales:** Las malformaciones vertebrales que encontramos fueron: vértebras en cuña, vértebras en mariposa y hemivértebras. Algunos pacientes presentaban malformaciones múltiples costovertebrales de todo tipo. Tabla 18 y Gráfica 15.

Tabla 18. Se muestra la frecuencia de las malformaciones costovertebrales.

Malformación	Frecuencia de malformaciones 19 en pacientes	Porcentaje % de las 28 malformaciones encontradas	Porcentaje % en los 149 pacientes
Defecto de Segmentación	7	25	4.6
Malformación vertebral	9	32	6.0
Espina Bífida	7	25	4.6
Alteraciones costales	4	14.2	2.6
Escoliosis	1	3.5	0.6
Total	28	100	100



Gráfica 15. Se muestra el porcentaje de las manifestaciones Costovertebrales

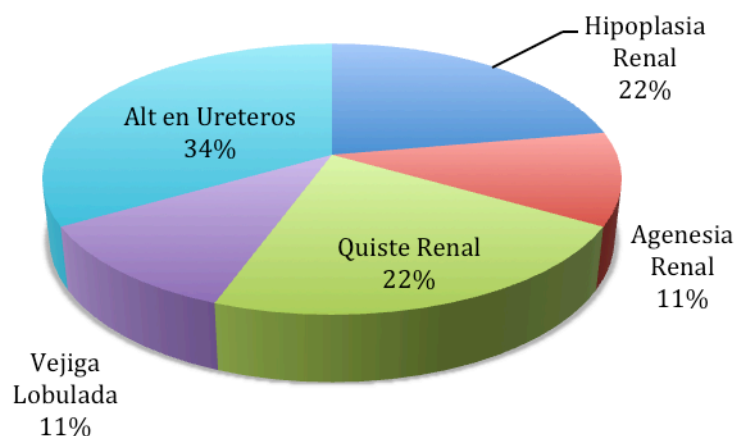


**VII.5.3 Malformaciones Renales:** Se clasificaron en hipoplasia renal, agenesia renal, quiste renal, vejiga lobulada y alteración de ureteros. Bajo este último rubro, agrupamos megaureter y doble sistema colector, estas manifestaciones se presentaron en 1 y 2 pacientes respectivamente. Tabla 19 y Gráfica 16.

Tabla 19. Se muestra la frecuencia las malformaciones renales.

Malformación	Frecuencia de malformaciones en pacientes	Porcentaje % de las 9 malformaciones encontradas	Porcentaje % en los 149 pacientes
Hipoplasia renal	2	22	1.34
Agenesia Renal	1	11.1	0.67
Quiste renal	2	22.2	1.34
Vejiga lobulada	1	11.1	0.67
Alteración en Ureteros	3	33.3	2.0
Total	9	100	

Gráfico 16. Se muestra el porcentaje de las malformaciones renales.

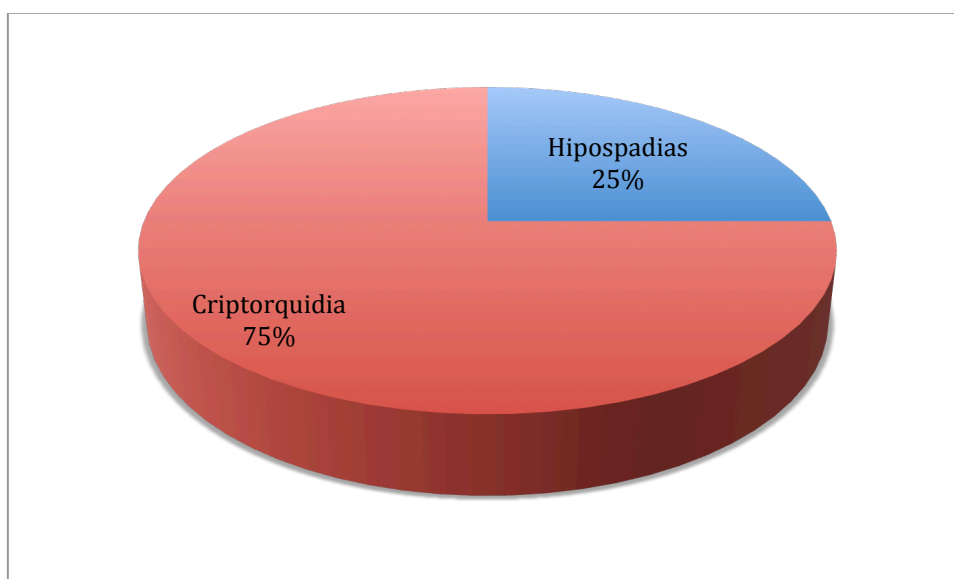


**VII.5.4 Genitales:** Con alteraciones genitales encontramos solo 3 pacientes, de los cuales 1 presentaba hipospadias y criptorquidia por lo que contamos 4 malformaciones. Tabla 20 y Gráfica 17.

Tabla 20. Se muestra la frecuencia de malformaciones genitales.

Malformación	Frecuencia de malformaciones	Porcentaje % de las 4 malformaciones encontradas	Porcentaje % en los 149 pacientes
Criptorquidia	3	75	2.00
Hipospadias	1	25	0.67
Total	4	100	

Gráfica 17. Se muestra el porcentaje de malformaciones genitales.



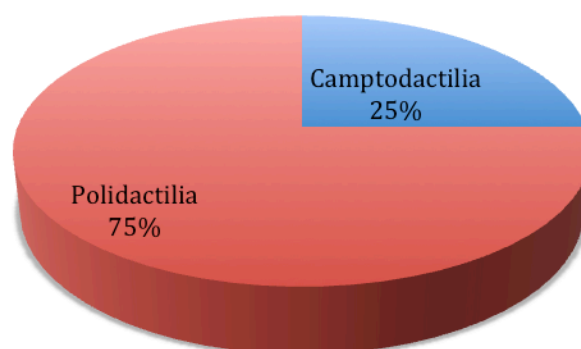
**VII.5.5 Manifestaciones en las Extremidades:** Encontramos 4 pacientes con malformaciones en las extremidades, entre las que se destaca la polidactilia.

Tabla 21 y Gráfica 18.

Tabla 21. Se muestra la frecuencia de malformaciones en las extremidades.

Malformación	Frecuencia de malformaciones	Porcentaje % de las 4 malformaciones encontradas	Porcentaje % en los 149 pacientes
Camptodactilia	1	25	0.67
Polidactilia	3	75	2.0
Total	4	100	

Gráfica 18. Se muestra el porcentaje de malformaciones en las extremidades.

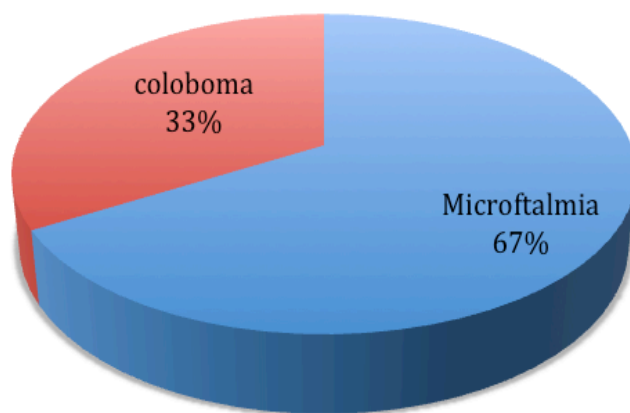


**VII.5.6 Oftalmológicas:** Es importante señalar que solo 2 pacientes presentaron alteraciones oftalmológicas y que de éstos uno presentaba microftalmía y coloboma las cuales se consideraron por separado. Tabla 22 y Gráfica 19.

Tabla 22. Se muestra la frecuencia de malformaciones oftalmológicas.

Malformación	Frecuencia de malformaciones	Porcentaje % de las 3 malformaciones encontradas	Porcentaje % en los 149 pacientes
Microftalmía	2	66	01.3
Coloboma	1	33	0.67
Total	3	100	

Gráfica 19. Se muestra el porcentaje de malformaciones oftalmológicas.



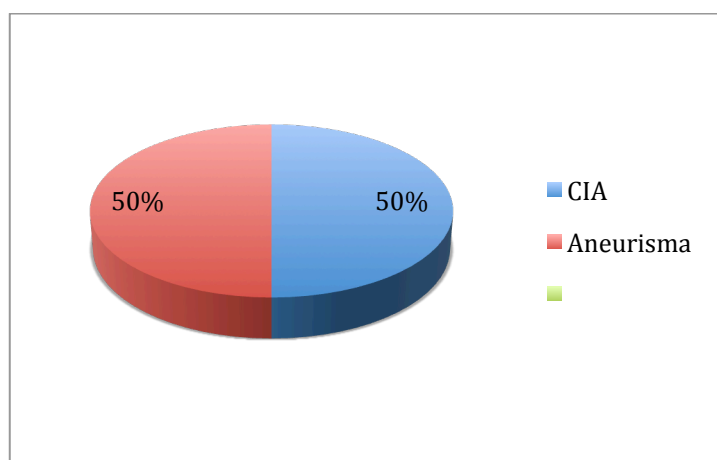
### VII.5.7 Malformaciones Cardiacas: Con malformaciones cardiacas

encontramos solo 1 paciente, el cual presentaba comunicaci3n intraatrial y aneurisma de septum intraatrial, diagnosticado mediante ecocardiograf3a transtor3cica, dichas manifestaciones se consideraron por separado. Tabla 23 y Gr3fica 20.

Tabla 23. Se muestra la frecuencia de malformaciones cardiacas.

Malformaci3n	Frecuencia	Porcentaje en 2 malformaciones cardiacas	Porcentaje % en 149 pacientes
Comunicaci3n Intraatrial	1	50%	.67%
Aneurisma del septum intraatrial	1	50%	.67%
Total	2	100	

Gr3fica 20. Se muestra el porcentaje de las malformaciones cardiacas



### VII.5.8 Otras manifestaciones.

Encontramos ano imperforado en 1 paciente y hemiparesia espástica en otro.

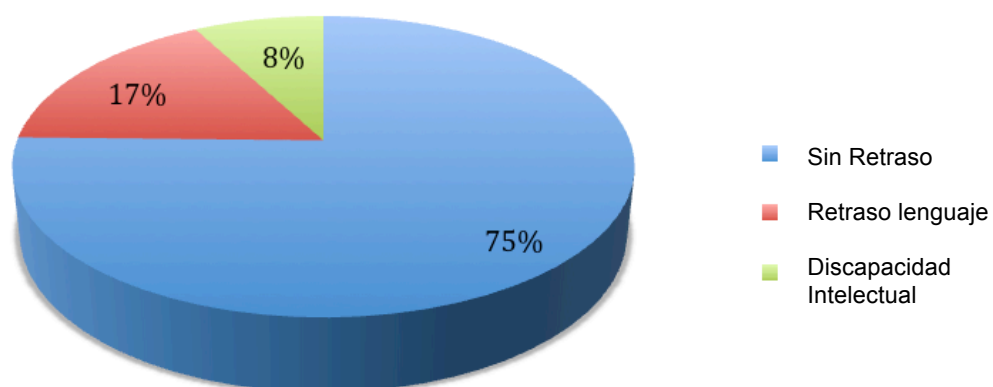
### VII.6 DESARROLLO DEL LENGUAJE E INTELECTUAL.

La mayoría de los pacientes (75%) no presentaron algún tipo de retraso del lenguaje o discapacidad intelectual, solo el 16.8% presentaron retraso en el lenguaje y 8.1% discapacidad intelectual. Tabla 24 y Gráfica 21.

Tabla 24. Se muestra la frecuencia de las alteraciones en el desarrollo del lenguaje e intelectual

Desarrollo	Frecuencia en los 149 pacientes	Porcentaje % de los 149 pacientes
Sin Retraso de ningún tipo	113	75.0
Retraso del lenguaje	25	16.8
Discapacidad Intelectual	12	08.1
Total	149	100

Gráfica 21. Se muestra el porcentaje de de las alteraciones en el desarrollo del lenguaje e intelectual.



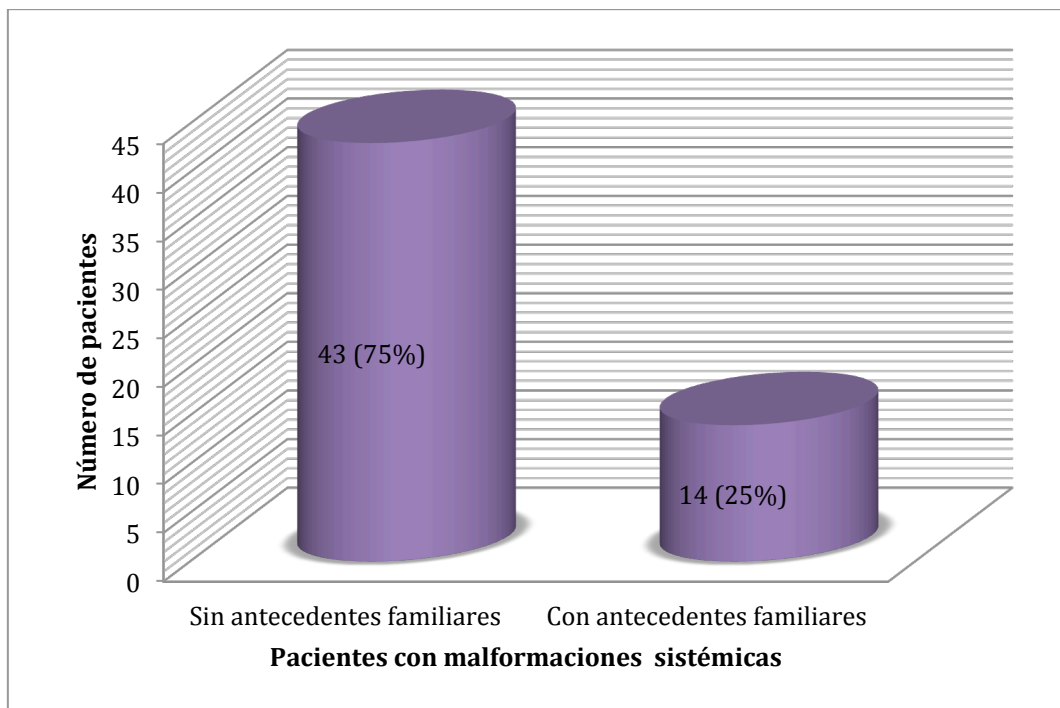


## VII.7 RELACIÓN ANTECEDENTES FAMILIARES CON MALFORMACIÓN SISTEMICA Y MICROTIA AISLADA.

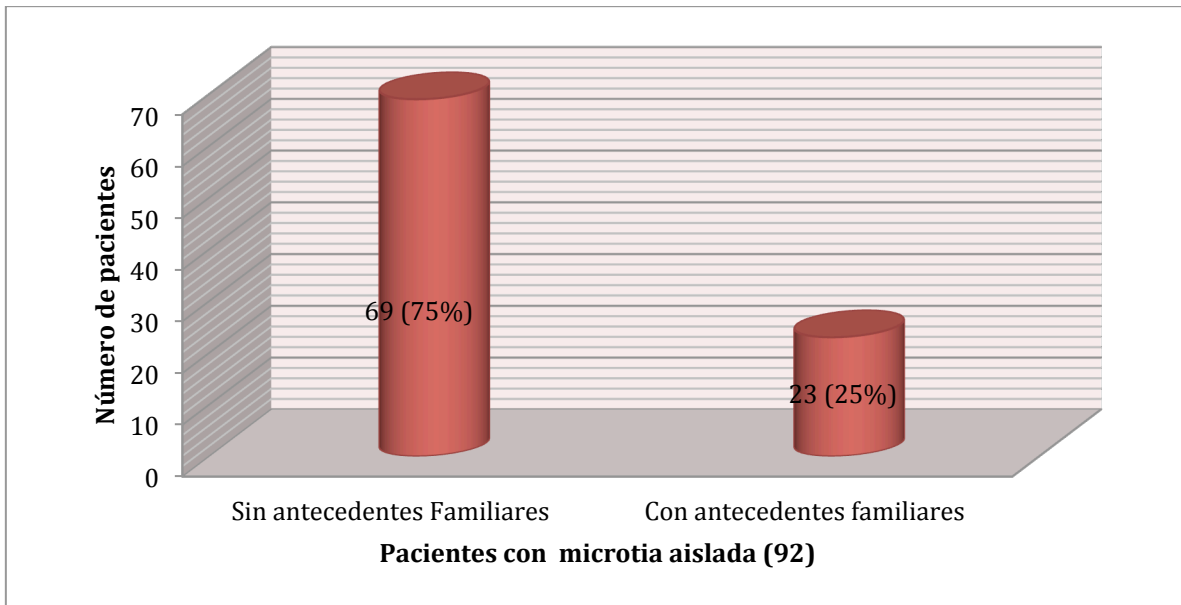
Considerando que pudiera haber diferencia entre la presentación de manifestaciones sistémicas, en pacientes con antecedentes familiares o sin ellos, hicimos 4 grupos : Pacientes con microtia más malformaciones sistémicas con o sin antecedentes y pacientes con microtia aislada con o sin ellos

De los 149 pacientes estudiados, 57 presentaron malformaciones sistémicas asociadas , de estos 43 no tienen antecedentes familiares de espectro FAV y 14 sí los tienen. Gráfica 22.

Gráfica 22. Se muestra el número de pacientes con malformaciones sistémicas con y sin antecedentes familiares.



De los 92 pacientes con microtia aislada la gran mayoría, 69 pacientes (75%), no presentaron antecedentes, mientras que 23 (25%) sí.



No existe diferencia entre los grupos.

## VIII.DISCUSIÓN

El espectro FAV es una entidad clínica compleja en la que probablemente exista heterogeneidad genética. Han sido descritas múltiples malformaciones asociadas al mismo y nuestro objetivo fue describir lo que encontramos en la población del Instituto y comparar nuestros hallazgos con lo que se ha manifestado en otros estudios, tanto de México como de otros países.

La mayoría de nuestra población es originaria del DF, del Estado de México, y de Estados cercanos al DF , por tener fácil acceso geográfico a nuestro Instituto. La edad promedio fue de 6.7 años y la moda de 3, creemos esto es secundario al tipo de hospital , por ser la microtia una malformación muy aparente y por la consecuente hipoacusia que condiciona búsqueda de atención médica temprana.

Llama la atención que en nuestra población el sexo que predominio fue el femenino, aunque solo ligeramente ( relación 1.1 a 1), a diferencia de lo descrito en la mayoría de las poblaciones , en las que predominio el sexo masculino (53). Como ha sido descrito por Canfield Ma y cols (53) , por De Llano y cols en el estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría en donde se encontraron relación de 1.5:1 de varones /mujeres (6) y por otros muchos autores (15)(27)(28). Creemos que se puede tratar de un sesgo poblacional, sin que encontremos una razón de peso que explique esta diferencia.

Observamos que el antecedente de endogamia y consanguinidad es bajo en nuestra población lo que apoya, como ha sido descrito por varios autores (54,55 ) que el espectro FAV no parece ser, en la gran mayoría de los casos, secundario a herencia autosómica recesiva, sin que se descarte la posibilidad de heterogeneidad genética.

Algunos factores prenatales han sido implicados como factores de riesgo, entre ellos embarazos múltiples, anemia , edad materna avanzada, amenaza de aborto, influenza en el primer trimestre, diabetes tipo I o II, algunos medicamentos como isotreonina (56,57). En nuestro estudio destaco el antecedente de amenaza de aborto, que se presentó en el 19.6% de nuestros pacientes; antecedente que ha sido referido en otras publicaciones (58); el otro antecedente de importancia encontrado fue la presencia de DM Tipo 2 en el 4.1%, que si se ha visto relacionado ( 27,28 ). Otros antecedentes encontrados con menos frecuencia fueron, embarazo gemelar en 2.1% y uso de sustancias abortivas en el 1.63%. Se necesitaría de un grupo control para observar si realmente los pacientes presentan mayor riesgo de presentar espectro FAV con los antecedentes antes mencionados.

El tipo de microtia más frecuentemente encontrado, fue la microtia atresia grado III, en el 33% de los casos; no se reporta este dato en forma exacta en otras publicaciones por lo que no podemos comparar nuestro hallazgo con éstas. Todos nuestros pacientes presentan hipoacusia de grados variables, que fue la razón de haber consultado en nuestra Institución. Esto puede ser la causa de que contemos con mayor número de pacientes con grados altos de

microtia y con presencia de atresia. Es probable, sin embargo que en el espectro FAV, haya más frecuencia de grados menores de microtia en la que los pacientes no presentan mayor problema clínico, por lo que no acuden a Instituciones como la nuestra. Por lo antes expuesto no es posible saber con exactitud la prevalencia de cada uno de los tipos de microtia en el espectro FAV. La segunda microtia más encontrada en nuestro estudio fue la tipo II con atresia 32.3% lo que apoya nuestra impresión de que es la hipoacusia lo que concentra a nuestros pacientes.

Tanto en los estudios Internacionales como el mexicano publicado, se ha encontrado con mayor frecuencia presentación unilateral de la microtia, dato que corroboramos en nuestra población de estudio, en la que encontramos 65.7% de casos unilaterales contra el 34% de bilaterales (6,15,53). Con respecto al lado predominante, fue el derecho con el 51%, como ha sido descrito por Okajima H y cols, en su estudio de 592 pacientes, en los que encontraron que el 64% presentaba la afección del lado derecho (58). En el estudio mexicano del INP, se encontró que el 52% presentaba la microtia también del lado derecho (6).

Otro hallazgo importante de nuestro estudio es la presencia de antecedentes familiares de microtia, ya que en nuestra muestra lo encontramos en el 24.83%, muy diferente a los informados en otras poblaciones; en Japón 2.5 a 3.5%, en Alemania 9.4%, en el estado de Massachusetts 9.4%, en China 9.85 (59), así como en otras publicaciones internacionales donde el rango de antecedentes familiares varía entre el 3 y el 15%(15), solo en Finlandia se

encontró una frecuencia del 20% (61). En México en el informe del INP se refiere que el 34% cuentan con antecedentes familiares (6) , similar a la nuestra , lo que puede sugerir una particularidad de la población mexicana, que puede orientarnos a pensar que el probable tipo de herencia sea autosómico dominante con penetrancia reducida.

Otra posibilidad pudiera ser la presencia en nuestra población de polimorfismos que predispongan a padecer espectro FAV, aunado a los factores ambientales a los que estamos expuestos.

En la mayoría de los informes se menciona que es más frecuente encontrar a la microtia en forma aislada, y en un porcentaje menor asociada a múltiples malformaciones. Wu y cols mencionan que encontraron microtia aislada en el 56.2% y en el 43.48% asociada (61). Correa y cols encontraron 66% de casos aislados (62). En México, se observó 60% de casos aislados contra 40% asociado a otras malformaciones, nosotros encontramos microtia aislada en el 62% y 38% con malformaciones asociadas, resultados muy similares, al igual que a los informes de otras poblaciones estudiadas ( 6,15,63,64 ).

En la literatura internacional las malformaciones asociadas, fueron agrupadas de distinta manera a la nuestra, pero en general coinciden en que la malformación más frecuente es la microsomía hemifacial como lo encontramos en nuestros pacientes, al formar parte de las manifestaciones faciales (58); dato que también fue encontrado en los pacientes del INP (6).

Dentro de las manifestaciones faciales, la parálisis facial fue la segunda

entidad encontrada con mayor frecuencia en diversas poblaciones, reportada hasta en el 20%; en porcentaje mucho menor también se encontró paladar hendido. Nuestra población se comporto de manera similar.

Dos de nuestros pacientes presentaron microcefalia la cual, hemos encontrado referida en el estudio de Tasse y cols (67).

De las malformaciones asociadas, las vertebrales ocupan un lugar preponderante, ya que suelen referirse como las segundas malformaciones más frecuentes, al igual que sucedió en nuestros pacientes. Sin embargo se presentaron con mayor frecuencia en nuestros pacientes comparados con los del INP (8.9%) muy probablemente secundario que nuestro Instituto cuenta con un área muy importante de estudio y tratamiento de alteraciones esqueléticas y que por lo mismo se buscan de manera intencionada, aunque en apariencia no haya repercusión clínica. Gibson y col reportaron la presencia de fusiones vertebrales , inestabilidad C1-C2, espina bífida, hemivértabras, vértebras en mariposa y escoliosis. En total, todas juntas, representaron el 30%, cifra que nos parece alta , pero ellos buscaron intencionadamente estas malformaciones, además que es probable que exista alguna causa de sesgo de la población estudiada (63). No hay una manifestación mas común reportada en los diferentes artículos, ya que algunos encontraron como la más frecuente a las fusiones y en otros refieren a la espina bífida oculta. Nosotros encontramos a la vértebra en cuña, las hemivertabras y las vértebras en mariposa (las tres juntas), como las mas frecuentes, seguidas por los defectos en la segmentación y espina bífida (en igual proporción), lo que concuerda con

la literatura analizada.(43, 51,).

Las malformaciones del sistema urinario se han encontrado con frecuencias muy disímiles; existen informes que ni siquiera mencionan un caso y otros como en el estudio de Tasse y col que las encontraron en el 18%. Dentro de las malformaciones se incluyen, agenesia renal, doble uréter, ectopia renal, anomalías renovasculares, hidronefrosis e hidroureter (27,67). En nuestros pacientes encontramos estas manifestaciones en el 6% ocupando el tercer lugar en importancia, frecuencia intermedia a las referidas. Sin embargo, además de las descritas alteraciones, encontramos quistes renales en dos ocasiones, así como vejiga lobulada que no han sido reportadas en las publicaciones revisadas.

Con respecto a las manifestaciones genitales, encontramos criptorquidia e hipospadias en 3 pacientes, ambas han sido reportadas con anterioridad en varios estudios, con un prevalencia baja como en el caso de nuestra muestra (67).

Las manifestaciones oftalmológicas son referidas en la literatura como muy frecuentes hasta en el 35% de los casos, nosotros observamos una frecuencia muy baja de las mismas (1.3%) debido con alta probabilidad, a que nuestro Instituto no es un centro de referencia para problemas oftalmológico pediátricos (67).

De las malformaciones reportadas en las extremidades, nuestra muestra presentó un porcentaje similar a lo referido en la literatura nacional y menor a



los referido por Tasse y cols en quienes las encontraron en el 12 % (67) . En nuestra muestra la malformación más frecuente fue la polidactilia.

Otras manifestaciones que encontramos fueron ano imperforado , la cual sí está reportada en la bibliografía asociada a Espectro FAV con una frecuencia menor, y la parálisis espástica , la cual no está reportada y probablemente se deba a factores adversos al nacimiento, aunque desconocemos la causa de la misma en nuestro paciente (6).

No existen muchos datos en cuanto al retraso mental, en el estudio de México encontraron que el 9.6% de sus pacientes lo presentaban, en nuestra muestra correspondió al 8%, muy similar en ambos grupos como puede apreciarse (6).

Deberá analizarse si forma parte de la expresión del espectro FAV o se trata de una característica independiente. Hay muy poca información a este respecto en la literatura.

Nos pareció interesante analizar si los pacientes con antecedentes familiares, que nos orientan a pensar que tienen mayor carga genética para el Espectro FAV, podrían tener más anomalías asociadas que los pacientes sin antecedentes, encontrando que los pacientes con microtia aislada y los que presentaban manifestaciones asociadas tenían el mismo porcentaje de antecedentes familiares que era de 25 %, al igual que al considerar el total de la muestra, es decir, sin dividirlos en pacientes con microtia aislada o asociada. Esto deberá analizarse en estudios posteriores para ver como se está heredando la microtia en nuestra población y poder comunicar con mayor

precisión a los padres acerca de los riesgos de que la malformación se repita y la severidad con que ésta pueda presentarse.

## IX. CONCLUSIONES

1. En nuestra muestra el sexo más afectado por mínima diferencia fue el femenino.
2. Dentro de los antecedentes prenatales el que se encontró con una frecuencia importante fue la amenaza de aborto, se necesitan mas estudios para considerarlo como un factor de riesgo importante.
3. Los pacientes tuvieron un porcentaje mas elevado de antecedentes heredo familiares que en la bibliografía internacional, lo que podría sugerir un tipo de herencia autosómica dominante con penetrancia reducida en nuestra población o algunas otras posibilidades relacionadas con la particularidad del genoma mexicano o factores ambientales propios de la región.
4. El tipo de microtia mas común observada fue la microtia atresia grado tres unilateral de lado derecho.
5. Las anomalías asociadas mas comunes fueron las faciales, entre la que destaca la microsomia hemifacial, seguida de las manifestaciones vertebrales.
6. Algunos de nuestros pacientes presentaron retraso mental , lo cual se refiere como poco frecuente.
7. Los pacientes con microtia aislada y con malformaciones asociadas tuvieron el mismo porcentaje de antecedentes familiares.

8. Se necesitan más estudios sobre todo de casos y controles para dar mayor peso a nuestras observaciones.

## X. BIBLIOGRAFÍA

1. **Goldenhar M.** Associations malformatives de l'oeil et l'oreille, en particulier le syndrome dermoide épibulbaire-appendices auriculaires-fistula auris congenita et ses relations avec la dysostose mandibulo-faciale. *J Genet Hum* 1952; 1: 243-82.
2. **Gorlin RJ**, Cohen MM, Levin LS. *Syndromes of the Head and Neck.* New York: Oxford University Press 1990; 641-46
3. **Gibson JN**, Alastair MD. Abnormalities of the Spine in Goldenhar's Syndrome. *J Ped Orthopedics* 1996; 16(3): 344-349
4. **Moore K**, Persaud TVN. *Embriología clínica*, 5a. ed., Toronto, Ed. McGraw-Hill 1995; 465-72.
5. **Marín C**, López A, Zarate I: Microtia : Una Malformación olvidada. *Universitarias Médicas* 2003 Vol 47 No 1.
6. **Llano-Rivas I**, Gonzalez-del Angel A, del Castillo V, Reyes R, Carnevale A. Microtia: a clinical and genetic study at the National Institute of Pediatrics in Mexico City. *Arch Med Res* 1999;30:120–4.
7. **Williams PL**, Warwick R, *Gray anatomía*, t. II, Londres: 36 Ed. Churchill Livingston; 1996; 1303-7.
8. **Rohen JW**, Yokochi Ch. *Atlas fotográfico de anatomía humana*, 3a. ed., Madrid, Ed. Mosby/ Doyma libros 1995; 118-9.
9. **Porter CJ** , Tan ST. Congenital auricular anomalies: topographic anatomy, embryology, classification, and treatment strategies, *American Society of Plastic Surgeons* 2005; 115 (6): 1701-12. 6

10. **Mallo M.** Formation of the middle ear: recent progress on the developmental and molecular mechanisms. *Dev Biol* 2001;231:410–19.
11. **Gavalas A,** Davenne M, Lumsden A, Chambon P, Rijli FM. Role of Hoxa-2 in axon pathfinding and rostral hindbrain patterning. *Development* 1997;124:3693–702.
12. **O’Gorman S.** Second branchial arch lineages of the middle ear of wild-type and Hoxa2 mutant mice. *Dev Dyn* 2005;234:124–31.
13. **Mark M,** Lufkin T, Vonesch JL, Ruberte E, Olivo JC, Dolle P, Gorry P, Lumsden A, Chambon P. Two rhombomeres are altered in Hoxa-1 mutant mice. *Development* 1993;119:319–38.
14. **Rowe TM,** Rizzi M, Hirose K, Peters GA, Sen GC. A role of the double-stranded RNA-binding protein PACT in mouse ear development and hearing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:5823–8.
15. **F Alasti ,** G Van Camp., Genetics of microtia and associated síndromes; *J Med Genet* 2009 46: 361-369
16. **Raft S,** Nowotschin S, Liao J, Morrow BE. Suppression of neural fate and control of inner ear morphogenesis by Tbx1. *Development* 2004;131:1801–181.
17. **Alasdair Hunter.** Elements of morphology: Stándar Terminology of The Ear. *American Journal Of Medical Genetics Part A.* Pag 56.
18. **Castilla EE,** Orioli IM. ECLAMC: the Latin- American collaborative study of congenital malformations. *Community Genet* 2004; 7 (2- 3): 76-94.
19. Guías diagnósticas de microtia. [http://hgm.salud.gob.mx/servmed/u\\_plastica\\_guias\\_5c.html](http://hgm.salud.gob.mx/servmed/u_plastica_guias_5c.html)

20. **Gorlin**, JJ, Cohen, MM, Jr., Hennekam, RCM Síndromes de la cabeza y el cuello. Nueva York: Oxford University. Prensa (4<sup>a</sup> ed.), 2001. P. 790.
21. **Saroux**, H., Grignon, J.-L., Dhermy, P. Al respecto d'une la observación familiale de síndrome de Goldenhar  
Franceschetti. Bull. Soc. Ophtal. Franc. 63: 705-707, 1963.
22. **Proto F**, Scullica, L. COLABORADORES allo studio della ereditarieta morir dermoidi epibulbari. Acta Genet. MedicinaGemelloi. 15:. 351-363, 1966
23. **Fraser**, GR de comunicación personal. Adelaide, Australia 1967
24. **Krause U**. El síndrome de Goldenhar que afectan a dos hermanos. Acta Oftalmología. 48:. 494-499, 1970
25. **Rollnick BR**, Kaye, CI, Nagatoshi, K., Hauck, W., Martin, AO displasia Oculoauriculovertebral y variantes:. características fenotípicas de los 294 pacientes Soy. J. Med. Genet. 26:. 361-375, 1987
26. **Rollnick, BR**, Kaye, CI Microsomía Hemifacial y variantes: los datos genealógicos. soy. J. Med. Genet. 15:. 1988; 233-253.
27. **Okajima H**, Takeichi Y, Umeda K, Baba S. Clinical analysis of 592 patients with microtia. Acta Otolaryngol Suppl 1996;52:18–24.
28. **Harris J**, Kallen B, Robert E. The epidemiology of anotia and microtia. J Med Genet 1996;33:809–13.
29. **Stern RS**, Rosa F, Baum C. Isotretinoin and pregnancy. J Am Acad Dermatol 1984;10:851–4.

30. **Phelps PD**, Lloyd GA, Poswillo DE. The ear deformities in craniofacial microsomia and oculo-auriculo-vertebral dysplasia. *J Laryngol Otol.* 1983 Nov;97(11):995-1005
31. **Pont SJ**, Robbins JM, Bird TM, Gibson JB, Cleves MA, Tilford JM, Aitken ME. Congenital malformations among liveborn infants with trisomies 18 and 13. *Am J Med Genet A* 2006;140:1749–56.
32. **Milic A**, Blaser S, Robinson A, Viero S, Halliday W, Winsor E, Toi A, Thomas M, Chitayat D. Prenatal detection of microtia by MRI in a fetus with trisomy 22. *Pediatr Radiol* 2006;36:706–10.
33. **Veltman JA**, Jonkers Y, Nuijten I, Janssen I, van der Vliet W, Huys E, Vermeesch J, Van Buggenhout G, Fryns JP, Admiraal R, Terhal P, Lacombe D, van Kessel AG, Smeets D, Schoenmakers EF, van Ravenswaaij-Arts CM. Definition of a critical region on chromosome 18 for congenital aural atresia by arrayCGH. *Am J Hum Genet* 2003;72:1578–84.
34. **Tucker AS**, Watson, R.P., Lettice, L.A., Yamada, G. and Hill, R.E. (2004) Bapx1 regulates patterning in the middle ear: altered regulatory role in the transition from the proximal jaw during vertebrate evolution. *Development*, 131, 1235–1245.
35. **Sven Fischer**, Hermann-Josef Lüdecke, Histone acetylation dependent allelic expression imbalance of BAPX1 in patients with the oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Human Molecular Genetics*, 2006, Vol. 15, No. 4 581–587
36. **F. Alasti**, A. Sadeghi, M. H. Sanati, M. Farhadi, E. Stollar, T. Somers, et al., A Mutation in HOXA2 is responsible for autosomal recessive microtia in an



- Iranian family, *Am. J. Hum. Genet.* 82 (April (4)) (2008) 982–991.
37. **M.A. Tischfield**, T.M. Bosley, M.A. Salih, I.A. Alorainy, E.C. Sener, M.J. Nester, et al., Homozygous HOXA1 mutations disrupt human brainstem, inner ear, cardiovascular and cognitive development, *Nat. Genet.* 37 (October (10)) (2005) 1035– 1037
38. **E. Kutejova**, B. Engist, M. Self, G. Oliver, P. Kirilenko, N. Bobola, Six2 functions redundantly immediately downstream of Hoxa2, *Development* 135 (April (8)) (2008) 1463–1470.
39. **Kelberman D**, Tyson J, Chandler DC, McInerney AM, Slee J, Albert D, Aymat A, Botma M, Calvert M, Goldblatt J, Haan EA, Laing NG, Lim J, Malcolm S, Singer SL, Winter RM, Bitner-Glindzicz M. Hemifacial microsomia: progress in understanding the genetic basis of a complex malformation syndrome. *Hum Genet* 2001;109:638– 45.
40. **Tucker AS**, Watson RP, Lettice LA, Yamada G, Hill RE. Bapx1 regulates patterning in the middle ear: altered regulatory role in the transition from the proximal jaw during vertebrate evolution. *Development* 2004;131:1235–45.
41. **Cousley R**, Naora H, Yokoyama M, Kimura M, Otani H. Validity of the Hfm transgenic mouse as a model for hemifacial microsomia. *Cleft Palate Craniofac J* 2002;39:81–92.
42. **Kosaki R**, Fujimaru R, Samejima H, Yamada H, Izumi K, Iijima K, Kosaki K. Wide phenotypic variations within a family with SALL1 mutations: Isolated external ear abnormalities to Goldenhar syndrome. *Am J Med Genet A* 2007;1:1087–90.

43. **Cassidy SB**, Cassidy, Judith E Allanson. Management of genetic síndromes/(edit by) - 3rd ed. Capitulo 39. Oculo-auriculo-vertebral Spectrum. Koenraad D. 587-595.
44. **Chaudhuri Z**, Grover AK, Bageja S, Jha SN, Mohan S (2007) Morning glory anomaly with bilateral choroidal colobomas in
45. **Kaye CI**, Rollnick BR, Hauck WW, Martin AO, Richtsmeyer JT, Nagatoshi K (1989) Microtia and associated anomalies. Am J Med Genet 34574-578.
46. **Bess FH**, Humes LE (1990) Audiology: The Fundamentals. Balti- more, MD: Williams and Wilkins.
47. **Carvalho GJ**, Song CS, Vargervik K, calwani AK (1999) Auditory and facial nerve dysfunction in patients with hemifacial micro- somia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 125:209-212.
48. **Keogh IJ**, Troulis MJ, Monroy AA, Eavey RD, Kaban LB (2007) Isolated microtia as a marker for unsuspected hemifacial micro- somia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 133:997-1001.
49. **D'Antonia LL**, Rice RD, Fink SC (1998) Evaluation of pharyngeal and laryngeal structure and function in patients with oculo- auriculo-vertebral spectrum. Cleft Palate Craniofac J 351333-341.
50. **Morrison PJ**, Mulholland HC, Craig BG, Nevin NC (1992) Cardio-vascular abnormalities in the oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). Am J Med Genet 44:425-428.
51. **Gibson JNA**, Sillence DO, Taylor TKF (1996) Abnormalities of the spine in Goldenhar's syndrome. J Pediatr Orthopaed

52. **Figueroa AA**, Friede H (1985) Costovertebral malformation in hemifacial microsomia. *J Craniofac Genet Dev Biol Suppl* 1: 167-178.
53. **Mark A.** Canfield,1\* Peter H. Langlois: Epidemiologic Features and Clinical Subgroups of Anotia/Microtia in Texas . *Birth Defects Research (Part A)* 85:905–913 (2009)
54. **Christiane T**, Frank Majewskib. A family with autosomal dominant oculoauriculo-vertebral spectrum . *Clinical Dysmorphology* 2007, 16:1–7
55. **Regenbogen L**, Godel V, Goya V, Goodman RM (1982). Further evidence for an autosomal dominant form of oculoauriculovertebral dysplasia. *Clin Genet* 21:161–167.
56. **Harris J**, Kallen B, Robert E. The epidemiology of anotia and microtia. *J Med Genet* 1996;33:809–13
57. **Shaw GM**, Carmichael SL, Kaidarova Z, Harris JA. Epidemiologic characteristics of anotia and microtia in California, 1989-1997. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratology* 2004;70:472–5.
58. **Okajima H**, Takeichi Y, Umeda K, Baba S. Clinical analysis of 592 patients with microtia. *Acta Otolaryngol Suppl* 1996;52:18–24.
59. **Tuomas Klockars**, M.D.,Ph.D., and Jorma Rautio, MD. Embriology and Epidemiology of Microtia. *Facial Plastic surgery/ Volume 25, Number 3* 2009
60. **Suutarla S**, Rautio J, Ritvanen A, Ala-Mello S, Jero J, Klockars T. Microtia in Finland: comparison of characteristics in different populations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:1211–17
61. **J. Wu et al.** / *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 74 (2010) 275–278

62. **Correa A**, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, Cleves MA, Riehle-Colarusso TJ, Waller DK, Reece A, and the National Birth Defects Prevention Study. 2008. Diabetes and structural birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:237.e1–e9.
63. **Gibson JNA**, Sillence DO, Taylor TKF (1996) Abnormalities of the spine in Goldenhar's syndrome. *J Pediatr Orthopaed* 16:344-349.
64. **Forrester MB**, Merz RD. 2005. Descriptive epidemiology of anotia and microtia, Hawaii, 1986–2002. *Congenital Anom* 45:119–124. ,
65. **Gupta A**, Patton MA. 1995. Familial microtia with meatal atresia and conductive deafness in five generations. *Am J Med Genet* 59:238–241
66. **Gibson JNA**, Sillence DO, Taylor TKF (1996) Abnormalities of the spine in Goldenhar's syndrome. *J Pediatr Orthopaed* 16:344-349
67. **Tasse C**, Bohringer S, Fischer S 2005. Oculo-auriculo- vertebral spectrum OAVS: Clinical evaluation and severity scoring of 53 patients and proposal for a new classification. *Eur J Med Genet* 48:397-411